

MONOCARDO

Miocardiopatía hipertrófica



MONOCARDO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN II • Número 2 • 2000



Presidente

Dr. Carlos Junquera Planas

Vicepresidente 1.^o

Dr. Francisco Martí Bernal

Vicepresidente 2.^o

Dr. José Moreu Burgos

Secretario

Dr. Carlos Almería Valera

Tesorero

Dr. José Luis Álvarez Cuesta

Editor Jefe

Dr. Fernando Arribas Insaurriaga

Vocales

Dra. Araceli Boraita

Dr. José Luis Moya Mur

Vocales autonómicos

Madrid: Dr. Luis Sosa Martín

Castilla-La Mancha: Dr. Juan Luis Bardaji Mayor

Castilla y León: Dr. Emilio Barroso Muñoz

La Rioja: Dr. Javier Enjuto Olabera

Cantabria: Dr. Atilano Sánchez González

Coordinación Editorial

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.A.) 2000

MADRID: C. I. Venecia 2 - Alfa III. Planta 5.^a. Oficina 160. Isabel Colbrand, 10. 28050 Madrid. Teléf. 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67

E-mail: aulamed@idecnet.com

BARCELONA: Diagonal, 341, 3.^o 2.^a. 08037 Barcelona. Teléf. 93 207 53 12 - Fax: 93 207 69 08

D. L.: M - 13920/1984. S V R - 311 • ISSN: 0214-4751

MONOCARDO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN II • Número 2 • 2000



EDITOR Jefe

Dr. Fernando Arribas Insaurriaga

Dirección postal

Sociedad Castellana de Cardiología
Avda. de Menéndez Pelayo, 67
28009 Madrid



2.^a ÉPOCA • VOLUMEN II • Número 2 • 2000

Miocardiopatía hipertrófica

Director: C. Sáenz de la Calzada

Profesor Titular de Cardiología. Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre

PRÓLOGO

C. Sáenz de la Calzada

DEVENIR CONCEPTUAL DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

P. Zarco

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: ENFOQUE Y MANEJO DEL PACIENTE ASINTOMÁTICO

F. Alfonso

VALORACIÓN DE LA DISNEA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

E. González Cocina, F. Ruiz Mateas, G. Rosas Cervantes, F. Torres Calvo, E. Rueda Calle y C. Sáenz de la Calzada

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: MANEJO DEL PACIENTE CON ANGINA

A. Albarrán, J. Tascón, J. Andréu, M. Alonso, F. Hernández, M. T. Velázquez, V. Sánchez, M. Pombo y R. Dalmau

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: MANEJO DEL PACIENTE CON PALPITACIONES/SÍNCOPE.

PAPEL DEL DESFIBRILADOR IMPLANTABLE
J. Brugada, L. Mont y B. Herreros

ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA

J. Tascón, A. Albarrán, F. Hernández, M. Alonso, J. Andréu, R. Dalmau, M. Pombo y M. T. Velázquez

Introducción. La MH como desafío para el cardiólogo clínico. Por su devenir conceptual. Ejemplo para comprender e integrar el concepto de la cardiociencia.

89

Historia y clasificación. Biología molecular de la miocardiopatía hipertrófica (MCH). Correlaciones funcionales-moleculares. Fisiopatología integrada de la MCH. Futuro.

91

Criterios y problemas diagnósticos en pacientes asintomáticos. Aspectos clínicos. Aspectos genéticos. **Seguimiento evolución del paciente asintomático. Valoración del riesgo de muerte súbita y medidas terapéuticas.** Riesgo de muerte súbita. Medidas terapéuticas. **Agradecimientos.**

102

Fisiopatología de la disnea en la MH. Genética molecular. Isquemia miocárdica. Distancia diastólica. **Remodelado ventricular izquierdo en la MH.** Progresión de la hipertrofia ventricular. Fase dilatada con disfunción sistólica. Fase de remodelado lento sin dilatación. **Pruebas diagnósticas.** Ecocardiograma-Doppler. Pruebas isotópicas. Cateterismo cardíaco. **Implicaciones pronósticas.** **Tratamiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca en la MH.** Tratamiento farmacológico. Tratamiento no farmacológico. Prevención de la progresión de la enfermedad.

116

Introducción. Bases fisiopatológicas de la angina en la MCH. Fármacos utilizados en la angina en la MCH. Beta-bloqueantes. Calcioantagonistas. Fármacos antiarrítmicos. Tratamiento no farmacológico. **Tratamiento quirúrgico. Marcapasos. Ablación septal percutánea con alcohol. Conclusiones.**

127

Resumen. Introducción. Alteraciones causadas por la enfermedad y su relación con la muerte súbita. Mecanismos de la muerte súbita o síncope en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Factores asociados a la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Estratificación del riesgo. Tratamiento preventivo de la muerte súbita. Utilización del desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

137

Introducción. Estimulación secuencial aurículo-ventricular. Efecto de la estimulación secuencial sobre el gradiente. Efecto de la estimulación secuencial sobre la insuficiencia mitral. Efecto de la estimulación secuencial sobre la función diastólica. Efecto de la estimulación secuencial sobre la clase funcional. Complicaciones de la estimulación A-V. **Necrosis septal.** Efecto de la necrosis septal sobre el gradiente. Efecto de la necrosis septal sobre la insuficiencia mitral. Efecto de la necrosis septal sobre función sistólica y diastólica. Efecto de la necrosis septal sobre la clase funcional. Complicaciones de la necrosis septal. **Conclusiones.**

144



2.^a ÉPOCA • VOLUMEN II • Número 2 • 2000

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

L. Montserrat Iglesias y M. Penas Lado

Introducción. Mecanismos y desencadenantes de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. **Estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica.** Identificación de pacientes con alto riesgo de muerte súbita. Genes y muerte súbita. Criterios clínicos (sintomatología e historia familiar). Predictores ecocardiográficos. Respuesta de tensión arterial al ejercicio. Criterios electrofisiológicos. **Valoración integral del riesgo de muerte súbita en la MCH.** Manejo del paciente de alto riesgo. Ejercicio y miocardiopatía hipertrófica. Estratificación del riesgo en la MCH: algo más que la muerte súbita. Riesgo de embolismo en la MCH y su manejo. Riesgo y profilaxis de la endocarditis en la MCH. Muerte «no súbita» en la MCH. **Futuro de la estratificación del riesgo en la MCH.**

153

EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

L. C. Maroto Castellanos y J. J. Rufilanchas

Introducción. Morfología. Técnica quirúrgica. Mietomía septal. Operación de Konno modificada. Sustitución valvular mitral (SVM). **Resultados.** Morbimortalidad hospitalaria. Gradientes postoperatorios. Seguimiento. Mortalidad tardía. **Discusión.**

162

Prólogo

C. Sáenz de la Calzada
Prof. Titular de Cardiología
Jefe de Servicio de Cardiología
Hospital 12 de Octubre

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MH) ha sido, y sigue siendo una enfermedad de gran interés por varios motivos:

La MH como desafío para el cardiólogo clínico

A pesar de los recientes conocimientos genético-moleculares, el diagnóstico y tratamiento de la MH no siempre son fáciles en la práctica. Desde hace tiempo se sabe la gran diversidad de manifestaciones clínicas que puede adoptar, compartiendo síntomas, y otros datos clínicos, con la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, estenosis aórtica, arritmias mortales en sujetos aparentemente sanos y el corazón de algunos atletas. Omitiendo ahora los determinantes genéticos de ciertos patrones morfológicos y pronósticos, el cardiólogo práctico debe considerar que la diversidad clínica de la MH viene dada por la presencia y modo de combinarse ocho elementos clínicos:

- 1) Grado y localización de la hipertrofia ventricular.
- 2) Grado de obstrucción a la salida ventricular o medioventricular.
- 3) Grado de insuficiencia mitral.
- 4) Presencia de isquemia miocárdica.
- 5) Presencia de diversas arritmias (taqui, bradi, supra o ventriculares).
- 6) Grado de disfunción diastólica.
- 7) Progresión al fallo contráctil.
- 8) Posibilidad de sufrir endocarditis infecciosa.

Independientemente de estos elementos, la MH puede presentarse asintomática, con disnea, angina, síncope o muerte súbita, o muerte por causa no súbita.

Por su devenir conceptual

Dejando a parte las primeras descripciones hechas por autores franceses (a finales del siglo XIX) y un alemán (principio del XX), y las descripciones de Brock y Teare (en los años 50 del siglo XX), la MH empezó siendo una enfermedad inglesa, luego norteamericana y ahora es internacional. Sintetizando el devenir conceptual, la MH pasó por varias etapas.

Comenzó definiéndose como una enfermedad miocárdica obstructivo-hipertrofante, que afectaba a jóvenes y edades medias y de muy mal pronóstico.

Posteriormente se vio que la obstrucción era adjetiva y que lo definitivo era la hipertrofia ventricular y su disfunción diastólica.

Más tarde se descubrió que la hipertrofia (en un principio siempre asimétrica), podía localizarse en diferentes regiones del miocardio. También fue evidente que podía afectar a cualquier edad y que su pronóstico era bastante mejor de lo que se había creído inicialmente.

Finalmente, en los últimos años, se ha demostrado que puede haber MH sin hipertrofia y que genéticamente es ya una enfermedad del sarcomero, más que del miocardio. Los conocimientos genéticos empiezan a explicar la diversidad clínica y la falta de correlación entre la muerte súbita y diversos caracteres clínicos clásicos.

El futuro diagnóstico, pronóstico y terapéutico es, por tanto, fascinante.

Ejemplo para comprender e integrar el concepto de la cardiociencia

La cardiociencia es toda la serie de conocimientos genéticos, moleculares, bioquímicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos, etc., que atañen a las enfermedades cardíacas. Existen cardiopatías en las que los avances de su manejo clínico se deben al desarrollo de técnicas, más que a lo aportado por la cardiociencia. Ejemplo de ello sería la estenosis mi-

tral. Todo su avance recae sobre la ecocardiografía y la valvuloplastía, pero poco se ha avanzado en la cardiociencia de la estenosis mitral.

Por el contrario, la MH es la enfermedad donde todas las aportaciones de la cardiociencia confluyen de manera evidente. Además, cada concepto nuevo, lejos de anular a los clásicos, los enriquecen e iluminan. Por ello, la MH es un ejemplo magnífico de lo que puede aportarnos la cardiociencia.

La presente monografía sobre MH, ha pretendido desarrollar todos los aspectos antes mencionados. No obstante, para dar a la monografía un carácter práctico, la he diseñado partiendo de las formas de presentación de la MH. Tras un primer capítulo

de devenir conceptual, se aborda el paciente asintomático, con disnea/insuficiencia cardíaca, angina, palpitaciones-síncope, seguido del tratamiento quirúrgico y no quirúrgico y de la estratificación del riesgo. Para ello he solicitado la colaboración de un elenco de autores, que son expertos en el tema. Como siempre ocurre en este tipo de monografías, algunos aspectos se repiten y se expresan criterios, no siempre uniformes, pero ello es también una característica de la MH, al menos por ahora.

Por último, todas las virtudes que hay en esta monografía se deben a sus respectivos autores. Los defectos se deben a mí.

Devenir conceptual de la miocardiopatía hipertrófica

P. Zarco

Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense

HISTORIA Y CLASIFICACIÓN

La historia de las miocardiopatías coincide exactamente en el tiempo con mi especialidad de Cardiología. En 1956 Paul Wood¹ señalaba en la segunda edición de su libro *Diseases of the Heart and Circulation*, que el mejor tributo que se podía rendir a la excelencia del músculo cardíaco era la brevedad del capítulo dedicado a las enfermedades primarias del miocardio. Un año después, mientras yo estaba en el National Heart Hospital, Wallace Brigden, a la sazón médico del mismo hospital juntamente con Paul Wood, acuñaba el término *miocardiopatías* para describir un grupo de enfermedades poco frecuentes del miocardio de origen no coronario². La publicación de Brigden

abrió un capítulo nuevo en las enfermedades cardiovasculares.

Aunque Vulpain³ y su discípulo Liouville en 1869 y Schmincke en 1907⁵ habían descrito cuatro casos típicos de esta entidad, la historia moderna de la misma comienza con Lord Brock, quien en 1956 operó una estenosis aórtica que falleció y en la autopsia el patólogo no encontró ninguna obstrucción. Por este motivo, Lord Brock la describió como «obstrucción funcional al tracto de salida del ventrículo izquierdo»⁶.

En 1958, Teare⁷, patólogo del St. George's Hospital de Londres, publicó nueve casos de hipertrofia asimétrica del corazón, que desde el punto de vista histológico se caracterizaban por desorganización de las fibras musculares (disarray) que actualmente se denomina miocardiopatía hipertrófica (figs. 1 y 2),

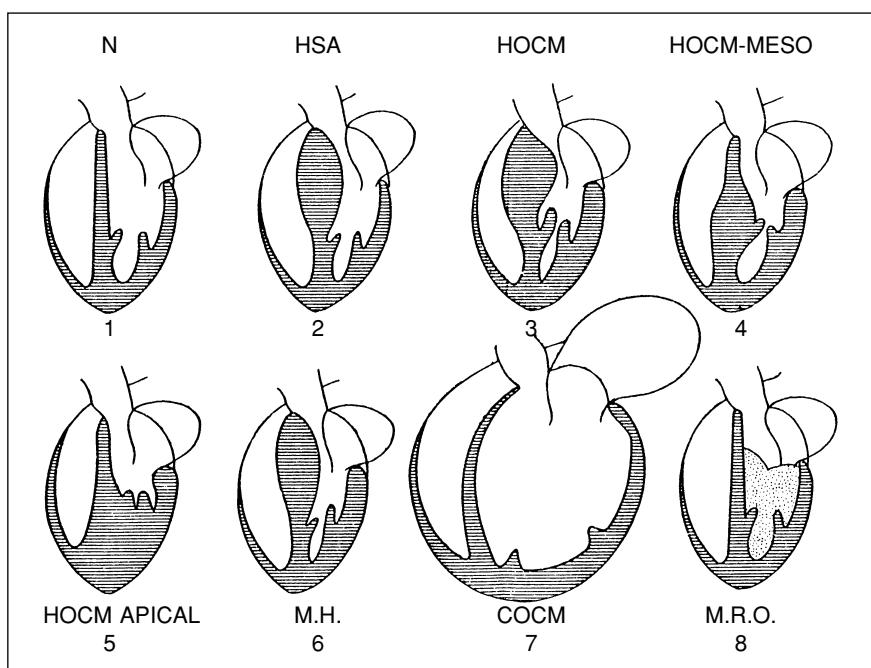


Figura 1.—Clasificación de las miocardiopatías. 1. Normal. 2. Hipertrofia septal asimétrica. 3. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. 4. Miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia septal mesoventricular. 5. Miocardiopatía hipertrófica apical. 6. Miocardiopatía hipertrófica generalizada. 7. Miocardiopatía dilatada y 8. Miocardiopatía restrictiva.

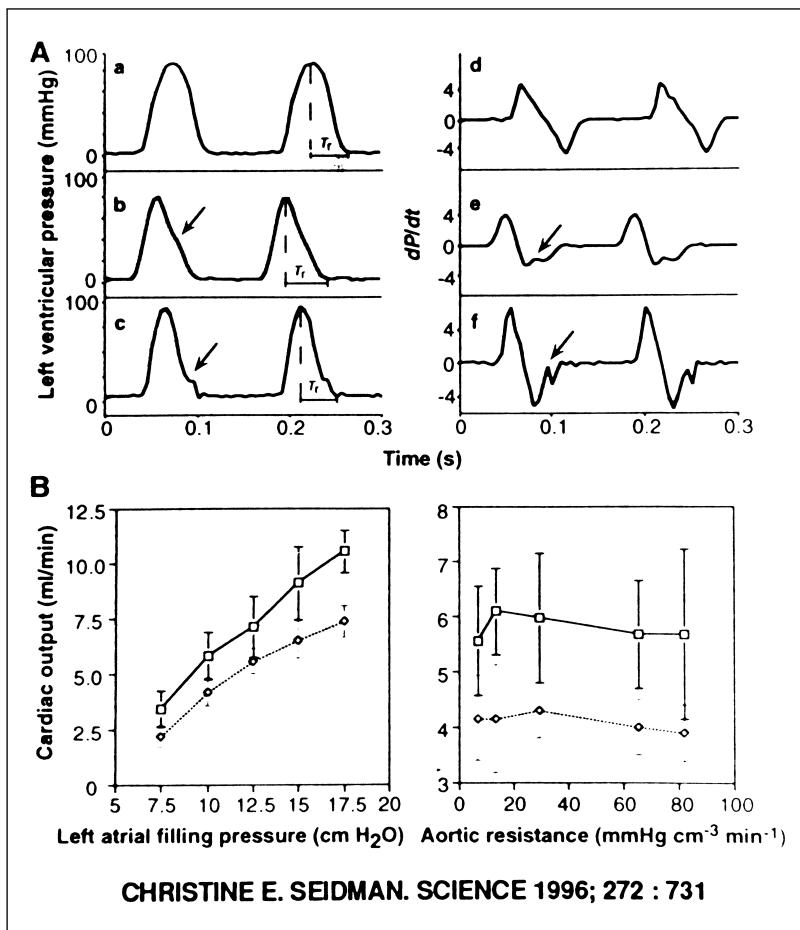


Figura 2.—Presión ventricular izquierda, en la columna izquierda y dP/dT en la columna derecha en corazón aislado de ratón mutante arginina-glicina en la cadena pesada de la miosina alfa, comparado con un ratón normal. En a corazón de un ratón normal. En b y c corazón de ratón mutante a las 5 semanas y a las 15 semanas. En la columna izquierda señalado con flechas se ve la alteración de la relajación que marca una muesca en la columna derecha de la dP/dT , también señalada con flecha. En f el estado hipercontráctil en el aumento de la dP/dT max. En la gráfica inferior se ve el descenso del volumen minuto del corazón mutante (Tomada de 35).

pero señalando también una de las características clínicas de la enfermedad, la muerte súbita, porque ocho de ellos fallecieron de esta manera, mientras esperaban el autobús en la confluencia de Hyde Park Corner, junto al antiguo St George's. Teare pareció dar la salida a una carrera desenfrenada de publicaciones de una entidad «camaleónica, si no químérica» como señaló Burchell⁸, que se ha descrito en la literatura médica con, por lo menos, 61 denominaciones (tabla I). Esta variada taxonomía está centrada en dos de los hechos más llamativos de la enfermedad, la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo y la hipertrofia cardíaca que han dominado las numerosas denominaciones. Así, en esta carrera lingüística, las más populares fueron la americana de estenosis subaórtica idiopática hipertrófica (IHSS) y la inglesa de miocardiopatía hipertrófica (HOCM) con o sin obstrucción (fig. 3).

La hipertrofia cardíaca y la obliteración de la cavidad —la eliminación de la cavidad como quiere Goodwin⁸—, es el hecho consustancial con la mio-

cardiopatía hipertrófica, aunque hay casos, también, con obstrucción al tracto de salida. Incluso hay pacientes sin hipertrofia, aunque histológicamente tienen desorganización miofibrilar que pueden presentar síntomas graves, como muerte súbita. Estos hallazgos han desviado la atención del componente sistólico de la enfermedad al componente diastólico, llegando a afirmarse que la obstrucción a la eyección en el tracto de salida es un hecho acompañante y no definitivo de la enfermedad (Goodwin, 1970)⁸. En realidad, el dato fundamental es la hipertrofia cardíaca, la hipertrofia cardíaca inapropiada.

En un primer momento, las miocardiopatías se clasificaron en primarias y secundarias, según afectaran exclusivamente al miocardio o acompañaran a un proceso sistémico. A pesar de la larga lista de miocardiopatías secundarias, la mayoría de los casos de miocardiopatía son de causa o asociación desconocida y, por ello, Goodwin y Oakley¹⁰ propusieron que el término miocardiopatía se reserve para las miocardiopatías primarias, denominando a las

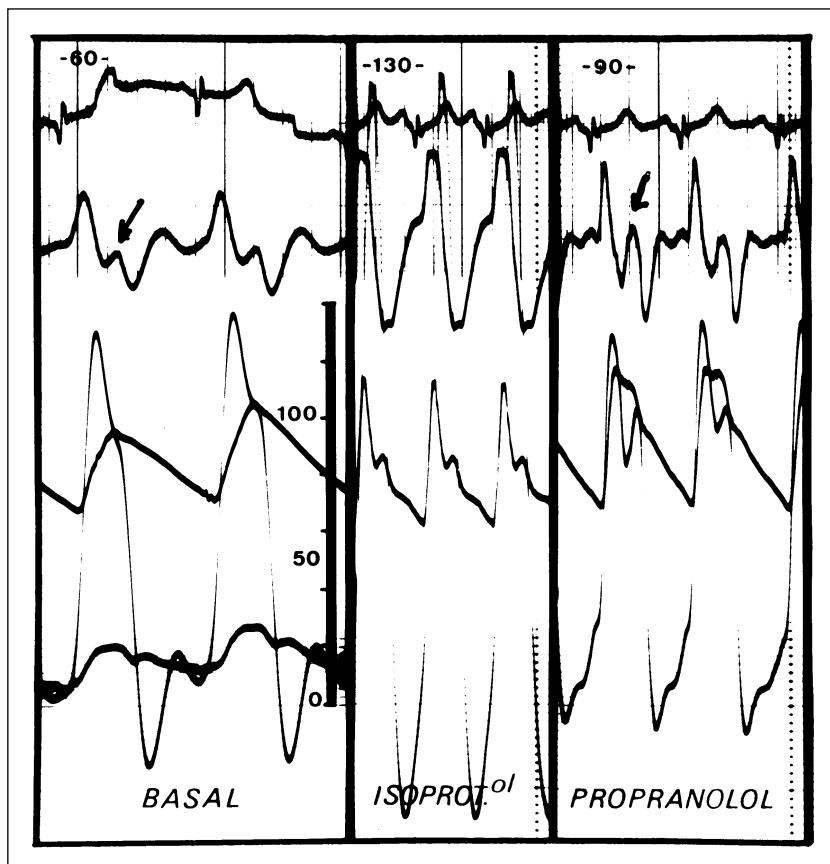


Figura 3.—Trazado de una miocardiopatía hipertrófica humana con obstrucción con E.C.G. dP/dT , presión ventricular, presión aórtica basal, con isoproterenol y tras la administración de propranolol. Se ve la muesca diastólica de la dP/dT señalada con flechas, semejantes a las del ratón de la figura 2.

secundarias, enfermedad específica y rara del miocardio, asociada a una enfermedad sistémica.

Cuando Bridgen introdujo el concepto de miocardiopatías, lo hizo precisamente como miocardiopatía no coronaria y, por tanto, las miocardiopatías y la cardiopatía isquémica, denominación introducida por Paul Wood¹, constituyeron en teoría dos formas polares de enfermar el corazón.

Sin embargo el mismo Bridgen unos años más tarde (1964)¹¹, describió la «enfermedad coronaria difusa no trombótica», para señalar unos casos que se comportaban como miocardiopatías sin historia de infarto de miocardio y que en la autopsia tenían enfermedad severa de las arterias coronarias. Y todos los médicos tenemos experiencia de casos sugestivos de miocardiopatía y que en la coronariografía se descubren graves alteraciones coronarias. Hasta tal punto que en muchos protocolos, para el diagnóstico de miocardiopatía, se exige efectuar una coronariografía, que demuestre arterias coronarias normales.

Burch introdujo en 1970¹² el concepto de miocardiopatía isquémica para señalar los cambios dege-

nerativos del miocardio (infarto y fibrosis) debidos a un aporte inadecuado de sangre. Esta denominación ha tenido una amplia difusión y hay que reconocer que, en cualquier caso, por muy restrictivo que sea en su aplicación, la miocardiopatía isquémica es una de las causas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca. Si se emplea el término de miocardiopatía isquémica debe limitarse a los casos de multiinfartos, que se presentan con una clínica de miocardiopatía dilatada con una profunda depresión de la función ventricular y graves obstrucciones coronarias, cuyo tratamiento quirúrgico es el trasplante cardíaco.

Las clasificaciones sirven para llenar el hueco entre la ignorancia y el conocimiento (Goodwin). La Organización Mundial de la Salud en 1982¹³ y 1996¹⁴, siguiendo a la escuela inglesa, ha clasificado las miocardiopatías en miocardiopatías dilatadas, miocardiopatías hipertróficas, miocardiopatías restrictivas y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

A) Las *miocardiopatías dilatadas (MCD)* se caracterizan por la dilatación del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos y su menoscabo de función de

bomba da lugar a síntomas de congestión por detrás de ambos ventrículos, como disnea o edemas y por ello inicialmente estas miocardiopatías se denominaron congestivas. Sus causas son múltiples y pueden ser idiopáticas (de origen desconocido), familiares de causa genética, virales o inmunes, alcohólicas o tóxicas, aunque la mayoría son de origen desconocido. Se presentan como insuficiencia cardíaca, a menudo progresiva, arritmias, tromboembolismo y muerte súbita, apareciendo en cualquier edad. Representa un ejemplo paradigmático del fracaso de la función sistólica del corazón y constituyen la indicación más frecuente del trasplante cardíaco.

B) La *miocardiopatía hipertrófica (MCH)* se caracterizan por hipertrofia del ventrículo izquierdo, que suele ser asimétrica, y compromete el septo y, a veces, el ventrículo derecho, con disminución de la relación volumen/masa y fracaso, fundamentalmente, de la función diastólica o del llenado ventricular. Como la cavidad del ventrículo izquierdo está reducida por la hipertrofia, es la antítesis de la miocardiopatía dilatada y constituye el paradigma del fracaso diastólico. No obstante hay casos con obstrucción al tránsito de salida del ventrículo izquierdo que las hace semejantes a la estenosis aórtica valvular, con la que se confundía al principio. La mayoría de los atletas que mueren en una competición tienen miocardiopatía hipertrófica. Curiosamente los perros dálmatas tienen también esta enfermedad y mueren, con frecuencia, de muerte súbita.

C) Las *miocardiopatías restrictivas (MCR)* se caracterizan porque el tamaño cardíaco y la relación volumen/masa permanecen normales, siendo el desorden básico una disminución de la compliance. Tienen dificultad en el llenado del corazón, pero no por hipertrofia, sino por rigidez y fibrosis del miocardio y se parecen mucho a la pericarditis constrictiva. El cuadro mimifica de tal manera la pericarditis constrictiva, que en los casos de fibrosis endomiocárdica, el tratamiento quirúrgico consiste en la endocardiectomía, de efecto similar a la pericardiectomía de la pericarditis constrictiva. Pero como ésta es una enfermedad tropical, en nuestro medio la mayoría de las miocardiopatías restrictivas no tienen otro tratamiento que el puramente sintomático o el trasplante.

La última miocardiopatía incorporada es la *miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho o displasia arritmogénica del ventrículo derecho*, descrita inicialmente en Francia y que se caracteriza por la sustitución del músculo del ventrículo derecho por placas fibro-grasas. Frecuentemente se hereda con carácter dominante. Se presenta con arritmias y muerte súbita, particularmente en jóvenes. Algunas formas del síndrome de Brugada se ha propuesto que puedan corresponder a este tipo de miocardiopatía.

Las otras miocardiopatías secundarias a procesos conocidos se denominan *miocardiopatías específicas* y se añade el nombre de la enfermedad al de miocardiopatía: por ejemplo, miocardiopatía alcohólica o isquémica.

La figura 1 muestra una clasificación horizontal de las miocardiopatías con las formas más comunes de miocardiopatía hipertrófica (MCH), incluyendo la forma apical descrita por los japoneses²⁰. No obstante como la MCH es tan heterogénea, incluso se ha descrito familias con el carácter histológico de desorganización miocárdica y muerte súbita, sin hipertrofia, y que en la figura 4 habría que incluir como normal^{16, 17}.

Por otra parte, la miocardiopatía hipertrófica puede evolucionar hacia la miocardiopatía dilatada, particularmente si se complica con un infarto de miocardio. También una forma especial es la miocardiopatía hipertrófica del viejo¹⁸⁻²⁰.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH)

La etapa actual de las miocardiopatías comienza con la introducción de la genética molecular en el estudio de las miocardiopatías^{21, 22}. Aunque se sabía que la miocardiopatía hipertrófica se heredaba por un gen autosómico dominante de penetración variable, hasta que no se introdujeron una serie de técnicas de biología molecular no se pudo investigar el defecto genético subyacente.

El primer paso se dio con la introducción del ADN recombinante en la década del 70 y su aplicación inmediata en la genética molecular que cambió drásticamente la posibilidad de explorar las bases moleculares de estas enfermedades (Roberts, 1994)²³. En esencia el ADN recombinante está basado en los siguientes hallazgos.

En primer lugar el descubrimiento de las endonucleasas de restricción o restrictasas que cortaban la doble cadena de ADN en fragmentos del tamaño deseado.

En segundo lugar el descubrimiento de la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa que permite obtener ADN complementario (ADNc) del ARN mensajero (ARNm). El ADNc obtenido de esta manera de una proteína conocida actúa de sonda que se ligará solamente con el ADN complementario (gen) lo que permite identificar al ADN que codifica la proteína.

En tercer lugar, una vez descubierta la clonación, se hicieron las primeras moléculas de ADN recombinante artificial, cuyos fragmentos se insertaron en un plásmido para ser obtenido en grandes cantidades.

Por fin las técnicas de secuenciación rápida de los ácidos nucleicos pusieron a punto la aplicación general de las técnicas del ADN recombinante²⁴.

El segundo paso importante y específico en la miocardiopatía hipertrófica fue el desarrollo de la localización de la enfermedad en un cromosoma determinado utilizando la técnica del *polimorfismo de la longitud de un fragmento de restricción* (restriction fragment lenght polymorphism)²¹. *Polimorfismo* son diferencias en la secuencia del ADN que pueden ocurrir en las regiones codificadoras (exones) o en las no codificadoras (intrones) de los genes. O sea, la existencia de dos o más clases, diferentes genéticamente, en la misma población mezclada, por ejemplo sangre Rh-positiva o Rh-negativa, es decir, la ocurrencia simultánea en la población de genomas que tienen variaciones alélicas, bien en la producción alélica de diferentes genotipos o en cambios en el ADN que afecta a patrones de restricción, teniendo en cuenta que alelo es una, de las varias formas alternativas de un gen, que ocupa un locus dado en un cromosoma²⁵.

Pues bien, el polimorfismo en la longitud de los fragmentos obtenidos por enzimas de restricción se refiere a diferencias heredadas en sitios, por ejemplo, causadas por el cambio de una base, que resulta en diferencias en la longitud del fragmento producido por el corte de una enzima de restricción. Esta técnica se emplea para la cartografía del genoma ligándole a un marcador genético. El *análisis del ligamiento* (linkage analysis) se basa en la tendencia de los genes de heredarse conjuntamente (co-segregación) cuando están juntos en el mismo cromosoma como ya supuso Mendel, aunque los genes que él analizó estaban en distintos cromosomas. Cuando una molécula de ADN se corta en distintos fragmentos con una determinada enzima de restricción, estos fragmentos se pueden separar según su tamaño en un gel de electroforesis. Y cuando se pasa una corriente a través del gel cada fragmento se mueve con una velocidad inversa a su peso molecular, produciéndose una serie de bandas. Comparando estas bandas con fragmentos estándar y sometiéndolas a sucesivos cortes con enzimas conocidas de restricción en sucesivas electroforesis, se llega a dividir el ADN en regiones de longitud definida construyéndose un mapa del ADN por enzimas de restricción. Posteriormente por hibridación con ácidos nucleicos marcados con isótopos en análisis de borrones de Southern (*Southern blot*), se pueden identificar las secuencias de pares de bases. E.M. Southern desarrolló una técnica consistente en transferir electroforéticamente segmentos desnaturalizados de ADN de un gel de agarosa a una hoja de papel de filtro de nitrocelulosa por capilaridad; subsecuentemente el segmento de interés del ADN se sonda con un ácido nucleico radioactivo complementario y su posición se determina por autoradiografía. Como el apellido Southern significa precisamente, en inglés, sur o meridional una técni-

ca similar, para identificar ARN en lugar de ADN, se denominó *borrón norte* (northern blot) y, por fin, la misma técnica para identificar proteínas se denominó *borrón oeste* (western blot).

Las sondas de ADN clonado que permite identificar un polimorfismo de la longitud de un fragmento de restricción proporciona una fuente ilimitada de mapeo genético y estudio de familias. Y actualmente se ha facilitado el mapeo de polimorfismos con el empleo de microsatélites.

En los años sesenta se conoció el primer ADN satélite. Se descubrió que cuando se centrifugaba ADN en determinadas condiciones, el ac. nucleico se disponía en dos o más capas. Una banda o estrato principal que contenía los genes y bandas secundarias o bandas satélites. Las bandas satélite constaban de secuencias muy largas de ADN repetitivo. En 1985 se encontraron secuencias repetitivas más cortas que se denominaron minisatélites y a finales de los 80 se encontraron secuencias repetitivas aún más cortas, los *microsatélites*, que sirven como trazadores para sondear el genoma²⁶.

Una vez que se ha obtenido un mapa de restricción del ADN se compara con otros mapas de restricción de familiares y se observa si ha habido alguna mutación. Si la mutación, por ejemplo la pérdida (deleción) o la adición de un fragmento coincide con un cambio fenotípico se puede haber encontrado un marcador genético de una enfermedad. Si la mutación es puntual el mapa de restricción es más difícil. Por ello, la primera anomalía genética que se encontró en la miocardiopatía hipertrófica fue una familia que tenía un gen híbrido alfa-beta en el cromosoma 14, originado por un entrecruzamiento desigual en la meiosis²⁷.

Pero mutaciones puntuales en el cromosoma 14 se obtuvieron a continuación. El cambio de una sola base en un codón del ADN (mutación puntual) produce un nuevo sitio de rotura para el enzima de restricción y se generarán tamaños diferentes de los fragmentos de restricción. Con este punto de partida y esta técnica se estudiaron más familias y examinando cuidadosamente la cadena pesada de la isomiosina beta en el cromosoma 14, se encontraron mutaciones puntuales que son mucho más frecuentes²⁸ que el híbrido de la primera familia que no se ha vuelto a encontrar. Curiosamente, el subsiguiente análisis de la misma familia descubrió una mutación errónea (missense mutation) de arginina a cisteína en posición 453 en el gen de la isomiosina de cadena pesada-beta, mutación que se encontró en otras familias sin relación de parentesco y que tenían miocardiopatía hipertrófica y ningún gen híbrido (Watkins y cols., 1992)²⁹. Así que, probablemente, la miocardiopatía hipertrófica se debía a la mutación errónea y no al gen híbrido.

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y, sorprendentemente, es igualmente heterogénea desde el punto de vista genético. Hay cuatro tipos de genes clásicos y se han añadido unos cuantos más^{30,31}.

El *grupo 1* pertenece al cromosoma 14 y se refiere a mutaciones en la cadena pesada de la isomiosina beta 14q11-12. Se han descrito una serie de familias, una sola de ellas con la adición de un gen híbrido alfa/beta al tandem de las isomiosinas alfa y beta y una larga serie de otras familias con mutaciones puntuales erróneas (una sola base de un sólo codón que cambia un único aminoácido) de la isomiosina beta³².

El *grupo 2* pertenece, de momento, a tres familias, una muy grande y dos pequeñas, cuya alteración génica no pertenece a la isomiosina beta, sino que está localizada en el cromosoma 1 (1q3) y consiste en una mutación de la troponina T, la subunidad de unión de la troponina con la tropomiosina³³. También se han descrito mutaciones en la troponina I, que es inhibidora de la contracción y, por lo tanto, favorecedora de la relajación. La troponina C es la subunidad que se une al calcio e inicia la contracción, al originar un cambio conformacional de la tropomiosina que permite la unión de la cabeza de miosina con la actina.

El *grupo 3* pertenece a varias isoformas originadas por empalme alternativo del gen de la *alfa tropomiosina*, localizado en el cromosoma 15. La tropomiosina es una proteína con forma de varilla, que tiene una estructura dimérica alfa enroscada y orientada en paralelo en toda su longitud, que ocupa el surco mayor del filamento de actina. Se han encontrado cuatro mutaciones erróneas, bien en el lugar de la unión de la actina con la miosina o bien donde están situadas la tropoinina I y C, por lo que se ha afirmado que la mutación de la tropomiosina está situado en un «punto caliente» del gen (106). Los miembros afectos de esta mutación tienen un fenotipo en el que la hipertrofia es menor que en otros tipos de miocardiopatía³⁷. En ratones transgénicos con mutación de la alfa-tropomiosina en un «punto caliente», también la supervivencia de los ratones transgénicos era similar a los normales, aunque había alteración hipodinámica tanto de la relajación como de la contracción, así como datos morfológicos de hipertrofia, desorganización de las miofibrillas y fibrosis³⁴. Sin embargo, estudios *in vitro* de casos humanos con miofibrillas peladas de este tipo de miocardiopatía, han mostrado aumento de sensibilidad al Ca++ que puede condicionar una mutación acompañada de estado hipercontráctil³⁵.

El *grupo 4* pertenece a una gran familia francesa cuyo locus está en el cromosoma 11 (11p13-q13) (38,38a) y dos familias americanas (Watkins y cols., 1995)³⁶. La mutación afecta a la isoforma cardíaca

de la proteína-C de unión a la miosina (MyBP-C). La proteína C de unión a la miosina tiene la estructura modular de la super familia de las inmunoglobulinas intracelulares, conteniendo 8 módulos de IgI y 3 dominios de fibronectina. La MyBP-C cardíaca, que está situada transversalmente en la banda A del sarcómero, une la cadena pesada del filamento grueso a la titina, anclada en la línea z. A su vez, la titina, también una inmunoglobulina, toma su nombre de la mitología griega en que el Universo se formó por los Titanes, gigantes semidioses hijos de Gea y de Cronos que crearon orden del caos. De la misma manera, la más gigante de todas las proteínas, la titina trae orden al sarcómero. La titina, anudada al disco Z del sarcómero forma un andamiaje hasta unirse con la MyBF-C en el centro del sarcómero, sobre el que encajan los sarcómeros. Y puede ser la responsable de la elasticidad del músculo cardíaco, el elemento elástico en paralelo del modelo del músculo de Hill³⁷.

El *grupo 5* podría incluir las mutaciones recientes descritas de las cadenas ligeras de la miosina, tanto de la cadena ligera esencial como de la reguladora.

Las mutaciones en la cadena ligera de la miosina, aunque raras, tienen extraordinario interés conceptual³⁸. La fuerza de la contracción, se origina en la cabeza de la miosina, una molécula muy asimétrica con una cabeza globular dominante y una cola con aspecto de bastón como un palo de golf. Los bastones son responsables de la autoorganización de las moléculas de miosina en filamentos. La cabeza, que es el motor de la contracción, forma los puentes transversales que se extienden hasta los filamentos de actina y que dan lugar al deslizamiento de la actina sobre la miosina y la contracción muscular^{39,40}.

Actualmente más que la teoría de los puentes transversales deslizantes, se prefiere la teoría del brazo de palanca, en la que, las proteínas de cadena ligera esencial y reguladora, por una parte amplificarían los movimientos del dominio motor de la miosina y por otro, podrían constituir el elemento elástico en serie del modelo muscular de Hill. Las proteínas de cadena ligera, tanto esencial como reguladora están en el ángulo de unión (cuello) de la cabeza de la miosina con la cola o bastón. Pues bien, las mutaciones puntuales de la miosina de cadena ligera esencial están en el cromosoma 3 y las de la reguladora en el cromosoma 12⁴¹. La característica fenotípica de estos casos es la obstrucción mesosistólica del ventrículo izquierdo en el ventriculograma. El estudio de la motilidad *in vitro* de estas mutaciones, muestran una motilidad de la miosina más rápida que normalmente, lo que hace posible que en algunos tipos de miocardiopatía domine el elemento hipercontráctil sobre el

hipocontráctil o sobre la alteración de la relajación³⁸.

La mutación de la troponina T causa una forma virulenta de MCH con una alta incidencia de muerte súbita y poca hipertrofia⁴². Y también en este caso el deslizamiento de la miosina es más rápido que lo habitual, y la aceleración del movimiento cíclico de la actomiosina, que se mueve como un brazo de palanca oscilante, como la cola de un perro, puede constituir el sustrato de una arritmia fatal.

Por el contrario las mutaciones de la proteína C son más benignas y pueden aparecer en la 5^a ó 6^a década, pero crean el problema de que un corazón normal en la adolescencia en un familiar de un paciente con MCH, no excluye que pueda desarrollar la enfermedad en la vida adulta.

Por fin, podría existir un grupo 6 por una mutación en el cromosoma 7 asociada a W.P.W. En una familia extensa de 25 miembros supervivientes que estaban afectos, bien por el síndrome de Wolff-Parkinson-White, bien por MCH familiar o por ambas enfermedades combinadas, se ha encontrado un ligamiento próximo al cromosoma 7 (7q3) (MacRae y cols., 1995)⁴³. Clásicamente ya se conocía que la MCH se asociaba con W.P.W. en el 5 al 10% de los casos.

En conjunto, la clara heterogeneidad génica encontrada hasta ahora en la MCH, todas ellas situadas en las proteínas contráctiles, justifica la hipótesis de que la miocardiopatía hipertrófica es una *enfermedad del sarcómero* (Thierfelder y cols., 1994)⁴⁴. Y aún más allá, la teoría hasta ahora nunca considerada, de que la MCH sea la consecuencia de la alteración de las proteínas y que las alteraciones funcionales y la hipertrofia cardíaca sean su mera consecuencia (Ketty Schwartz y cols.⁴⁵). Desde este punto de vista, la MCH sería una *enfermedad molecular* con la misma jerarquía que la anemia de células falciformes que fue la primer enfermedad molecular descrita por Pauling, que introdujo el concepto de enfermedad molecular.

CORRELACIONES FUNCIONALES-MOLECULARES

Los datos cristalográficos de la estructura de la miosina de Rayment y cols. (1993)^{46,47} han permitido a Katty Schwartz y cols. localizar exactamente muchas de las mutaciones puntuales descritas en la MCH^{30,48} en la cabeza de la miosina de cadena pesada. Como en los nemátodos, todas las mutaciones encontradas en la MCH residen en la cabeza de la miosina de cabeza pesada o en la charnela de unión de la cabeza con el bastón. Explorando con marcadores microsatélites 14q11-q12 hizo Katty Schwartz el genotipo de los miembros de las familias francesas

afectas, amplió con PCR los alelos correspondientes y se visualizaron en geles de secuenciación de ADN desnaturizados con poliacrilamida. Y posteriormente correlacionó los aminoácidos encontrados por ella y en la literatura con el modelo tridimensional de Rayment y cols.^{46,47}.

Varias mutaciones tienen lugar en la hendidura de unión de la cabeza de miosina con la actina, otras están situadas dorsalmente en el bolsillo metabólico de los nucleótidos, en la espalda de la hendidura de la cabeza de la miosina que termina en el lugar de interacción actina-miosina y, por fin, otras en la base de la cabeza de miosina donde actúa de bisagra entre la cabeza y el bastón enrollado.

Precisamente varias de las mutaciones encontradas en la hendidura de unión de la cabeza de la miosina con la actina) son las que cambian la carga del aminoácido hacia el lado ácido y tienen peor pronóstico, por ejemplo las mutaciones arginina-glicina y la arginina-cisteína que están justo en el lugar de unión de la hendidura de miosina-actina.

Una de mejor evolución la valina-metionona, coincide con otra de peor evolución como arginina-triprotófano en el bolsillo metabólico del ATP (para mayor información ver 49).

FISIOPATOLOGÍA INTEGRADA DE LA MCH

La fisiopatología de la MCH se caracteriza por afectación de la relajación, llenado precoz retrasado, aumento de la rigidez de la cámara, contracción auricular compensadora, eyeción hiperquinética, a veces obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, todo ello sobre un sustrato anatómico caracterizado por hipertrofia cardíaca con o sin obstrucción, desorganización de los miocitos y fibrosis. Schmincke a comienzos de esta centuria, ya se planteó si lo primario era la afectación funcional y la hipertrofia su consecuencia o lo contrario, si era la hipertrofia la causa principal de las alteraciones funcionales su consecuencia⁵. Hoy día, creemos que estamos en condiciones de resolver este problema. Los trabajos de muchos investigadores, pero en especial el estudio experimental de Seidman y cols. han iluminado este problema^{35,37}. Estos autores han producido mutaciones puntuales erróneas (missense mutation) de arginina-glicina en la alfa-miosina de cadena pesada del cromosoma 3 en ratones produciendo un cuadro de MCH en los ratones idéntica a la humana (la mutación arginina-glicina es una de las mutaciones más graves en humanos, aunque son mutaciones en la cadena pesada beta de la miosina, que es la dominante en el humano como la alfa lo es en el ratón y en el hombre está el gen en el cromosoma 14) y ha permitido seguir su evolución desde la vida embrionaria a la forma desarrollada en el

adulto. La primera alteración, evidentemente, es la mutación génica arginina-glicina, una alteración puramente molecular y la siguiente alteración es funcional, la alteración de la relajación, que aparece en las primeras semanas antes de que haya ninguna alteración estructural, tal como hipertrofia. Lo primero que aparece en las seis primeras semanas es la relajación retrasada, expresada en un retraso en la caída de presión, una reducción en el pico negativo de la dp/dt con una muesca diastólica idéntica a la humana (figs. 2 y 3) un tiempo prolongado hasta alcanzar el máximo llenado diastólico y otros parámetros de la relajación diastólica. En contraste con el lento descenso de la caída de presión, la elevación de la presión diastólica estaba acelerada. El pico positivo de la dp/dt de los ratones mutantes eran más precoces y altos que en los ratones normales. En estas primeras semanas las alteraciones funcionales tienen una anatomía e histología aparentemente normales. En los ratones más viejos, de 20 semanas, tienen cambios hemodinámicos similares, pero desarrollan hipertrofia cardíaca, desorganización de los miocitos, fibrosis y gradientes obstructivos por hipertrofia medio-septal con descenso del volumen de eyección.

De modo que parece evidente que *la secuencia fisiopatológica de la MCH es la siguiente: primero la alteración molecular seguida del desorden funcional de la relajación y eyección hiperdinámica y posteriormente la hipertrofia evolutiva secundaria, posiblemente adaptativa*.

Lo que aún no está claro es el mecanismo íntimo de este proceso. Seidman y cols.³⁷ sugieren que la mutación arginina-glicina deprime el ritmo de interacción entre la apertura y el cierre de la miosina con la actina. En esta mutación la cinética de la ATPasa de la miosina activada por la actina es más lenta, lo que explica satisfactoriamente el retraso de la relajación porque la miosina permanece más tiempo unida a la actina (rabo del perro que se mueve menos como si le sujetáramos con la mano). Pero es más difícil explicar la hipereyección sistólica, que estos autores atribuyen a hipersensibilidad al Ca⁺⁺ de la actina en el estado abierto de la miosina. Pero bien pudiera ser que el estado hipercontráctil fuera la simple consecuencia de la relajación incompleta, puesto que la contracción es un proceso pasivo⁴⁹.

En cualquier caso, es seguro que mínimas alteraciones en las proteínas contráctiles del sarcómero, tanto de la actina como de la miosina o de las cadenas ligeras reguladora y esencial, alteran profundamente la cinética del corazón intacto, a muchos niveles de integración. Lo que explica satisfactoriamente la heterogeneidad genotípica y fenotípica (clínica) de la MCH.

En resumen de los datos disponibles, podemos concluir que la miocardiopatía hipertrófica es un de-

sorden de la relajación y de la generación de fuerza (*enfermedad del sarcómero*).

FUTURO

El futuro de la miocardiopatía claramente está en las manos de los genetistas —o geneticistas—. Es fundamental distinguir entre la terapia génica de células germinales y la terapia génica de células somáticas.

La terapia génica de células germinales implica la inserción de genes en un huevo fertilizado para la corrección de una enfermedad genética. Ya que estos genes están dispersos en todos los tejidos del huevo terminan tanto en las células somáticas como en las células germinales y, por lo tanto, pasan a las futuras generaciones. Esta aproximación está prohibida en casi todos los países por razones complejas, entre las que están incluidas problemas éticos y de seguridad. Además no hay ninguna razón para profundizar en este tipo de terapia en el futuro inmediato⁵⁰.

Por lo tanto nos vamos a referir exclusivamente a la terapia génica de células somáticas, esto es, la manipulación de la maquinaria genética de células diferentes de las células germinales. Idealmente, si conocemos el gen anormal, lo que hay que hacer es reemplazarlo, emulando la cirugía del trasplante. Como esto no es técnicamente posible en el momento actual, otra manera de conseguir el mismo resultado es intercambiar material genético por recombinación directa, la llamada sustitución dirigida de genes somáticos o recombinación homóloga. Se ha conseguido en cultivos de células, pero actualmente este procedimiento tiene tan baja eficacia que pasará mucho tiempo hasta conseguir efectos prácticos. Si se consiguiera cambiar el gen en una célula somática adulta, en cuatro a seis semanas se reemplazan todas las proteínas del miocardio y el enfermo estaría curado. Hace unos seis años, se predijo que la sustitución génica de la MCH estaría resuelto en cinco años. Han pasado estos cinco años y no se ha resuelto nada en absoluto y es que, como se señaló en un comité del National Institute of Health en 1997 se había intentado correr antes de aprender a andar. Esta falta de eficacia terapéutica resulta decepcionante. Pero sería un error dudar del potencial futuro de la terapia génica. En la práctica aún no se puede efectuar la sustitución de un gen anormal por otro normal. Por ejemplo los vectores vehiculados por retrovirus se integran en el cromosoma sólo cuando las células se dividen y los miocitos adultos no se dividen o lo hacen en muy escasa cuantía. Los adenovirus, por otra parte, originan respuestas inmunitarias energéticas y se trabaja en modificar su membrana o tratar al paciente con inmunosupresores.

res que atenúen la respuesta del huésped. Se están investigando otros vectores como los liposomas que son pequeñas perlas de grasa, polímeros de aminoácidos que dirijan genes terapéuticos hacia células adecuadas, inyecciones directas de ADN desnudo, plásmidos con cromosomas en miniatura, etc. La terapia antisentido que anula algunos genes no sería útil aquí, porque no se trata en este caso de dejar «fuera de combate» un aminoácido mutante, sino de cambiarlo. Hay que buscar nuevos vectores. Pero, casi con toda seguridad, las herramientas del futuro sean muy diferentes de las que disponemos en la actualidad⁵¹. Por ejemplo, se han aislado células pluripotentes embrionarias humanas que pueden dar origen a todo tipo de células, desde el tejido hematopoyético a neuronas o músculo estriado⁵². ¿Podremos reemplazar un músculo hipertrófico por otro sano de esta manera? No lo sabemos, pero los genetistas —o geneticistas, porque no se sabe muy bien cuál es la auténtica denominación— son muy optimistas en cuanto a resultados esperanzadores. En última instancia, aunque los obstáculos son grandes, el camino está trazado y su solución es puramente técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- Wood P: Diseases of the Heart and Circulation. London, Eyre & Spottiswood, 1956 pp. 605-645.
- Brigden W: Uncommon myocardial disease: The noncoronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 2: 1179-1243.
- Vulpian A: Contribution à l'étude des rétrécissement de l'orifice ventriculo-aortique. *Archives de Physiologie* 1868; 3: 456-457.
- Liouville I: Retrecissement cardiaque sous aortic. *Gaz Med* 1869; 12: 161-163.
- Schmincke A: Über link seitige muskulose counrstenose. *Deutsche Med Wchschr* 1907; 3: 2-82.
- Brock RC: Functional obstruction in left ventricle. *Guy's Hosp Rep* 1959; 108: 126-143.
- Teare D: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Brit Hart J* 1958; 20: 1-8.
- Burchell HB: Pressure differences and obstruction of left ventricular obstruction. *Circulation* 1966; 34: 556-57.
- Epstein SE y Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: an overview. En: Kaltenbach M, Epstein SE. *Hypertrophic Cardiomyopathy*. Berlin: Springer-Verlag; 1982 pp. 5-17.
- Braunwald E, Morrow AG, Cornell WP y cols.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1964; 30 (Supl. IV): 3-207.
- Cohen J, Effat H, Goodwin JF, Oakley CM y Steiner RE: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Brit Heart J* 1964; 26: 16-32.
- Brigden W: Other forms of cardiomyopathy. Ciba Foundation Symposium on Cardiomyopathies. London: Churchill; 1964. pp. 318-321.
- Burch SE y Giles TD: Colcolouhg. Ischemic cardiomyopathy. *Amer Heart J* 1970; 79: 291-2.
- OMS: Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Brit Heart J* 1980; 44: 672-3.
- Report of the 1995 World Health Organization: «International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and Classification of Cardiomyopathies». *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- Yanaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S y cols.: Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 401-412.
- McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F y Davies MJ: Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63: 287-290.
- Maron BJ, Kraegel AH y Roberts WC: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy with normal left ventricular mass. *Br Heart J* 1990; 63: 308-310.
- Pomerance A, Davies MJ: Pathologic features of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) in the elderly. *Brit Hart J* 1975; 37: 305-12.
- Shah PM, Adelman AG, Wigle ED y cols.: The natural (and unnatural) history of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1974; 34: 179-184.
- McKenna WJ, Deanfield JE, Faruki A y cols.: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-537.
- Jarcho JA, McKenna WJ, Pare JAP y cols.: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-1378.
- Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS y cols.: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-1111.
- Roberts R: Molecular genetics: therapy or terror. *Circulation* 1994; 89: 499-502.
- Roberts R: Molecular Basis of Cardiology. Cambridge, Blackwell; 1993.
- Lewin B: Genes V Oxford, Oxford University Press; 1994.
- Thierfelder L, MacRae C, Watkins y cols.: A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15q2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6270-4.
- Tanigawa G, Jarcho JA, Kass S y cols.: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: an alfa/beta cardiac myosin heavy chain hybrid gene. *Cell* 1990; 62: 991-998.
- Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G y cols.: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
- Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, y cols.: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-1111.
- Schwartz K, Carrier L, Guichene Y y cols.: Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995; 91: 532-540.
- Hengstenberg C, Charron P, Isnard I y cols.: Mise en évidence d'un cinquième locus impliqué dans les cardiomyopathies hypertrophiques familiales. *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 1655-1662.
- Watkins H: Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. *Brit Heart J* 1994; 72 (Supl.): S4-S9.
- Watkins H, MacRae C, Thierfelder L y cols.: A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. *Nature Genetics* 1993; 3: 333-7.
- Muthuchamy M, Pieples K, Rethinasamy P y cols.: Mouse model of a familial hypertrophic cardiomyopathy mutation in alfa-tropomyosin manifests cardiac dysfunction. *Cir Res* 1999; 85: 47-56.
- Geisterfer-Lowrance AAT, Christe M, Conner DA, y cols.: A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996; 272: 731-744.
- Watkins H, Conner D, Thierfelder L y cols.: Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11

- cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Genetics* 1995; 11: 434-437.
38. Georgakopoulos D, Christe ME, Giewat M y cols.: The pathogenesis of familial hypertrophic cardiomyopathy: Early and evolving effects from an alfa-cardiac myosin heavy chain missense mutation. *Nature Med* 1999; 5: 327-330.
 39. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S y cols.: Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosine are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13: 63-69.
 40. Huxley AF: Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* 1957; 7: 255-318.
 41. Huxley HE: The mechanism of muscular contraction. *Science* 1969; 164: 1356-1366.
 42. Bonne G, Carrier L, Richard P y cols.: Familial hypertrophic cardiomyopathy. From mutations to functional defects. *Circ Res* 1998; 83: 580-593.
 43. Barinaga M: Tracking down mutations that can stop the heart. *Science* 1998; 281: 32-34.
 44. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S y cols.: Hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1216-1220.
 45. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C y cols.: Alfa-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-712.
 46. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S y cols.: Hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1216-1220.
 47. Rayment I, Rypniewski W, Schmidt-Bäse K y cols.: Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science* 1993; 261: 50-58.
 48. Rayment I, Holden HM, Whittaker M y cols.: Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* 1993; 261: 58-65.
 49. Dufour C, Dausse E, Fetler L y cols.: Identification of a mutation near a functional site of the beta cardiac myosin heavy chain gene in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 1241-1247.
 50. Zarco P: Historia, genética y biología molecular de las miocardiopatías. En *Bases Moleculares de la Cardiología Clínica*. Ed. Zarco P. Madrid: Panamericana; 1996. pp. 181-198.
 51. Weatherall DJ: Gene therapy: the beginning of the end or the end of the beginning? En *Horizons in Medicine number 10. Royal College of Physicians* 1998.
 52. Friedman T: Problemas de la terapia génica. *Investigación Ciencia* 1997; 251: 44-50.
 53. Solter D y Gearhart J: Putting stem cells to work. *Science* 1999; 283: 1468-1470.

Miocardiopatía hipertrófica: enfoque y manejo del paciente asintomático

F. Alfonso

Servicio de Cardiología Intervencionista. Unidad de Hemodinámica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

La miocardiopatía hipertrófica (MH) es una enfermedad con una importante heterogeneidad en cuanto a su base genética, manifestaciones clínicas y pronóstico¹⁻⁷. Desde el punto de vista clínico se caracteriza, fundamentalmente, por la presencia de una hipertrofia ventricular de causa desconocida (habitualmente de predominio septal) y por una excelente función sistólica¹⁻⁷ (fig. 1). En la última década se han producido importantes avances en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de la MH. Así, actualmente se considera que el diagnóstico preciso de la MH incluiría su caracterización genética, con lo que dicho diagnóstico podría establecerse incluso en pacientes asintomáticos y sin evidencia clínica de hipertrofia ventricular^{5,6}. Además, aunque inicialmente se consideró que los gradientes intraventriculares dinámicos constituyan el rasgo primordial de esta entidad, hoy sabemos que sólo se detectan en < 30% de los pacientes, no son completamente específicos y, además, el interés patofisiológico tiende a centrarse en las alteraciones diastólicas^{1,2}. Otro aspecto interesante, que ha sido resaltado de forma recurrente en la literatura de los últimos años, es que la historia natural de la enfermedad podría ser más benigna que la clásicamente descrita desde centros terciarios e instituciones de referencia. En estos centros se han atendido, preferentemente, a pacientes con síntomas moderados o severos, aquellos que han sido referidos por síntomas refractarios al tratamiento y también aquellos con claros marcadores de riesgo de muerte súbita (MS). Sin embargo, el pronóstico de pacientes no seleccionados con MH estudiados desde hospitales generales parece ser bastante más benigno, lo que cuestionaría el beneficio potencial de algunas actitudes terapéuticas. Finalmente, también recientemente se han generado algunas expectativas ante la posibilidad de ensayar nuevas intervenciones terapéuticas (marcapasos, ablación septal, desfibrilador) como alternativa al trata-

miento clásico en subgrupos seleccionados de pacientes.

En este contexto, el propósito de la presente revisión es intentar resumir la información actualmente disponible sobre el manejo de los pacientes asintomáticos u oligosintomáticos con MH, tanto

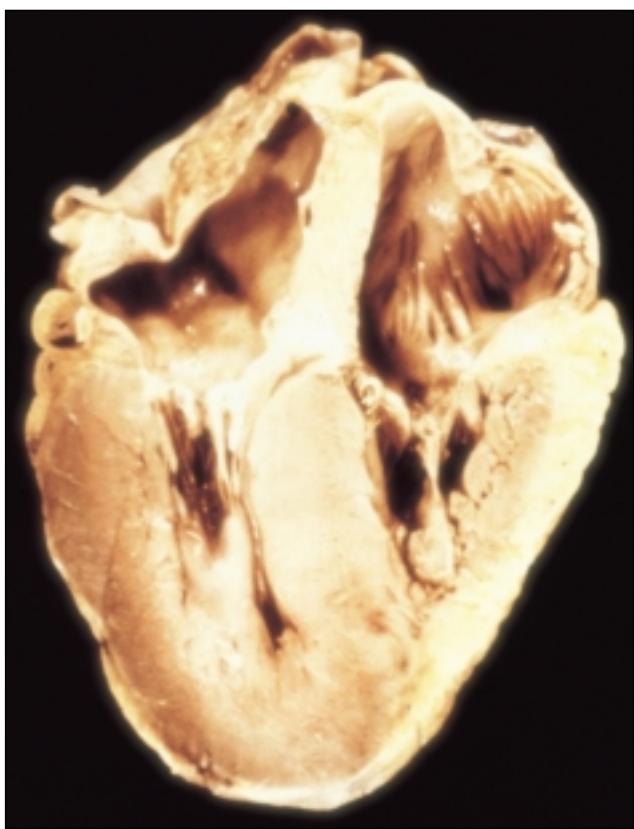


Figura 1.—Pieza anatómica de paciente con miocardiomatía hipertrófica. Corte equivalente a un cuatro cámaras mostrando una severa hipertrofia ventricular, más llamativa en el septo interventricular.

desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico como terapéutico. Como, por definición, este subgrupo de pacientes no precisan tratamiento sintomático, su enfoque y manejo estará básicamente centrado en 3 objetivos: 1) Establecer correctamente su diagnóstico (consideraciones clínicas y genéticas). 2) Controlar su evolución clínica y prevenir o detectar posibles complicaciones. 3) Identificar (y tratar si procede) a los pacientes con riesgo de MS. Este último aspecto es trascendental ya que, desgraciadamente, esta temida complicación se presenta no infrecuentemente en individuos jóvenes previamente asintomáticos¹⁻³. Además, cuando sea posible, intentaremos incluir en esta revisión los grados de recomendación según el nivel de evidencia disponible, con acuerdo a las últimas directrices de la Sociedad Española de Cardiología⁸.

CRITERIOS Y PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Aspectos clínicos

El diagnóstico clínico de los pacientes con MH sigue basándose en la demostración de una hipertrofia ventricular en ausencia de factores cardíacos o sistémicos que la justifiquen¹⁻⁴. En el paciente asintomático el diagnóstico puede ser especialmente difícil. En estos casos el diagnóstico puede estable-

cerse, bien en una revisión rutinaria, bien en estudios dirigidos (por ejemplo estudio y seguimiento de hipertensos o de atletas) o bien en el estudio para descartar la enfermedad en los familiares de un probando. Cada una de estas 3 situaciones merece una atención particular.

En primer lugar, durante *revisiones rutinarias*, la auscultación de un soplo o la presencia de un electrocardiograma «anormal» pueden ser las primeras claves diagnósticas en sujetos aparentemente sanos. Mucho más específicos serían estos datos en pacientes con síntomas vagos o de dudoso origen cardiovascular y en aquellos estudiados por mareos, presíncope o síncope. Un episodio de MS recuperada en un niño, joven, o adulto, sin duda obliga a descartar esta patología¹⁻⁴. El ecocardiograma sigue constituyendo una herramienta básica para el diagnóstico y también, posteriormente, para la adecuada caracterización morfológica y funcional de estos pacientes (fig. 2). Generalmente se acepta que para confirmar el diagnóstico de MH se requiere una hipertrofia ≥ 15 mm en algún segmento ventricular (en ausencia de una causa que lo justifique). No obstante, en casos límitrofes y en los niños puede ser interesante corregir las medidas para la superficie corporal y considerar anormal grosores parietales > 2 desviaciones estándar de la media^{4,7}. De hecho, el ecocardiograma debe considerarse como la técnica de elección (*recomendación clase I*) tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para su seguimiento. Aunque otras nuevas técnicas de imagen (fundamentalmente la

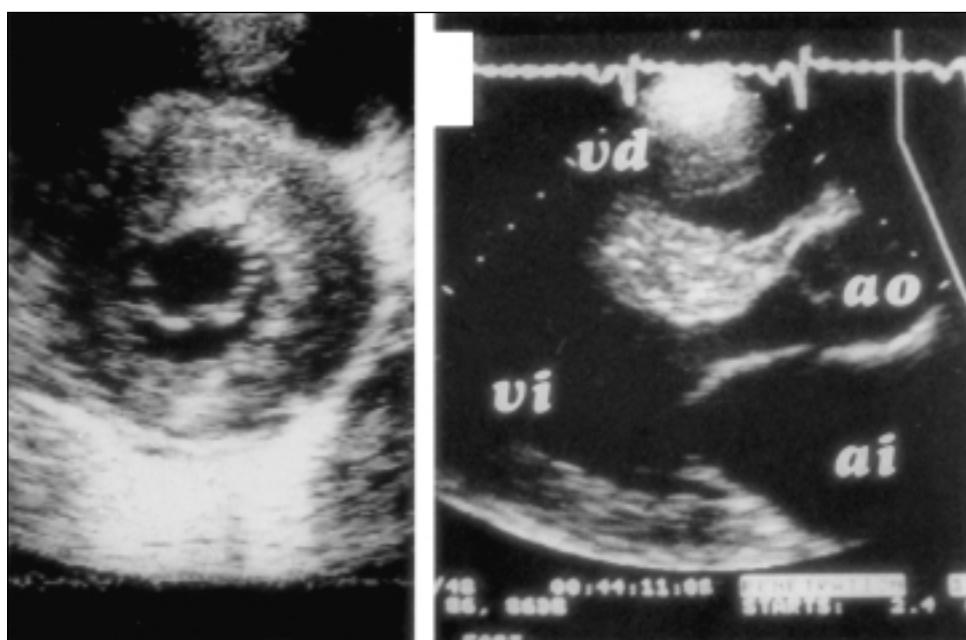


Figura 2.—Ecocardiograma bidimensional en eje corto (izquierdo) y eje largo paraesternal (derecha) de un paciente con miocardiopatía hipertrófica. VI = Ventrículo izquierdo. VD = Ventrículo derecho. Ao = Aorta. AI = Aurícula izquierda.

resonancia magnética nuclear) se están empleando cada vez más en situaciones especiales (mala ventana ultrasónica, MH apical) todavía existe poca información sobre la utilidad de su empleo más rutinario (tabla I)⁸.

La segunda situación la constituyen los *problemas diagnósticos específicos* que se plantean en la evaluación dirigida de pacientes hipertensos, generalmente asintomáticos, o en atletas. Conceptualmente, la hipertrofia ventricular propia de hipertensión debe considerarse como secundaria y los grupos más estrictos excluyen a estos pacientes de las series con MH¹⁻⁴. Sin embargo, a veces la hipertensión arterial no parece justificar el grado de hipertrofia y las alteraciones morfológicas de un paciente determinado. Por otra parte, la hipertensión es un fenómeno frecuente en la población general y que, por tanto, también podría afectar a los pacientes con MH, modulando o estimulando el desarrollo de hipertrofia ventricular. Desde el advenimiento de la ecografía bidimensional sabemos que la distribución de la hipertrofia (hipertrofia septal asimétrica) es de pobre valor predictivo para diferenciar la miocardiopatía hipertensiva de la MH^{1-3,9,10}. Sin embargo, la presencia de datos de obstrucción intraventricular dinámica con movimiento anterior sistólico de la válvula mitral se consideraba casi patognomónica de los pacientes con MH. No obstante, Cohen y cols.⁹ y Harrison y cols.¹⁰ demostraron que los pacientes con miocardiopatía hipertensiva con marcada hipertrofia ventricular no sólo tenían una distribución de la hipertrofia muy similar a los pacientes con MH, sino que algunos de ellos también desarrollaban gradientes dinámicos intraventriculares. Abundando en

estas consideraciones, datos recientes de la clínica Mayo¹¹ y de otros grupos¹² han resaltado que los gradientes dinámicos intraventriculares serían relativamente inespecíficos y fácilmente inducibles durante la ecocardiografía de stress en sujetos normales. Así, en la valoración de la cardiopatía isquémica mediante ecocardiografía de stress con dobutamina estos gradientes se ven más frecuentemente en ventrículos pequeños, con paredes hipertróficas y pueden incluso utilizarse como marcador de ausencia de patología coronaria significativa¹¹⁻¹². Aunque para el manejo del paciente sintomático con gradientes dinámicos basales las consideraciones terapéuticas son muy similares, en pacientes asintomáticos el matiz diagnóstico (MH versus hipertensiva) puede ser particularmente difícil.

El otro subgrupo importante de sujetos asintomáticos que a veces plantea importantes dificultades diagnósticas son los atletas¹³⁻¹⁷. Aunque en los deportistas de élite puede existir hipertrofia ventricular y electrocardiogramas patológicos, es raro que presenten grosores ventriculares que cumplan criterios para MH¹³. En el ya clásico artículo de Pellicia y cols.¹³ se demostraba, tras analizar casi 1.000 deportistas italianos de élite, que la presencia de hipertrofia ventricular > 13 mm es excepcional y cuando aparece se asocia uniformemente a ventrículos con diámetros telediastólicos aumentados¹³. Además, algunos deportes en particular (remeros) pueden desarrollar grados de hipertrofia ventricular que nunca se ven en el resto de atletas. El otro parámetro importante a tener en cuenta es que la hipertrofia fisiológica del deportista no debe tener repercusión en los parámetros diastólicos mientras que en la mayoría de los pacientes con MH (aunque no en todos) el Doppler detecta alteraciones del llenado ventricular^{1-4,13-17}. En la tabla II se resumen los criterios diagnósticos

Tabla I Pruebas diagnósticas/pronósticas complementarias

- a) Electrocardiograma (radiografía de tórax en adultos).
- b) Ecocardiograma bidimensional con Doppler.
- c) Otras técnicas de imagen (resonancia nuclear magnética).
- d) Holter.
- e) Test de esfuerzo convencional.
- f) Estudio reflejos neurovegetativos.
- g) Test mesa basculante.
- h) Electrocardiograma promediación señales.
- i) Documentación no invasiva isquemia (isótopos, eco-stress, tomografía positrones).
- j) Cateterismo completo y coronariografía.
- k) Estudio electrofisiológico.
- l) Estudio genético.

Estudios diagnósticos: a, b (l: si disponible; c, i, j: en casos seleccionados).

Estudio pronóstico rutinario: d, e (f?).

Estudios pronósticos situaciones especiales: f, g, h, i, j, k.

(Adaptado referencia 8).

Tabla II Datos que apoyan el diagnóstico de MH en atletas con hipertrofia ventricular

- 1) Hipertrofia ventricular > 16 mm (> 14 mm en mujeres).
- 2) Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo < 55 mm.
- 3) Presencia de gradiente intraventricular y movimiento sistólico anterior de la válvula mitral.
- 4) Persistencia de la hipertrofia tras supresión del ejercicio.
- 5) Anomalías marcadas del ECG.
- 6) Alteraciones de la función diastólica.
- 7) Presencia de afectación familiar (idealmente debe realizarse estudio genético).
- 8) Presencia de síntomas, arritmias ventriculares severas, disminución del consumo máximo de oxígeno en ejercicio.

(Adaptado referencias 13-17).

que han sido recomendados para diferenciar el corazón del atleta de la MH¹³⁻¹⁷. Aunque la diferenciación podría parecer fácil, debemos recordar que la causa más frecuente de MS en atletas jóvenes es una MH subyacente no diagnosticada^{13-17, 18-22}. Para complicar aún más las cosas, Maron y cols.²³ han descrito recientemente pacientes con MH que han realizado actividad deportiva intensa, incluso a nivel de competición, durante largo tiempo sin aparentes efectos adversos. Podemos concluir aceptando que este terreno es especialmente resbaladizo y, que a pesar de todas las consideraciones mencionadas, en muchos casos el diagnóstico definitivo pasa por un estudio familiar y genético detallado.

Finalmente, el tercer aspecto de diagnóstico clínico que merece la pena mencionar es la evaluación de familiares asintomáticos en los pacientes con MH. En la tabla III se presentan los nuevos criterios diagnósticos recientemente propuestos para el estudio de los familiares de primer grado de pa-

cientes con enfermedad probada²⁴. Es trascendental (*recomendación clase I*), realizar una evaluación clínica completa (con ECG y ecocardiograma) en todos los familiares de primer grado de un probando, ya que tienen una probabilidad del 50% de tener la enfermedad. Por ello parece razonable admitir unos criterios diagnósticos menos restrictivos que permitan identificar a los pacientes con una expresión fenotípica menos florida²⁴. Actualmente sabemos que en muchos niños con enfermedad genética demostrada, y también en algunos adultos completamente asintomáticos, pueden observarse electrocardiogramas anormales (generalmente alteraciones sutiles) en ausencia de hipertrofia ventricular macroscópica⁵⁻⁶. De hecho, se ha sugerido que en ciertas circunstancias un simple electrocardiograma podría ser más sensible para el diagnóstico de la enfermedad que las modernas técnicas de imagen⁵⁻⁶. También parece bien establecido que el *screening* de niños asintomáticos con familiares afectos es preciso realizar estudios ecocardiográficos *seriados* para descartar la aparición de hipertrofia ventricular con el crecimiento⁵.

Aspectos genéticos

Como ya hemos mencionado, los avances en el campo de la genética han cuestionado paradigmas diagnósticos que parecían bien asentados. Así, la demostración de que la enfermedad puede estar presente en pacientes sin hipertrofia ventricular ha supuesto un avance conceptual revolucionario^{5,6}. No deja de ser inquietante aceptar las limitaciones de las técnicas diagnósticas habituales en una enfermedad cuya primera manifestación puede ser la MS⁶. Además, probablemente la hipertrofia ventricular no sea el factor diagnóstico/pronóstico primordial en la MH, una enfermedad del sarcómero de base genética, cuyos mecanismos patofisiológicos (fig. 3) no están necesariamente limitados a la víscera cardíaca²⁴⁻²⁷. Hasta el momento se conoce que la afectación de 8 genes (por una o varias mutaciones en cada gen) puede causar la enfermedad²⁴⁻²⁷. Sabemos que la heterogeneidad genética tiene importantes implicaciones clínicas y pronósticas. Así, algunas mutaciones tienen peor pronóstico, otras se asocian a una sintomatología más severa y otras predicen una aparición más tardía de la enfermedad (proteína C unión a miosina cardíaca)²⁵⁻²⁷. Por lo tanto, muchos de estos pacientes están asintomáticos y no desarrollarán hipertrofia ventricular hasta bien avanzada la edad adulta²⁷. Además, mientras que en algunas mutaciones existe una cierta relación entre la severidad de las alteraciones morfológicas/funcionales y el pronóstico

Tabla III Nuevos criterios diagnósticos para familiares del primer grado de pacientes con miocardiopatía hipertrófica probada

Criterios mayores:

A) Ecocardiográficos:

1. Hipertrofia ventricular ≥ 13 mm septo anterior o pared posterior o ≥ 15 mm en el septo posterior o la pared lateral.
 2. SAM con contacto septal.
- B) Electrocardiográficos:
1. Criterios de hipertrofia ventricular con alteraciones de la repolarización (Romhilt & Estes).
 2. Ondas T negativas (≥ 3 mm en cara anterolateral o ≥ 5 mm en cara inferior).
 3. Ondas Q patológicas (> 40 ms o 25% onda R).

Criterios menores:

A) Ecocardiográficos:

1. Hipertrofia ventricular ≥ 12 mm septo anterior o pared posterior o ≥ 14 mm en el septo posterior o la pared lateral.
2. SAM incompleto.
3. Válvula mitral «redundante».

B) Electrocardiográficos:

1. Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en precordiales.
2. Alteraciones leves repolarización en precordiales.
3. Onda S en V2 > 25 mm.

C) Síntomas (síncope, dolor precordial o disnea) no explicadas.

El diagnóstico de la enfermedad debe realizarse en un familiar de primer grado si existe un criterio mayor o 2 criterios ecocardiográficos menores o 1 criterio ecocardiográfico menor junto a 2 criterios electrocardiográficos menores. (Adaptado referencia 24.)

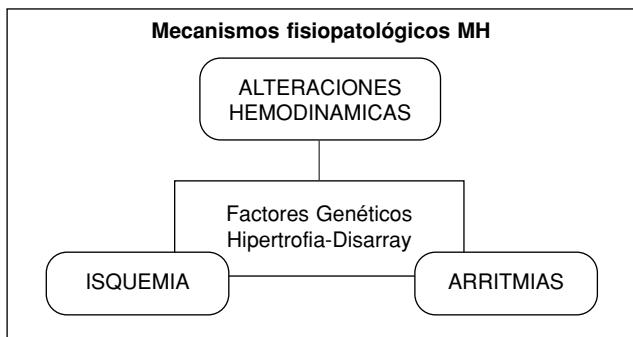


Figura 3.—Esquema de los mecanismos fisiopatológicos en la miocardiopatía hipertrófica (MH).

(cadena pesada beta miosina cardíaca), otras se caracterizan por una evolución desfavorable a pesar de una expresión clínica aparentemente «benigna» (troponina T cardíaca)²⁴⁻²⁷. Por último, la misma mutación puede producir manifestaciones fenotípicas variadas y sintomatología diferente, mientras que mutaciones diferentes pueden ser clínicamente indistinguibles. La identificación de este tipo de mutaciones en pacientes asintomáticos podría tener repercusiones pronósticas e inclusive terapéuticas. La caracterización genética de la MH puede efectuarse estudiando linfocitos de sangre periférica. Sin embargo, desde el punto de vista práctico, la tecnología todavía es relativamente sofisticada y, en el momento actual sólo se está realizando con fines de investigación.

SEGUIMIENTO EVOLUCIÓN DEL PACIENTE ASINTOMÁTICO

Como hemos dicho, en el paciente asintomático, una vez realizado el diagnóstico, el planteamiento inicial debe centrarse en seguir su evolución, prevenir la aparición de complicaciones y estratificar el pronóstico¹⁹⁻²².

Como medidas preventivas generales hay que recomendar la supresión del ejercicio físico a nivel de competición (*recomendación clase I*) debido a que, en más de la mitad de los casos, la MS se presenta en pacientes jóvenes y asintomáticos durante o inmediatamente después de realizar un ejercicio físico de cierta intensidad¹⁸⁻²² (fig. 4). Recientemente, también se ha llegado a un cierto grado de consenso con respecto al subgrupo de pacientes en quienes debe desaconsejarse cualquier actividad deportiva (tabla IV)²⁸. En cualquier caso aunque parecería prudente aconsejar la supresión de todo tipo de ejercicio físico, hay que tener en cuenta las implicaciones psicológicas de estas medidas en los jóvenes. Además, como hemos mencionado recientemente se han descrito series de pacientes con MH que han practicado ejercicio intenso de forma regular, sin que esto conllevara, implicaciones clínicas o pronósticas desfavorables²³.

¿Es útil el tratamiento farmacológico convencional o las nuevas modalidades terapéuticas en los pacientes asintomáticos con MH? Si no existiera evidencia que justificara dicho tratamiento, y ajustándonos al principio *primum non nocere*, no parecería justificado recomendar ningún tipo de tratamiento²⁹.

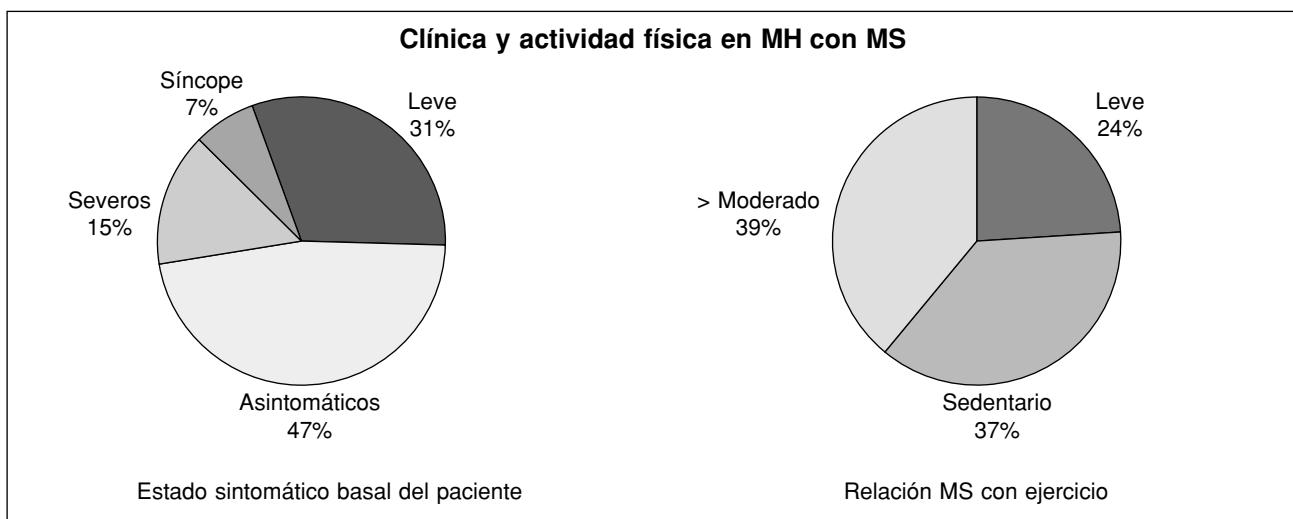


Figura 4.—Relación entre estado sintomático y ejercicio con la aparición de muerte súbita (MS) en la miocardiopatía hipertrófica (MH). Adaptado referencia 18.

Tabla IV Participación actividades deportivas de pacientes con miocardiopatía hipertrófica

A) *MH en jóvenes (incluidos pacientes que son atletas):*

- No deben participar en la mayor parte de deportes de competición excepto aquellos que son clasificados como de «baja intensidad» (billar, bolos, criquet, golf, tiro,...) independientemente de la presencia o no obstrucción.

B) *MH en adultos (> 30 años):* Pueden realizar actividad deportiva, incluso intensa, *excepto* los pacientes que presenten alguno de los siguientes datos:

- H.^a familiar de MS.
- Sintomas (especialmente síncope y presíncope).
- Taquicardia ventricular en Holter.
- Gradientes intraventriculares > 50 mmHg.
- Respuesta de hipotensión arterial al ejercicio.
- Insuficiencia mitral severa o aurícula izquierda dilatada (> 50 mm).
- Fibrilación auricular establecida o paroxística.
- Alteraciones de la perfusión miocárdica.

C) *MH de diagnóstico exclusivamente genético pero sin expresión morfológica de la enfermedad:*

- Pueden realizar actividad deportiva intensa si están asintomáticos y si no hay historia familiar de MS.

MH = miocardiopatía hipertrófica. MS = muerte súbita.
(Adaptado de referencia 28).

Tanto los betabloqueantes como los antagonistas del calcio, fármacos rutinariamente empleados en pacientes sintomáticos con esta enfermedad, inciden sobre algunos mecanismos fisiopatológicos teóricamente implicados en la génesis y progresión de la hipertrofia ventricular en estos enfermos. Los betabloqueantes inhiben la estimulación simpática y reducen los requerimientos de oxígeno del miocardio. Por virtud de su inotropismo negativo, tienden a normalizar la función sistólica y a disminuir el gradiente intraventricular. Su eficacia es moderada en los gradientes intraventriculares fijos, pero son muy efectivos en prevenir el aumento de los gradientes dinámicos tras maniobras de provocación^{1-4, 7, 14, 30}. Sus posibles efectos beneficiosos sobre las alteraciones diastólicas son muy controvertidos. En algunos estudios³¹ se habían utilizado dosis muy altas de propranolol (hasta de 1 g/d) en adultos y niños para intentar evitar la «progresión» de la enfermedad. Estudios posteriores, sin embargo, no han podido confirmar esta hipótesis¹⁻⁷. Del mismo modo, aunque algunos trabajos iniciales sugerían que los betablos-

queantes podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes, pronto se demostró que esta medicación era poco efectiva para el control de las taquiarritmias ventriculares y que muchos de los pacientes de las series de MH que sufrieron MS, tomaban dosis adecuadas de betabloqueantes^{1-7, 29}. Por lo tanto, aunque el empleo de betabloqueantes podría parecer atractivo en pacientes asintomáticos con gradientes intraventriculares importantes no existe, en el momento actual, evidencia del posible efecto beneficioso de esta práctica. El uso de los antagonistas del calcio, fundamentalmente el verapamil, también ha sido bien estudiado en la MH. Estos fármacos^{1-5, 7, 20}, disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico al reducir la frecuencia cardíaca, disminuir la tensión arterial, tener un efecto inotrópico negativo y reducir el gradiente intraventricular. Su interés primordial se debía a que también son capaces de inducir una mejoría del llenado y relajación ventriculares³². Por ello, son especialmente atractivos en los pacientes que presentan un compromiso significativo de la función diastólica. Algunos trabajos experimentales en animales sugerían que la administración de fármacos antagonistas del calcio podría inhibir o reducir la hipertrofia ventricular³³. Sin embargo, aunque algún estudio preliminar también apuntaba en este sentido, los estudios clínicos posteriores no han podido confirmar este beneficio¹⁻⁷. Del mismo modo, aunque en un primer estudio³⁴ se sugería que la mortalidad global de los pacientes con MH podría reducirse con verapamil, los trabajos posteriores parecen descartar efectos significativos de este fármaco sobre las arritmias ventriculares, la Ms o la mortalidad global^{1-7, 29}.

Por otro lado, las nuevas estrategias intervencionistas de tratamiento de la MH (ablación septal y marcapasos) son suficientemente agresivas como para reservarlas exclusivamente a pacientes sintomáticos refractarios al tratamiento médico convencional³⁵⁻⁴⁷. En pacientes sintomáticos con gradientes intraventriculares severos Fananapazir y cols.³⁷ han sugerido que la estimulación bicameral permanente podría producir un «remodelado» ventricular favorable, con disminución de la hipertrofia y reducción de los gradientes, aún después de interrumpir la electroestimulación. Estos datos, sin embargo, han sido rebatidos por estudios cuidadosos (incluido el estudio PIC) en los que se ha descartado que la electroestimulación mantenida induzca regresiones significativas del grado de hipertrofia ventricular a medio plazo^{38, 39}. Más recientemente, la implantación de marcapasos DDD ha sido utilizada incluso en niños asintomáticos y sin gradientes intraventriculares con el objeto de intentar contrarrestar las poderosas fuerzas genéticas que llevan a la aparición de gradientes intraventriculares y al desarrollo de hipertrofia ventricular durante la adolescencia^{43, 44}. Afortunadamente, estas actitudes extremadamente agresivas han sido fuertemente contestadas^{20, 44} por la

mayoría de los investigadores, que han recomendado prudencia y han resaltado la falta de datos que justifiquen el intervencionismo en este subgrupo de pacientes³⁸⁻⁴².

Por todo ello podemos concluir que no existe evidencia (*recomendación clase III*) de que ninguna medida terapéutica (farmacológica, dispositivo o cirugía), mejore la historia natural de la enfermedad (excepto en subgrupos de riesgo que posteriormente se definirán) por lo que su uso no está justificado en pacientes asintomáticos.

Otro aspecto a recordar en el paciente asintomático u oligosintomático es la profilaxis de endocarditis infecciosa y de las embolias arteriales¹⁻². En un estudio reciente Spirito y cols.⁴⁸ analizaban el problema de recomendar profilaxis antibiótica a un número creciente de pacientes asintomáticos con expresión fenotípica leve diagnosticados por estudios ecocardiográficos rutinarios. En dicho estudio se identificaron 10 casos de endocarditis tras seguir la evolución de 810 pacientes con MH durante 7 años (prevalencia 0,37% incidencia 0,14%). Los predictores de endocarditis fueron la obstrucción intraventricular (> 30 mmHg) y la dilatación auricular izquierda (> 50 mm) por lo que estos autores aconsejaban restringir el tratamiento profiláctico a pacientes con gradientes intraventriculares, insuficiencia mitral significativa o dilatación auricular⁴⁸ (*recomendación clase I*). También es muy importante la prevención de fenómenos embólicos^{49,50}. Las embolias sistémicas son relativamente frecuentes en pacientes con MH y arritmias supraventriculares, mayormente en presencia de fibrilación auricular^{1-4,50}. Aunque la mayoría de estos pacientes no están asintomáticos, parece razonable aconsejar la anticoagulación de los pacientes asintomáticos u oligosintomáticos en fibrilación auricular crónica o con episodios paroxísticos frecuentes^{1-4,7,49,50}, (*recomendación clase I*), sobre todo si la aurícula izquierda está dilatada.

También es importante recordar la conveniencia de dar consejo genético. Los padres deben saber las posibilidades de que su hijo padezca la enfermedad, lo que, como antes hemos indicado, es especialmente relevante en familias con historia múltiple de MS y en aquellas mutaciones genéticas que confieren un peor pronóstico²⁴⁻²⁷. En este mismo sentido, las pacientes con MH toleran generalmente muy bien el embarazo. Ocasionalmente, pacientes con ventrículos muy reducidos pueden adaptarse mal al aumento del volumen plasmático de la gestación y pueden manifestar síntomas y, excepcionalmente, desarrollar complicaciones⁵¹. Por otra parte, es importante que en el momento del parto exista conocimiento de la enfermedad y se sea consecuente con la medicación administrada. También hay que organizar una preparación que permita corregir precozmente deplecciones bruscas

del volumen intravascular (sangrado). Finalmente, se ha desaconsejado la utilización de anestesia epidural (vasodilatación periférica), en particular en pacientes que presenten gradientes severos o en aquellos que presentan respuestas vasculares anormales.

Por último, no está bien establecido el tipo de seguimiento más aconsejable para los pacientes asintomáticos, una vez diagnosticados y estudiados en profundidad, pero parece razonable recomendar revisiones clínicas con repetición de las exploraciones diagnósticas básicas (exploración física, ECG) cada 1-2 años. Probablemente, sea también recomendable estudiar la evolución de la hipertrofia ventricular, de la capacidad de ejercicio y la presencia de arritmias ventriculares repitiendo estudios específicos (ecocardiografía, Holter, test de esfuerzo) cada 3-5 años⁸.

VALORACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Riesgo de muerte súbita

La MS, al representar cerca de la mitad de la mortalidad de esta patología y presentarse frecuentemente en individuos jóvenes y asintomáticos, sigue siendo un aspecto preocupante tras establecer el diagnóstico de la enfermedad¹⁸⁻²² (fig. 5). Aunque desde centros de referencia clásicamente se mencionaba una incidencia anual del 2-3% en adultos, y del doble en niños y jóvenes, datos más recientes de series de pacientes no seleccionados y menos sintomáticos sugieren, de forma uniforme, un pronóstico mucho más benigno¹⁻⁷. Revisando la literatura reciente hemos encontrado 8 estudios⁵²⁻⁵⁹ cuyo mensaje fundamental es que la mayor parte de los pacientes con MH tienen un pronóstico favorable e incluso podría tener una expectativa de vida normal. Además, muchos de estos pacientes están asintomáticos u oligo-sintomáticos y en otros la respuesta al tratamiento médico convencional es muy satisfactoria⁵²⁻⁵⁹. Además, la concienciación de la importancia del screening familiar rutinario permite actualmente diagnosticar a muchos pacientes asintomáticos que antes nunca eran detectados. Esto es importante al condicionar los algoritmos de decisión, ya que nuestros esfuerzos terapéuticos deben ser dirigidos, y sólo deben emplearse cuando somos capaces de identificar marcadores de riesgo de MS con un alto valor predictivo (figs. 5 y 6). En caso contrario, estaremos aconsejando medidas, no exentas de complicaciones o de efectos secundarios a largo plazo (particularmente relevantes en pacientes asintomáticos), a muchos pacientes que no están en riesgo.

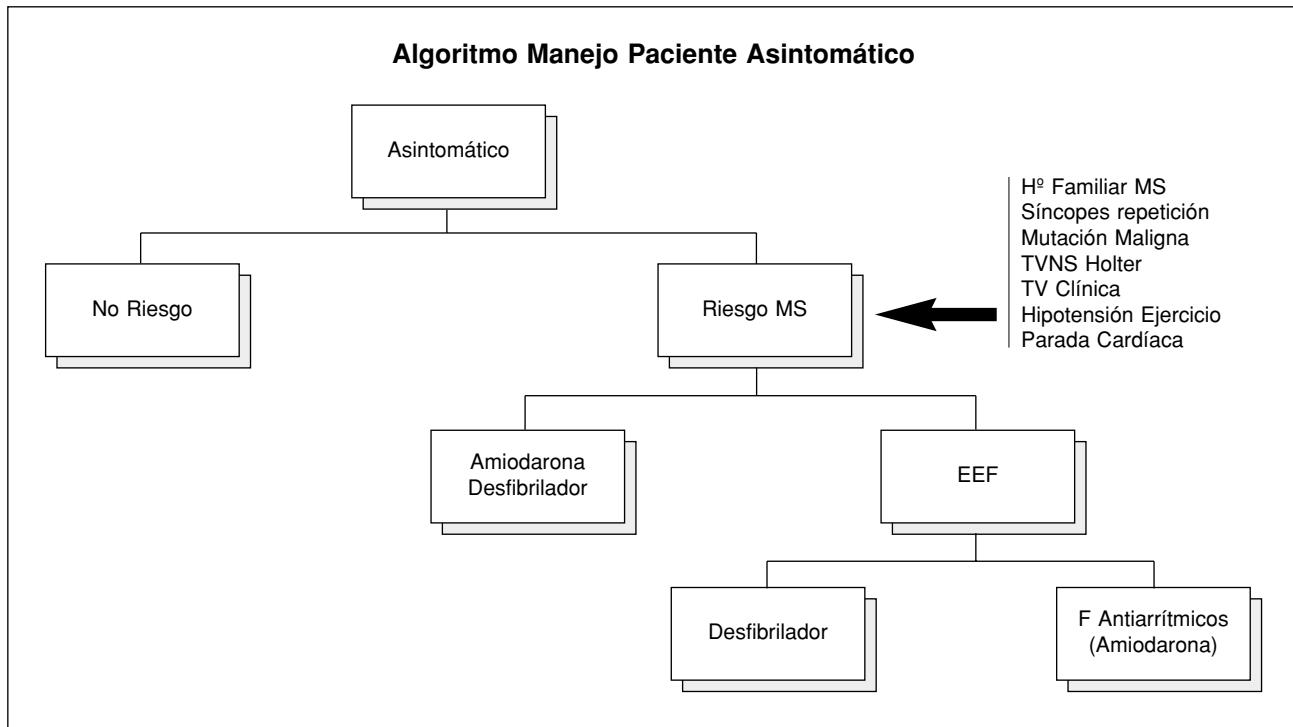


Figura 5.—Manejo paciente asintomático con o sin factores de riesgo de muerte súbita (MS). EEF = Estudio Electrofisiológico. TV = Taquicardia ventricular. TVNS = Taquicardia ventricular no sostenida.

La etiopatogenia de la muerte súbita en la MH todavía no es del todo conocida y parece ser multifactorial, aunque las arritmias ventriculares son el mecanismo patogénico más frecuentemente invocado¹²⁻¹⁶ (tabla V). Sin embargo, es importante recordar qué subgrupos de pacientes tienen un mayor riesgo y cuál es la mejor forma de estratificar su pronóstico (fig. 6). Parte de estos aspectos serán explicados posteriormente, con mayor extensión, en otros capítulos de esta monografía. Como principio general, sigue siendo válido insistir en que la correlación entre el estado sintomático, la severidad de la hipertrofia ventricular, el grado de obstrucción o la importancia del compromiso diastólico, con el riesgo de MS es pobre¹⁷. Recientemente, y volviendo un poco a las ideas más iniciales, se ha revitalizado la idea⁵⁹ de que aunque la correlación no es buena, los pacientes con hipertrofia más severa y aquellos con gradientes más importantes tendrían peor pronóstico.

Sabemos que la MS es frecuente en *nios* y *jóvenes* y que en ellos, los antecedentes familiares de MS y los episodios sincopales son claros marcadores de riesgo¹⁻⁷. En cualquier caso debemos insistir en que la MS puede ocurrir en *nios* completamente

asintomáticos y sin estos factores de riesgo. En jóvenes con los antecedentes mencionados es importante depurar la importancia relativa de los mecanismos potencialmente implicados (predisponentes o desencadenantes). En estos pacientes, debe realizarse una evaluación hemodinámica completa (obstrucción-diástole), estudiar si existe isquemia, valorar los reflejos neurovasculares, y sobre todo conocer el substrato arritmogénico⁶⁰⁻⁶⁴.

En niños y adultos jóvenes se ha sugerido que la isquemia podría jugar un papel desencadenante más importante que en otros subgrupos de pacientes con MH. En este sentido, la realización de pruebas no invasivas para documentar isquemia parece indicada en los supuestos mencionados⁶¹. Recientemente un grupo canadiense ha señalado que la detección de «milking» en la coronariografía sería un importante marcador de riesgo en niños⁶⁵. Así, se sugería que el «milking» podría originar isquemia y posteriormente arritmias en estos pacientes. El posible valor de este nuevo marcador de riesgo ha sido pronto cuestionado. Así el grupo de Bethesda⁶⁶ ha criticado este planteamiento tras revisar las coronariografías de 44 niños. Aunque la presencia de puentes intramiocárdicos se asociaba

a defectos de perfusión isotópicos, esta asociación desaparecía cuando los datos se corregían para el grado de hipertrofia ventricular y el gradiente dinámico intraventricular (con los que también se asociaba el «milking»). En nuestra opinión⁶⁷, debido a que esta exploración es invasiva no parece adecuado recomendar su empleo, excepto en situaciones muy especiales, como por ejemplo en pacientes con múltiples factores de riesgo para MS o ante la presencia de angina rebelde o documentación objetiva de isquemia severa^{67,68}. Además, hay que ser especialmente prudente para no caer en la tentación de intentar *solucionar* el problema del puente miocárdico (máxime en un paciente asintomático) con la cirugía, la implantación de stents o los mismos marcapasos⁶⁷.

Sin embargo, sí existe más consenso en la necesidad de descartar anomalías en las respuestas vasculares y en los reflejos neurovegetativos, fundamentalmente en pacientes asintomáticos u oligo-asintomáticos⁶²⁻⁶⁴. Así, existe bastante evidencia de que la aparición de una respuesta hipotensiva al ejercicio implicaría un pronóstico desfavorable y que este dato sería especialmente importante en los pacientes jóvenes (tabla V y fig. 6). En ellos el valor predictivo negativo de este signo^{62,63} sería del 97% (respuesta tensional normal implica buen pronóstico). A su vez, el test de la mesa basculante parece útil para diferenciar los mecanismos neurovegetativos de los síncopes producidos por arritmias malignas, aunque el valor pronóstico de esta exploración es más controvertido⁶⁴.

En adultos, la taquicardia ventricular no sostenida (idejalmente Holter de 48 horas) sigue siendo uno de los mejores marcadores clínicos actualmente disponibles para identificar a los pacientes con riesgo de MS^{1,2,69} (tabla V y fig. 6). Se detecta en el 25% de los pacientes adultos con la enfermedad. Así, aunque el valor predictivo positivo de este dato es pobre, la ausencia de esta arritmia (que generalmente cursa de forma sintomática) tiene un alto valor predictivo negativo (97%)^{1-3,69}. La prevalencia de taquicardia ventricular no sostenida parece ser mucho menor en niños⁶⁰, aunque en ellos también parece tener un mal significado pronóstico⁷⁰. Recientemente, sin embargo, se ha sugerido que su significado pronóstico sería peor en los pacientes sintomáticos con otras manifestaciones clínicas de la enfermedad, mientras que su pronóstico sería más benigno si se detecta en pacientes *asintomáticos*⁷¹. Últimamente también se ha sugerido que los episodios aislados de taquicardia ventricular no sostenida serían de mejor pronóstico que los episodios repetitivos, complejos o aquellos más prolongados⁷². Por ello, la presencia de estos episodios de arritmias más complejas podría inclinar la balanza hacia el tratamiento pre-

Tabla V Mecanismos patogenéticos y factores implicados en la muerte súbita de la miocardiopatía hipertrófica

1) Predisposición genética:

- a) Mutación gen cadena pesada betamiosina (carga aminoácido sustituido).
- b) Mutación gen troponina T.
- c) Mutación gen alfa-tropomiosina.

2) Fenómenos hemodinámicos:

- a) «Obstrucción» al tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- b) Alteraciones del llenado diastólico.
- c) Deterioro función sistólica.
- d) Anomalías vasomotoras (centrales y periféricas).

3) Isquemia miocárdica:

- a) Aterosclerosis de las arterias epicárdicas.
- b) «Milking» descendente anterior.
- c) Compresión sistólica arterias intramurales.
- d) Alteraciones estructurales de los pequeños vasos.
- e) Afectación de la reserva vasodilatadora coronaria.

4) Embolismo sistémico.

- 5) Endocarditis infecciosa (mecanismo patogenético no de muerte súbita).
- 6) Trastornos en la conducción.
- 7) Arritmias cardíacas.

- a) Supraventriculares.
- b) Ventriculares.

(Adaptado referencia 22).

ventivo. Finalmente, otra forma de establecer el riesgo de MS sería «agrupando» los factores de riesgo clásicos (antecedentes familiares de MS, síncope de repetición, taquicardia ventricular en Holter, hipotensión en ejercicio y mutación maligna) de cada paciente. Así, la presencia de 2 o más de estos factores implicaría medidas terapéuticas específicas (amiodarona vs desfibrilador) mientras que la presencia de un solo factor requeriría únicamente un estudio profundo y una estrecha vigilancia clínica⁷³.

El valor de los estudios electrofisiológicos en el subgrupo de pacientes asintomáticos con arritmias ventriculares detectadas por Holter es controvertido^{1-3,74}. Sin embargo, estos estudios están indicados en pacientes cuyas arritmias tienen repercusiones clínicas, como los resucitados de una parada cardíaca, aquellos con arritmias ventriculares sostenidas y aquellos con síncopes de repetición^{1,3,74,75}.

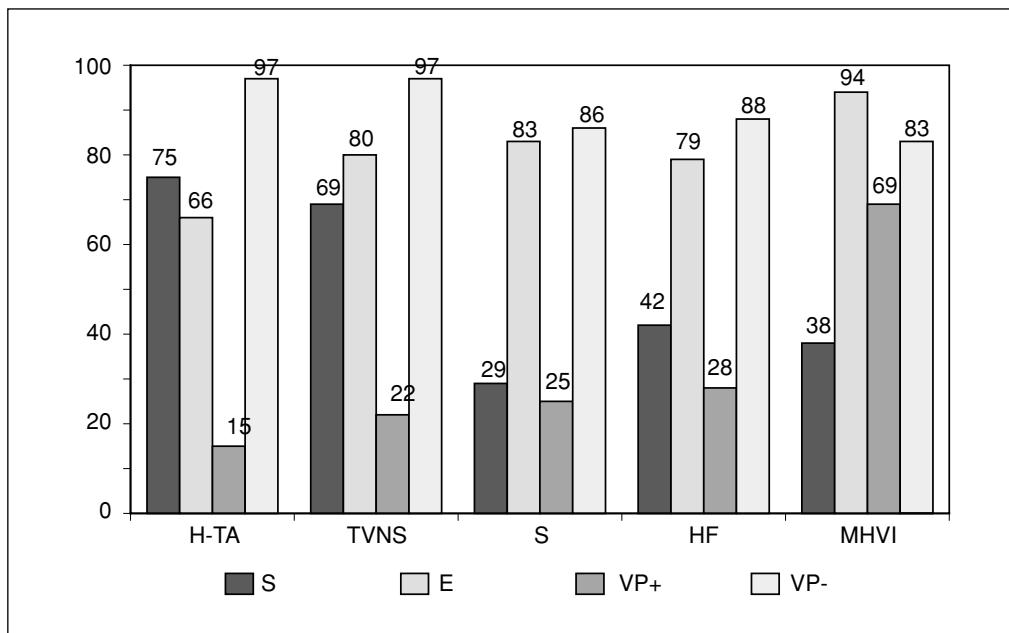


Figura 6.—Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-) de los diferentes marcadores clínicos de riesgo de muerte súbita (MS) en la miocardiopatía hipertrófica (MH). H-TA = Respuesta tensional anormal (pacientes menores de 40 años). TVNS = Taquicardia ventricular no sostenida. S = Síncope. HF = Historia familiar de muerte súbita. MHVI = Máxima hipertrofia ventricular (≥ 30 mm o ≥ 25 mm en dos segmentos ventriculares). Obsérvese el relativamente bajo valor predictivo positivo y el alto valor predictivo negativo de cada parámetro aisladamente. (Adaptado de referencia 7.)

Resumen test diagnósticos recomendados estratificación paciente asintomático

Independientemente de posibles consideraciones terapéuticas, parece aconsejable (*recomendación clase I*) realizar un Holter en la evaluación pronóstica de los pacientes con MH. De la misma forma, parece recomendable (*recomendación clase IIa*) realizar un test de esfuerzo en estos pacientes, fundamentalmente en los jóvenes con otros factores de riesgo para valorar los reflejos neurovasculares y, si es posible, consumo máximo de oxígeno. Finalmente, los estudios electrofisiológicos no están indicados en los pacientes asintomáticos *recomendación clase III*, excepto quizás ante la presencia de múltiples factores de riesgo de MS (*recomendación IIb*) y dentro de protocolos específicos de investigación.

Medidas terapéuticas

La amiodarona es un fármaco de extrema utilidad en el tratamiento de las arritmias tanto supraventriculares como ventriculares de la MH^{1-4,76}. Aunque actualmente existe una gran sensibilidad para no interpretar la mera supresión de una arritmia ventricular como un efecto clínico beneficioso, algunos estudios han sugerido que la amiodarona no sólo es útil para suprimir la taquicardia ventricular en el Holter, sino que también parece ser eficaz en la prevención de la MS⁷⁶. Como ya hemos dicho, el pronóstico de

pacientes «asintomáticos» con taquicardia ventricular no sostenida parece ser bastante bueno⁷¹ y en ellos no parece adecuado un tratamiento crónico con amiodarona por sus bien conocidos efectos secundarios. Su uso, sin embargo, parece más justificado en pacientes sintomáticos y en pacientes asintomáticos pero con episodios múltiples, complejos o prolongados de taquicardia ventricular no sostenida⁷². También se ha sugerido su empleo en pacientes asintomáticos pero con > 2 factores de riesgo clásico (taquicardia ventricular, historia familiar de muerte súbita, hipotensión, ejercicio, etc.) siempre que no se considere oportuno implantar un desfibrilador⁷³.

La implantación de marcapasos secuenciales constituye una interesante alternativa terapéutica en pacientes sintomáticos refractarios al tratamiento médico³⁵⁻⁴². Existe evidencia de estudios observacionales de que en pacientes seleccionados con gradientes intraventriculares importantes, los marcapasos son efectivos, mejorando los gradientes (en un 50%) y los síntomas en muchos de ellos. Aunque, como ya hemos dicho, también se han sugerido otros posibles efectos beneficiosos (mejoría diastólica, remodelado ventricular incluso con reducción del grado de hipertrofia) no existen datos concluyentes³⁵⁻⁴². Los 3 estudios clínicos randomizados recientemente finalizados, tanto en Europa (estudio PIC) como en América (Clínica Mayo y M-pathy)^{39,41,42} obtienen resultados menos optimistas, cuestionando algunas ideas previas e insistiendo en un importante efecto

Tabla VI Resumen recomendaciones terapéuticas en la miocardiopatía hipertrófica

TRATAMIENTO	RECOMENDACIÓN	COMENTARIOS
Retirada competición	I (+)	Cualquier paciente con MH.
Supresión ejercicio	I (+)	MH sintomáticos, MH obstructivos gradientes > 50 mmHg, MH con FRMS
Prof. Endocarditis	I	MH gradiente > 50 mmHg, IM > ++, aurícula izquierda > 50 mm
Anticoagulación	IIa	MH con FA crónica o paroxística (crisis frecuentes)
Betabloqueantes	I	MH obstructiva sintomática
Verapamil	I	MH sintomática
Disopiramida	IIa	MH obstructiva refractaria a betabloqueantes y verapamil
Digoxina	III	(Excepto fase dilatada con ICC o FA)
IECAs	III	(Excepto fase dilatada con ICC)
Diuréticos	IIa	ICC refractaria en pacientes hospitalizados
Amiodarona	IIa	TVNS en pacientes «sintomáticos», rachas frecuentes, u otro FRMS
Amiodarona	IIa	MH con > 2 FRMS
Amiodarona	IIa	Control arritmias supraventriculares
Amiodarona	IIb	Pacientes asintomáticos con TVNS o pacientes con sólo 1 FRMS
Marcapasos DDD	I	MH sintomática con alteraciones conducción AV
Marcapasos DDD	IIb	MH obstructiva refractaria tratamiento médico
Ablación septal	IIb (?)	MH obstructiva refractaria tratamiento (? Fase Investigación)
Desfibrilador	I	MH recuperada MS (arritmias ventriculares sostenidas documentadas [*])
Desfibrilador	IIa	MH con > 2 FRMS
Cirugía MM	I	MH obstructiva refractaria al tratamiento médico
Trasplante cardíaco	I	MH en fase dilatada en IIC refractaria

FA = Fibrilación auricular. FRMS = Factores Riesgo Muerte Súbita (H.^a Familiar MS, Síncope repetición, TVNS Holter, hipotensión ejercicio). ICC = Insuficiencia cardíaca congestiva. IECA = Inhibidores Enzima Conversión Angiotensina. IM = Insuficiencia mitral. MH = Miocardiopatía hipertrófica. MM = Miotomía-Miectomía. MS = Muerte súbita. TVNS = Taquicardia ventricular no sostenida. [*] Durante el episodio de MS o en estudio electrofisiológico. (+) Ver tabla IV. (Adaptado de referencia 8.)

placebo. Además, no existe ningún estudio que permita sugerir un posible efecto favorable en la evolución de la enfermedad ni en la prevención de la MS motivo por el cual estos dispositivos no deben implantarse en paciente a asintomáticos (*recomendación tipo III*).

La ablación septal consiste en crear un «infarto septal controlado» que podríamos comparar a una «miectomía química percutánea»⁴⁵⁻⁴⁷. Inyectando alcohol en una rama septal (por medio de la luz de un catéter-balón de angioplastia inflado) se consigue una necrosis localizada en el territorio irrigado por dicha rama. De nuevo esta medida es muy agresiva y sólo ha sido ensayado (con buenos resultados iniciales) en pacientes seleccionados con síntomas refractarios al tratamiento convencional⁴⁵⁻⁴⁷. No existen todavía datos que permitan conocer sus efectos sobre la historia natural o sobre el riesgo de MS. Por eso, esta técnica no debe emplearse en los pacientes asintomáticos con MH (*recomendación tipo III*).

A raíz de los estudios en pacientes con cardiopatía isquémica, el uso de desfibriladores implantables como alternativa al tratamiento antiarrítmico convencional está creciendo de forma exponencial. Lo mismo sucede en pacientes con MH, donde esta opción se prefiere al tratamiento con amiodarona en muchos subgrupos de pacientes⁷⁷⁻⁸⁰. Así, los pacientes con riesgo de MS en los que se logre identificar un mecanismo arritmogénico son claros candidatos a este dispositivo. En concreto, actualmente el desfibrilador parece claramente indicado (*recomendación clase I*) en pacientes resucitados de una parada cardíaca, en los cuales se logran documentar arritmias ventriculares sostenidas, bien durante el episodio clínico⁸⁰, bien durante un estudio electrofisiológico (generalmente taquicardia ventricular polimórfica)^{74,79}. Asimismo, parece recomendable la implantación de este dispositivo en pacientes con documentación de arritmias ventriculares sostenidas clínicas⁸⁰. Sin embargo, la inducción de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular polimorfa (clásicamente considera-

das como arritmias no específicas en pacientes con cardiopatía isquémica) en otros subgrupos de pacientes con MH (síncope previo, historia familiar de muerte súbita o arritmias no sostenidas en el Holter) probablemente no deba considerarse como una indicación suficiente para implantar un desfibrilador^{1-4,74}. No obstante, y aunque falta evidencia que lo justifique, la gran aceptación de este dispositivo para prevenir el riesgo de MS hace que muchos investigadores estén incrementando su uso indicándolos en pacientes con (≥ 2) factores de riesgo clásico de MS⁷³ (ver capítulo posterior de esta monografía).

Finalmente, la cirugía constituye una alternativa eficaz y consagrada por el tiempo en pacientes sintomáticos (clases 3 y 4 de la NYHA) refractarios al tratamiento médico^{81,82}. Estos casos probablemente representen < 5% de los pacientes con MH. No existe evidencia de su utilidad para reducir la incidencia de MS por lo que su empleo no está justificado en pacientes asintomáticos (*recomendación tipo III*).

A modo de resumen, la tabla VI ilustra de forma esquemática las opciones terapéuticas recientemente recomendadas⁸ para pacientes con MH (las aplicables a pacientes asintomáticos aparecen subrayadas).

AGRADECIMIENTOS

La figura 1 ha sido facilitada por la Dra. Paloma Aragón cillo. Servicio Anatomía Patológica del H. Universitario San Carlos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ y Maron BJ: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
2. Maron BJ, Bonow RO, Cannon III RO, León MB y Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 844-52.
3. McKenna WJ y Alfonso F: Arrhythmias in the cardiomyopathies and mitral valve prolapse. Progress in Cardiology 1/2. Zipes DP, Rowlands DJ, Ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988. pp. 59-75.
4. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H y Williams WWG: Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
5. Maron BJ, Spirito Y y Arce J: Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986; 315: 610-4.
6. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P, McGinty F y Davies MJ: Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63: 287-90.
7. Elliot PM: British Cardiac Society Guidelines: Hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1999 (en prensa).
8. Galve E, Alfonso F, Penas M y cols.: Guías de actualización en miocardiopatías y miocarditis. Guías de actuación clínica en cardiología de la Sociedad Española de Cardiología (en prensa).
9. Cohen A, Raffoul H, Diel B, Albo C, Chavalier B, Francillon A, Le Heuzey JY, Abastado P, Rozenstajn L y Valty J: Obstruction dynamique intraventriculaire gauche aggravée par la nitréglycerine chez les patients hypertendus ages avec hypertrophie ventriculaire gauche concentrique. *Arch Mal Coeur Vass* 1990; 83: 1155-60.
10. Harrison Mr, Grigsby CG, Shouther SK, Smith MD y de María A: Midventricular obstruction associated with chronic systemic hypertension and severe left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 761-5.
11. Pelliccia PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH y Tarcik AJ: Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992; 86: 1429-32.
12. Heinle SK, Tice FD y Kisslo J: Hypotension during dobutamine stress echocardiography: is it related to dynamic intraventricular obstruction? *Am Heart J* 1995; 130: 314-7.
13. Pelliccia A, Maron BJ, Sparato A y cols.: The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained white athletes. *N Engl J Med* 1991; 324: 295-9.
14. Spirito P, Pelliccia A, Proschman MA y cols.: Morphology of the athlete's heart assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994; 74: 802-6.
15. Shapiro LM, Kleinebenne A y McKenna WJ: The distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Comparison to athletes and hypertensives. *Europ Heart J* 1985; 6: 967-74.
16. Maron BJ, Pelliccia A y Spirito P: Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 91: 1569-74.
17. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A y Maron BJ: Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing «athlete's heart» from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 296-300.
18. Maron BJ, Roberts WJ y Epstein SE: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-94.
19. McKenna WJ y Camm AJ: Sudden Death in Hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1489-92.
20. Spirito P y Maron BJ: Perspectives on the role of new treatment in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1071-5.
21. Cecchi F, Maron BJ y Epstein SE: Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 2183-7.
22. Alfonso F: Muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 288-304.
23. Maron BJ y Klues HG: Surviving competitive athletics with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1098-104.
24. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O y Komajda M: Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997; 77: 130-2.
25. Jarcho JA, McKenna WJ, Pare JAP y cols.: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-8.
26. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS y cols.: Characteristics and prognosis implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-11.

27. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatoraj S y cols.: Human cardiac myosin binding protein C mutations cause late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
28. Maron BJ, Isner JM y McKenna WJ: Task Force 3: Myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 880-5.
29. Alfonso F: Miocardiopatía hipertrófica asintomática. Argumentos en contra de su tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 514-21.
30. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R y Wigle ED: Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32: 804-11.
31. Frank MJ, Abdulla AM, Canedo MI y Saylor RE: Long-term medical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1978; 42: 993-1001.
32. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL y cols.: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 787-96.
33. Troest M, Hirzel HO, Jenni R y Krayenbuhel HP: Reduction of septal thickness following verapamil in patients with asymmetric septal hypertrophy (ASH). *Circulation* 1979; 59 (II): 155.
34. Haberer T, Hess OM, Jenni R y Krayenbuhel HP: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: spontaneous course in comparison to long-term therapy with propranolol and verapamil. *Z Cardiol* 1983; 72: 487-91.
35. Jeanrenaud X, Goy JJ y Kappenberger L: Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
36. Fananapazir L, Cannon III RO, Tripodi D y Panza JA: Impact of dual-chamber permanent pacemaking in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-61.
37. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D y McAreavey D: Long-term results of dual chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.
38. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna WJ, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L y el PIC study group: Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europ Heart J* 1997; 18: 1249-56.
39. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L para el PIC study group: Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 903-7.
40. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup D, Holmes DR y Tajik AJ: Effect of dual chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and cardiac catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 421-30.
41. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG y Tajik AJ: Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double blind, cross-over trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
42. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS para los M-Pathy study investigators: Assessment or permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double blind crossover study (M-Pathy). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
43. Fananapazir L y McAreavey D: Long-term results of dual chamber pacing (DDD) in pediatric patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92 (Supl.1): 1-126.
44. Moss M: A U.S. experiment on young children ignites painful debate. *The Wall Street Journal* 1996; 134: A1-A10.
45. Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-4.
46. Kuhn H, Gietzen F, Leuner CH y Gerenkamp T: Induction of subaortic septal ischemia to reduce obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *Europ Heart J* 1997; 18: 846-51.
47. Faber L, Seggewiss H y Gleichmann U: Percutaneous trans-luminal septal myocardial ablation in hypertrophic cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-21.
48. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP y Bruzzoli P: Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. Prevalence, incidence and indications for antibiotic profilaxis. *Circulation* 1999; 99: 2132-7.
49. Furlan AJ, Cracium AR, Raju NR y Hart N: Cerebrovascular complications associated with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Stroke* 1984; 15: 282-7.
50. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Polonieki JD y McKenna WJ: Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1279-85.
51. Pellicia F, Cianfrrocca C, Gandio C y Rale A: Sudden death during pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *Europ Heart J* 1992; 13: 421-3.
52. Spirito LM, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P y Vecchio C: Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989; 320: 794-8.
53. Maron BJ y Spirito P: Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993; 72: 970-2.
54. Shapiro LM y Zezulka A: Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis five year experience of a district general hospital. *Br Heart J* 1983; 50: 530-3.
55. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR y cols.: Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study 1976 through 1990; 92: 2488-95.
56. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J y Ten Cate FJ: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *Am J Cardiol* 1993; 72: 939-43.
57. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A y cols.: Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: Clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1529-36.
58. Hecht GM, Panza JA y Maron BJ: Clinical course of middle-aged asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 935-40.
59. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK y Aeppli DM: Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-5.
60. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyanopoulos P, Robinson KC y Deanfield JE: Arrhythmias and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-51.
61. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE y Fananapazir L: Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804.
62. Sadoul N, Prasad K, Elliot PM, Bannerjee S, Frenneaux MP y McKenna WJ: Prospective prognosis assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2987-91.
63. Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J y Frenneaux M: Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients

- with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1377-82.
64. Sneddon JF, Slade A, Seo H, Camm AJ y McKenna WJ: Assessment of the diagnostic value of head-up tilt testing in the evaluation of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 601-4.
 65. Yetman AT, MacDonald C, McCrindle BW, Freedom RW y Gow RM: Myocardial bridging with coronary compression in children with hypertrophic cardiomyopathy: a risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998; 339: 1201-9.
 66. Mohiddin SA, Begley D y Fananapazir L: Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 288-90 (Carta).
 67. Alfonso F y McKenna WJ: Milking in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 949-59 (Carta).
 68. Scanlon PJ, Faxon DP, Ritchie JL y cols.: ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-824.
 69. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK y Epstein SE: Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-7.
 70. Montserrat L, Elliot P, Prasad K, Penas-Lado M, Castro Beiras A y McKenna WJ: Non-sustained ventricular tachycardia and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Supl. 26 A).
 71. Spirito P, Rapezzi C, Autore C y cols.: Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and non-sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 90: 2743-7.
 72. Cecchi F, Olivotto I, Montereigi A, Squillatini G, Dolara A y Maron BJ: Prognostic value of nonsustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998; 79: 331-6.
 73. Elliot PM, Poloniecki J, Sharma S, Dickie S y McKenna WJ: Amiodarone and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1998; 79: 3.
 74. Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, Tucker E, Rosing DR y Jospelson ME: Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 761-9.
 75. Alfonso F, Frenneaux MP y McKenna WJ: Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm. *Br Heart J* 1989; 61: 178-82.
 76. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM y Goodwin JF: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-7.
 77. Borggrefe M, Bolck CM, Haverkamp W, Hindricks G, Shenaq M y Breithardt G: The role of ICD in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 1992; 15: 616-26.
 78. Zhu DW, Sun H, Hill R y Roberts R: The value of electrophysiology study and prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 21: 299-302.
 79. Primo J, Geelen P, Brugada J, Filho AL, Mont LL, Wellens F, Valentino M y Brugada P: Hypertrophic cardiomyopathy: role of implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998; 21: 299-302.
 80. Elliot PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E y McKenna WJ: Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1596-601.
 81. McIntosh CL y Maron BJ: Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 487-95.
 82. Maron BJ, Nishimura RA y 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: 2502-8.

Valoración de la disnea en la miocardiopatía hipertrófica

E. González Cocina, F. Ruiz Mateas, G. Rosas Cervantes, F. Torres Calvo,
E. Rueda Calle y C. Sáenz de la Calzada*

Unidad de Cardiología. Hospital Costa del Sol. Marbella. *Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

La miocardiopatía hipertrófica (MH) es una enfermedad genética que frecuentemente se presenta con disnea¹. Aunque los síntomas de insuficiencia cardíaca suelen aparecer en adultos de edad media, en algunos pacientes se retrasan hasta la edad de 60 años o más, representando probablemente una expresión fenotípica adquirida^{2,3}.

La disnea en la MH es secundaria a disfunción diastólica ventricular izquierda, característica casi universal de esta enfermedad^{4,5}. La disnea paroxística nocturna y la ortopnea ocurren con menos frecuencia y suelen ser secundarias a isquemia miocárdica o arritmias.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISNEA EN LA MH

En la MH se produce una mutación de los genes que codifican varias proteínas del sarcómero miocárdico determinando la presencia de hipertrofia y desorganización de los miocitos. Además es frecuente la existencia de fibrosis miocárdica asociada a enfermedad de las arterias coronarias de pequeño calibre. Estas alteraciones patológicas causan un espectro de alteraciones funcionales que incluyen isquemia, disfunción diastólica (DD) y arritmias que finalmente desencadenan insuficiencia cardíaca⁶.

La fibrilación auricular es una arritmia frecuente en la miocardiopatía hipertrófica y se asocia con aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, embolias y muerte. Los episodios de fibrilación auricular paroxística causan frecuentemente deterioro clínico, debido a una disminución del llenado diastólico y del gasto cardíaco^{1,5}.

Otros factores que determinan la aparición de disnea son la presencia de obstrucción subaórtica dinámica hemodinámicamente significativa y la regurgitación mitral que la mayoría de las veces es de carácter leve y secundaria al movimiento sistólico anterior, pero otras es consecuencia de verdaderas malformaciones de la válvula y aparato subvalvular mitral^{7,8}.

Genética molecular

La MH puede ser causada por varias mutaciones en cualquiera de los cuatro genes que codifican las proteínas del sarcómero miocárdico: 1) gen de la betamiosina de cadenas pesadas en el cromosoma 14; 2) gen de la troponina cardíaca en el cromosoma 1; 3) gen de la alfa-tropomiosina en el cromosoma 15 y 4) gen de la miosina unida a la proteína C en el cromosoma 11. Además de esta heterogeneidad genética existe una expresión fenotípica y clínica muy diversa incluso dentro de la misma familia y de la misma mutación. La expresión del fenotipo depende del tipo de mutación del gen y de la influencia de otros genes. En humanos el gen de la enzima conversora de la angiotensina puede ser posiblemente un modificador de la enfermedad, con el genotipo DD asociado a más hipertrofia⁹. La coexistencia de mutaciones del gen de la betamiosina de cadenas pesadas y del DNA mitochondrial ha sido descrita en pacientes con MH e insuficiencia cardíaca tardía, requiriendo trasplante cardíaco¹⁰.

Estudios experimentales en animales han reproducido una patología cardíaca que asemeja a la MH de los humanos, demostrando que la disfunción cardíaca precede a los cambios histopatológicos, desarrollándose «disarray» antes que la hipertrofia, siendo la fibrosis un hallazgo más tardío¹¹. Según algunos autores^{12,13} la mutación alteraría en primer lugar la función del sarcómero planteando la hipótesis de que ciertas mutaciones inducirían un estado «hipocontráctil» seguido de hipertrofia «compensadora», mientras que en otras la hipertrofia sería una consecuencia directa de un estado de «hiperfunción cardíaca».

Isquemia miocárdica

En la MH existe una disminución de la reserva coronaria con evidencia metabólica de isquemia du-

rante las pruebas de estrés^{14, 15}, que es la causa del dolor torácico y la disnea en algunos pacientes. El substrato anatómico que predispone a la isquemia en la MH es la presencia de «enfermedad de pequeños vasos»¹⁶ caracterizada por un engrosamiento de la pared arterial por aumento del colágeno íntimo-medial que condiciona una disminución de la capacidad vasodilatadora arteriolar¹⁷.

Otros factores que contribuyen a la isquemia en la MH son de carácter «funcional» como el aumento de los requerimientos de oxígeno secundario a la hipertrofia con una densidad relativa de capilares disminuida¹⁸ y el aumento de la resistencia coronaria por la mayor tensión diastólica de la pared ventricular.

Disfunción diastólica

La causa más frecuente de disnea en pacientes con MH es la presencia de disfunción diastólica, debido a una disminución de la relajación y de la *compliance* del ventrículo izquierdo que determina una elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) y de las presiones pulmonares^{4, 17-19}.

Los factores que determinan la presencia de DD en la MH son muy heterogéneos, variando según el paciente y el estadio de la enfermedad (tabla I). En la mayoría de los pacientes con DD existe hipertrofia, isquemia y fibrosis en grados variables, siendo la obstrucción un hallazgo menos constante.

En algunas familias se ha descrito un síndrome clínico caracterizado por hipertrofia leve, disfunción diastólica severa y arritmias auriculares con alta incidencia de embolias, habiéndose documentado en la necropsia disarray muy extenso²⁰.

REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO EN LA MH

El patrón morfológico típico de la MH es la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con mayor o menor asimetría. No obstante, este patrón puede evolucionar o cambiar a lo largo de la vida dependiendo de la edad²⁹ (fig. 1).

Tabla I

ESTRUCTURALES	FUNCIONALES	MOLECULARES
Hipertrofia	Isquemia	Mutación
Fibrosis	Obstrucción	
Dilatación		

Progresión de la hipertrofia ventricular

El estudio genético de familias con MH ha demostrado que la mayoría de los niños que son portadores del defecto genético tienen un fenotipo normal antes de los 12 años y cuando existen manifestaciones es raro que exista hipertrofia marcada. Sin embargo, durante la adolescencia pueden producirse aumentos evidentes del grosor de pared del ventrículo izquierdo en poco tiempo. No obstante la progresión de la hipertrofia no suele ocurrir después de los 18 años de edad y no se asocia con progresión o empeoramiento de los síntomas²¹, lo que representa una evolución genéticamente predeterminada más que expresión de deterioro clínico²².

Fase dilatada con disfunción sistólica

En un 10-15% de los casos de las grandes series, la MH evoluciona hacia el deterioro clínico progresivo, con desaparición de la obstrucción, dilatación y adelgazamiento de la pared y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, asemejando a una miocardiopatía dilatada²³ (fig. 2). Este tipo de evolución es menos frecuente en poblaciones no seleccionadas.

Mareomi y cols.²⁴ estudian una cohorte de 210 pacientes con MH que fueron seguidos durante 6 a 17 años. A los 11 años de seguimiento medio, el 5,7% de los pacientes había evolucionado de la forma típica de MH a dilatación ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca terminal, con una mortalidad mayor del 25% a los 3 años.

La isquemia miocárdica crónica parece ser la causa de la regresión de la hipertrofia y remodelado de la cavidad ventricular izquierda²² que se produce en estos pacientes (fig. 3). Independientemente del mecanismo preciso de la isquemia crónica en la MH, parece que la muerte celular miocárdica progresiva y el reemplazamiento por fibrosis juegan un papel importante en la patogénesis del remodelado ventricular izquierdo. Esta hipótesis se basa en el hecho de que la evolución a este estadio final de la enfermedad es insidioso y la mayoría de las veces sin episodios clínicos agudos²⁵.

La demostración de apoptosis en la miocardiopatía dilatada primaria, enfermedad de Uhl's y displasia arritmogénica de ventrículo derecho, hace sospechar su posible relación con esta evolución hacia la dilatación de la MH. Ino²⁶ describe cambios apoptóticos en los miocitos de un paciente con MH en fase dilatada que falleció por insuficiencia cardíaca. (fig. 4). Es posible que la fibrosis miocárdica en esta enfermedad pueda estar inducida por muerte celular programada transmitida genéticamente y no por necrosis.

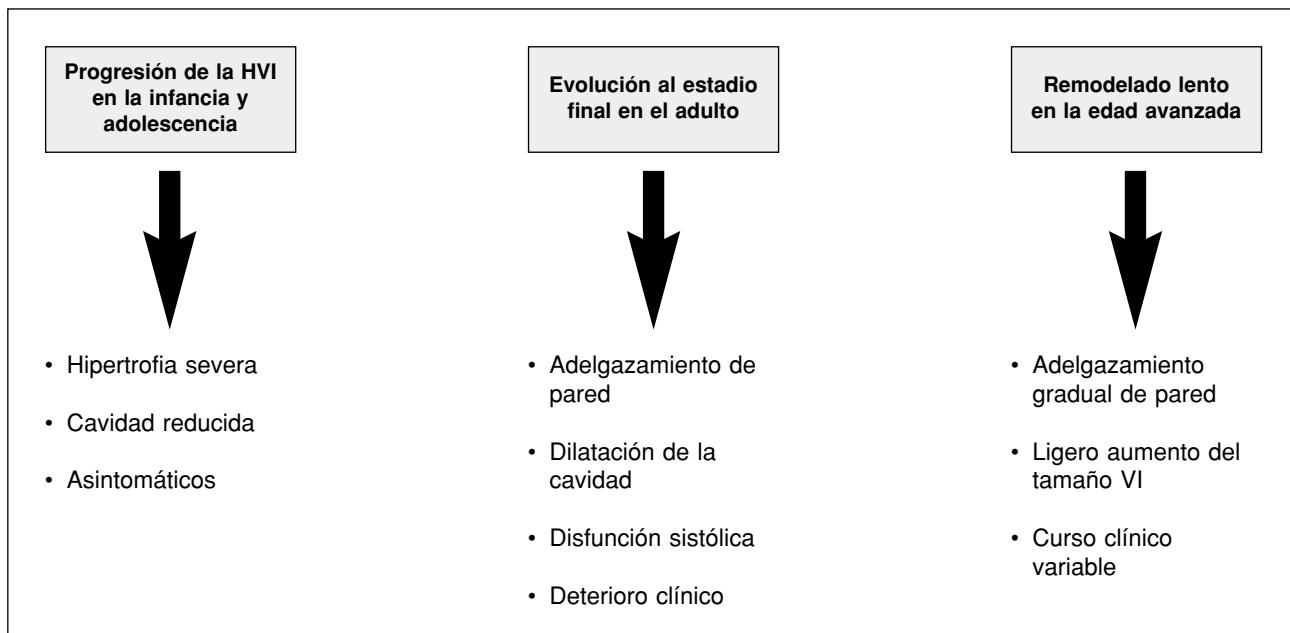


Figura 1.—Historia natural de las diferentes formas de remodelado ventricular izquierdo en la miocardiopatía hipertrófica. Tomado de Maron BJ (referencia 22).

Es improbable que la evolución clínica a esta fase dilatada sea atribuible a una determinada mutación genética, habiéndose encontrado diversas mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sarcómero cardíaco^{27,28}.

Fase de remodelado lento sin dilatación

En la MH de pacientes mayores con disnea es frecuente encontrar menos hipertrofia, sin dilatación de la cavidad. Este hallazgo tal vez se deba a un lento y gradual remodelado del ventrículo, con un curso clínico más benigno. La causa de muerte más frecuente de la MH en el viejo es la insuficiencia cardíaca y no la muerte súbita como en la población más joven^{22,29}. Esta variabilidad en la evolución, podría explicar las diferencias del fenotipo encontradas en-

tre los pacientes más jóvenes, con mayor grado de hipertrofia y afectación más difusa y el grupo de mayor edad con hipertrofia más leve^{30,31}.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La valoración inicial de un paciente con MH y disnea debe aportar información sobre la presencia y severidad de la hipertrofia, obstrucción, DD, isquemia y regurgitación mitral. La comparación entre los diferentes métodos diagnósticos queda reflejada en la tabla II.

Ecocardiograma-Doppler

En general, la severidad y distribución de la hipertrofia determinada por ecocardiografía guarda

Tabla II

MÉTODO	DISFUNCIÓN SISTÓLICA	ISQUEMIA	OBSTRUCCIÓN	REGURGITACIÓN MITRAL
Eco-Doppler	+++	No	+++	+++
Isótopos	++	+++	No	+
Cateterismo	+++	No	+++	+++

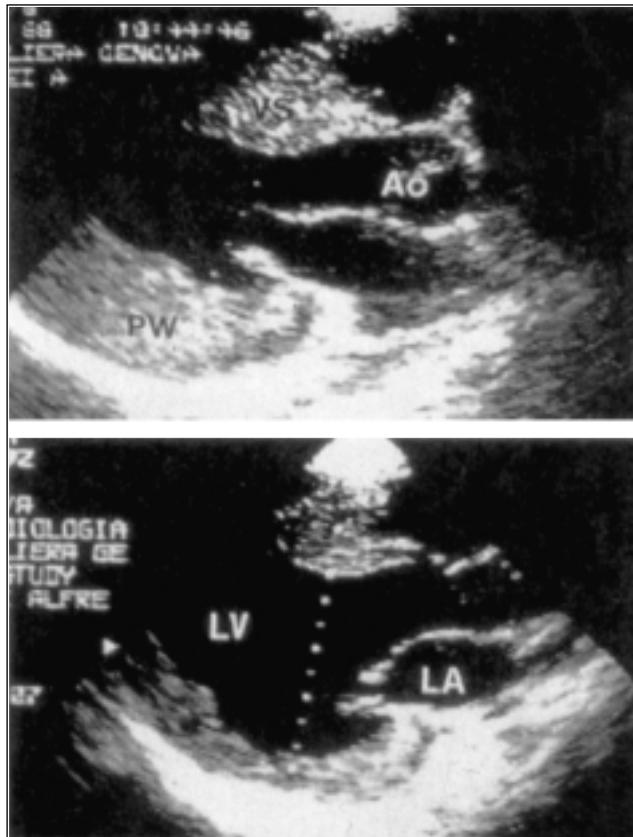


Figura 2.—Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en un paciente adulto con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva y síntomas severos de insuficiencia cardíaca. Arriba: Edad 19 años. Hipertrofia concéntrica severa (septum y pared posterior: 32 mm), con cavidad reducida (42 mm). Abajo: Edad 23 años. Regresión de la hipertrofia (18 mm) y dilatación de la cavidad (70 mm). Tomado de Spirito P. Br Heart J 1994; 72 (Supl.): S10-S12.

una pobre correlación con la severidad de los síntomas^{5,21}. Algunos pacientes con hipertrofia leve y localizada pueden tener signos de disfunción diastólica y gran limitación funcional, mientras que otros con más hipertrofia están asintomáticos^{32,33}.

El Doppler pulsado mitral ha sido ampliamente usado en la valoración clínica de pacientes con MH, proporcionando información sobre las características del llenado diastólico ventricular^{32,33}. Aunque las velocidades E y A del Doppler mitral son habitualmente usadas en la práctica clínica para estimar las presiones de llenado³⁴, pueden ser inexactas en pacientes con función sistólica conservada especialmente en la MH³⁵, pudiendo existir presiones de llenado altas en presencia de velocidades E/A indicando presiones normales. Esto es debido en parte

a la influencia predominante de las condiciones de carga y de la alteración en la relajación sobre los efectos de las presiones en la morfología del Doppler transmitral.

Las características del flujo en venas pulmonares (FVP) aporta información adicional al flujo transmitral en la estimación de la presión telediastólica del ventricular izquierdo (PTDVI)³⁶. El FVP consta de dos ondas anterogradas, una sistólica (S) y otra diastólica (D) y una retrógrada (Ar). En condiciones normales predomina la onda sistólica sobre la diastólica, siendo la Ar de menor duración que la A mitral. Cuando aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se produce un aumento de la velocidad D y de la duración de la Ar, excediendo la duración de la A mitral (Ar>A)³⁷.

Sin embargo, en pacientes con MH la relación entre las velocidades sistólica y diastólica del FVP tienen una pobre correlación con la PTDVI¹⁹. Al contrario de lo descrito en otras cardiopatías, en la MH con elevación de la PTDVI puede observarse predominio de las velocidades del flujo sistólico, debido al mayor gradiente que se establece entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda durante la sístole ventricular por el pronunciado descenso del anillo en ventrículos hiperdinámicos y por la rápida relajación de la aurícula izquierda.

La diferencia entre la duración de la onda Ar en venas pulmonares y A mitral (Ar-A), tiene una mejor y significativa correlación con las presiones de llenado ventriculares, aumentando la duración de la onda Ar en los casos con mayor elevación de la PTDVI¹⁹.

En una serie³⁸ de 24 pacientes con MH, hemos comprobado que todos los pacientes con E/A >1 tenían una onda Ar>A, indicando que se trata de patrones pseudonormales o restrictivos con presiones altas de llenado (fig. 5). Sin embargo, una onda AR>A también fue vista en el 30% de los pacientes con patrones doppler de presiones normales (E/A<1). En este estudio, en concordancia con el estudio de Nagueh¹⁹ un tercio de los pacientes con datos de presiones elevadas (E/A>1), tenían onda sistólica predominante.

En conclusión, las velocidades Doppler derivadas del flujo mitral y en venas pulmonares son útiles en la MH, sólo si demuestran datos compatibles con presiones altas (E/A>1 y D>S), siendo poco sensibles en caso contrario.

Recientemente, se ha publicado que la velocidad de descenso del anillo mitral por Doppler tisular y la velocidad de propagación del Doppler color durante el llenado rápido son dos nuevos parámetros ecocardiográficos con poca influencia de las condiciones de carga, y mejor correlación con las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo¹⁹.

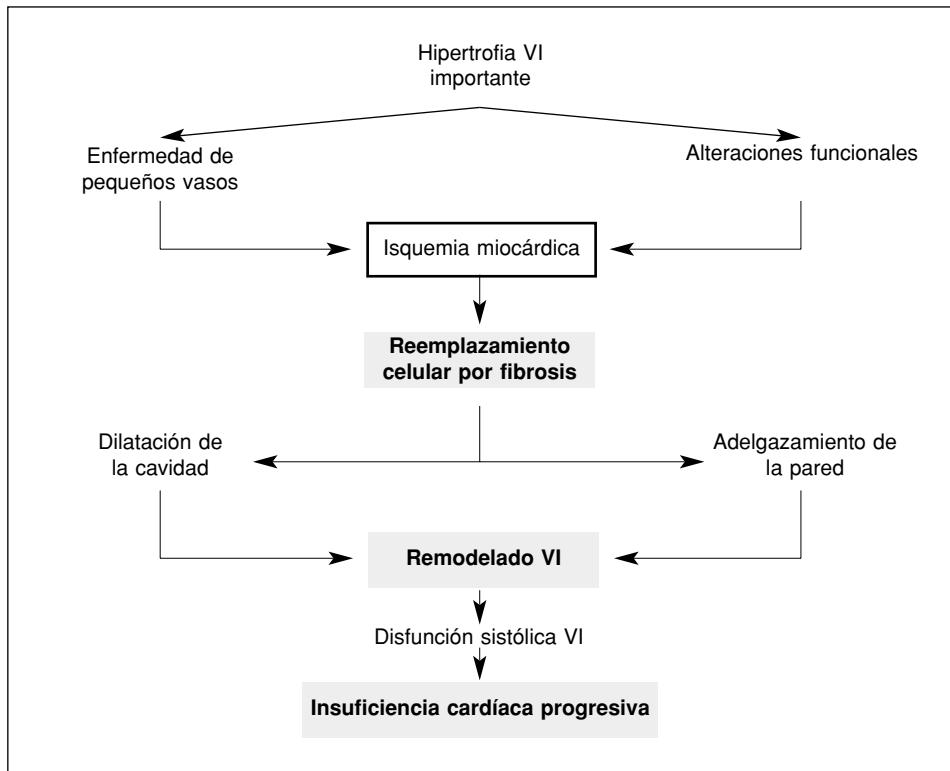


Figura 3.—Patogénesis de la evolución al estadio de insuficiencia cardíaca terminal por fallo sistólico en la miocardiopatía hipertrófica. Tomado de Maron BJ (Ref. 22).

Pruebas isotópicas

La ventriculografía isotópica con Tc99 permite calcular el «peak filling rate» (PFR) o velocidad máxima de llenado la cual disminuye cuando se altera la relajación ventricular izquierda, siendo útil en la MH³⁹. La gammagrafía de perfusión con Talio 201 es la técnica de elección para valorar la presencia de isquemia en la MH.

Cateterismo cardíaco

El cateterismo aporta poca información adicional a la ecocardiografía-Doppler tanto en el diagnóstico como en la valoración funcional de la MH, siendo indicado casi exclusivamente cuando se desea conocer el estado de las arterias coronarias.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

El comienzo de los síntomas en la infancia es uno de los factores de riesgo de muerte súbita⁴⁰. Aunque la aparición más tardía no tiene las mismas implicaciones pronósticas adversas, los pa-

cientes con síntomas congestivos moderados o severos tienen peor pronóstico que los que permanecen asintomáticos¹. No obstante, el pronóstico en estos pacientes depende de la presencia de otros factores de riesgo como una historia familiar de muerte prematura por MH o la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter¹.

En general, la severidad de la hipertrofia no se relaciona con el pronóstico⁴¹, pero los pacientes sintomáticos con hipertrofia masiva pueden ser de mayor riesgo de MS. La DD no tiene implicaciones pronósticas ni relación con la muerte súbita⁴².

El subgrupo de pacientes que evolucionan con rápido deterioro clínico, dilatación y disfunción sistólica ventricular izquierda tienen una alta mortalidad a corto plazo, y su único tratamiento es el trasplante cardíaco^{1,23,29}.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA MH

Desde un punto de vista fisiopatológico el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca en pacientes con MH debe actuar a dos niveles:

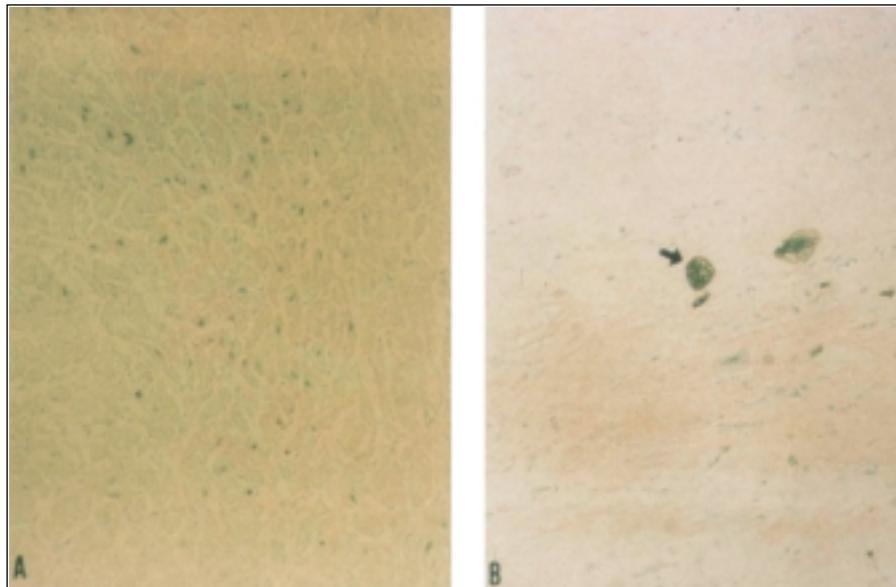


Figura 4.—A) Microfotografía demostrando células apoptóticas de miocitos en el límite entre áreas de tejido fibrótico y de miofibrillas normales. B) Ejemplo de célula apoptótica (flecha) y no apoptótica. Tomado de referencia 26.

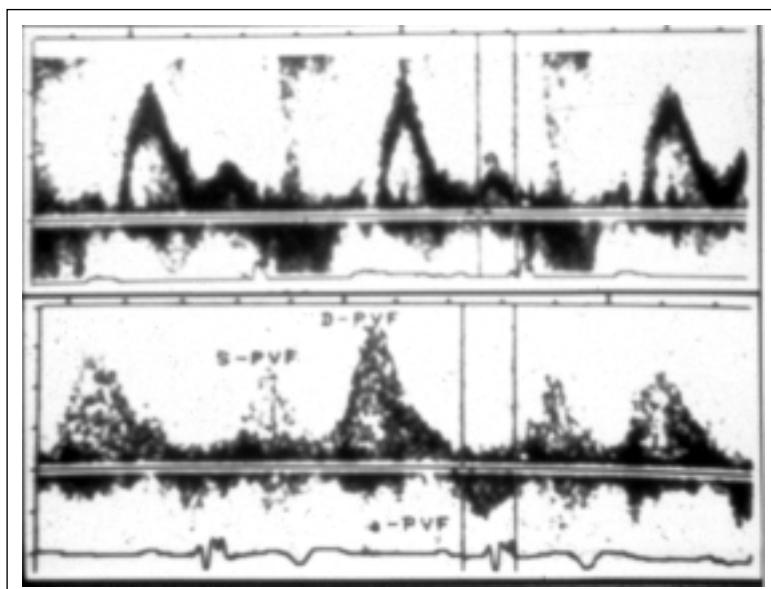


Figura 5.—Registro Doppler del flujo mitral (arriba) y en venas pulmonares (abajo) de una paciente de 40 años, con MHO y síntomas de insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la NYHA). El flujo mitral tiene una morfología restrictiva con $E/A > 1$. En el flujo de venas pulmonares se registra una onda D predominante, siendo la duración de la onda Ar (200 ms) mayor que la mitral, indicando una presión diastólica de ventrículo izquierdo alta.

- 1) aumentando el llenado diastólico del ventrículo izquierdo y
- 2) disminuyendo la isquemia miocárdica.

El tratamiento farmacológico es el primer paso tanto en las formas obstrutivas como no obstrutivas. En los casos refractarios a los fármacos, el tratamiento de elección depende de la presencia o no de obstrucción (fig. 6).

Tratamiento farmacológico

En pacientes con disnea de esfuerzo las drogas de elección son los inotrópicos negativos como los betabloqueantes o el verapamil. El efecto beneficioso de los betabloqueantes se debe a su efecto y la consecuente prolongación de la diástole y aumento del llenado ventricular^{1,5,43}, además de disminuir el gradiente durante el ejercicio. El verapamil actúa

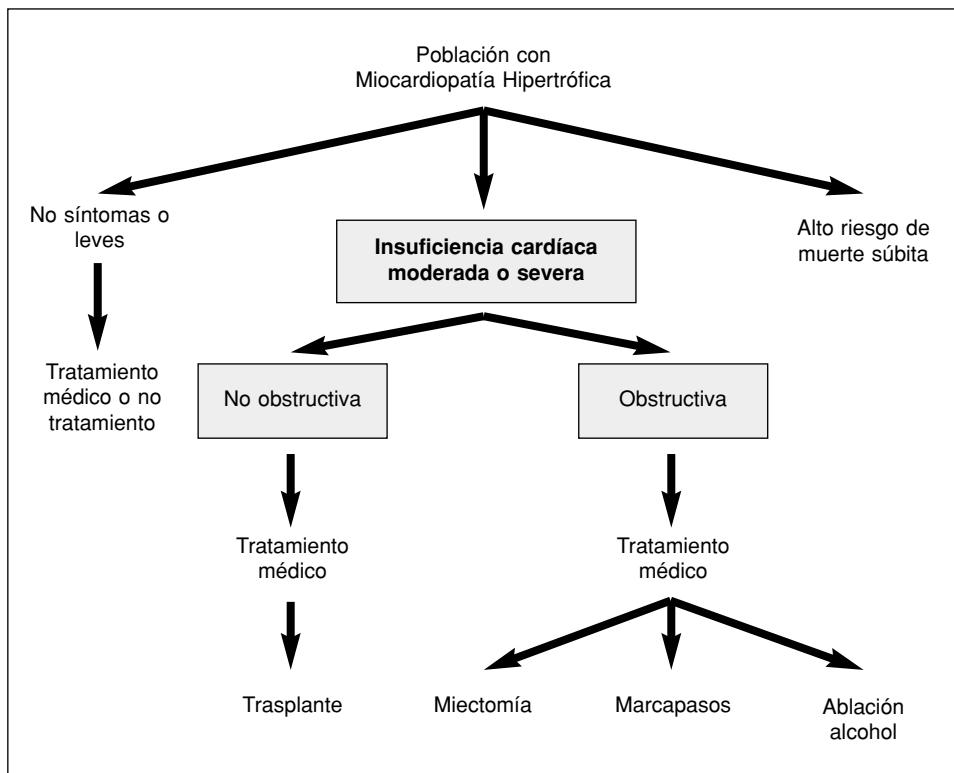


Figura 6.—Algoritmo de tratamiento en la MH. Tomado de Spirito P. (Ref. 1.)

mejorando el llenado ventricular y probablemente disminuyendo la isquemia⁴³⁻⁴⁵.

No está estandarizado qué fármaco utilizar primero y depende de la experiencia y preferencias de cada grupo. Aunque este aspecto no es crucial, es preferible comenzar con un betabloqueante en las formas obstructivas y usar el verapamil en las no obstructivas y en los casos en los que el síntoma predominante sea la angina.

Los pacientes que no responden a los betabloqueantes mejoran en algunas ocasiones al cambiarles a Verapamil^{44, 46-48}, probablemente en parte debido a la desaparición de los efectos secundarios de los betabloqueantes cuando se utilizan a altas dosis. Aunque la combinación de betabloqueantes y verapamil no parece tener ventajas sobre el uso de una sola droga, puede ser de utilidad cuando aparecen efectos secundarios, ya que permite disminuir las dosis de ambos. En pacientes con obstrucción severa y/o presiones pulmonares altas, el verapamil debe ser utilizado con precaución, ya que puede causar grave deterioro hemodinámico^{47, 49}.

Los pacientes con síntomas congestivos a pesar del tratamiento con betabloqueantes y/o verapamil, pueden mejorar añadiendo un diurético^{4, 50}. No obstante, debe tenerse precaución dado que en algu-

nos pacientes con disfunción diastólica severa es necesario mantener las presiones de llenado relativamente altas, para no disminuir el volumen minuto.

La disopiramida es un antiarrítmico clase IA con efecto inotrópico negativo, que reduce del gradiente y mejora los síntomas⁵¹, habiendo sido utilizado con buenos resultados en pacientes con síntomas refractarios al verapamil, aunque su beneficio clínico inicial suele disminuir con el tiempo⁴⁷. Debido a su efecto anticolinérgico la disopiramida produce leve taquicardia, por lo que debe combinarse con un betabloqueante.

El tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) en la MH se encuentra todavía en fase de investigación. Algunos estudios⁵² han demostrado una mejoría de la disfunción diastólica y un aumento de la reserva coronaria con enalaprilato intracoronario. Sin embargo, en este mismo estudio también se demostró que la inhibición del SRA a nivel circulatorio produjo efectos hemodinámicos adversos. Estos hallazgos apoyan un posible efecto beneficioso de los IECA con alta afinidad por la ECA cardíaca en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con MH, pero son necesarios estudios diseñados con este objetivo para sacar conclusiones.

Cuando la insuficiencia cardíaca se debe a la evolución hacia la dilatación y disfunción sistólica terminal el tratamiento se hace con digital, diuréticos e IECA³. No obstante, dado que este proceso es lento, mientras exista cierto grado de obstrucción puede ser necesario seguir utilizando bajas dosis de betabloqueantes, independientemente de que además se utilicen como tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. Dado el mal pronóstico de este grupo de pacientes, debe indicarse el trasplante cuando los síntomas se hacen refractarios⁵³.

La fibrilación auricular establecida debe ser revertida bien farmacológicamente o eléctricamente. Cuando esto no es posible es muy importante controlar adecuadamente la respuesta ventricular con betabloqueante y/o Verapamil. En pacientes con fibrilación auricular paroxística, la amiodarona es probablemente la droga antiarrítmica más efectiva para prevenir las crisis⁵⁴.

Tratamiento no farmacológico

En el 5% de los pacientes con MHO los síntomas son refractarios al tratamiento farmacológico y es necesario indicar otras alternativas terapéuticas no farmacológicas¹.

La cirugía de miectomía septal es en el momento actual el tratamiento de elección para los casos refractarios, produciendo una mejoría de los síntomas a largo plazo⁵⁵⁻⁵⁷, con disminución de la obstrucción⁵⁴, mejoría del llenado ventricular izquierdo⁵⁸ y disminución de la PTDVI⁵⁸ y de la isquemia⁶⁰. Sin embargo, en un pequeño subgrupo de pacientes puede persistir después de la miectomía signos de disfunción diastólica, habiéndose demostrado que el contenido de colágeno en el miocardio de estos pacientes es más elevado que en el resto⁶¹.

El papel de la estimulación auriculoventricular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de la miocardiopatía hipertrófica ha sido motivo de controversia en los últimos años. Aunque los primeros estudios no controlados⁶²⁻⁶⁴ indicaron que este tratamiento mejoraba los síntomas y disminuía el gradiente, otros más recientes han demostrado resultados inciertos con empeoramiento de la función diastólica ventricular izquierda^{65,66}. Los resultados de un reciente estudio randomizado no ha demostrado diferencias en los síntomas y en la capacidad de ejercicio entre los pacientes con o sin estimulación, indicando un efecto placebo, excepto en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años⁶⁷.

La ablación septal con alcohol es un nuevo tratamiento como alternativa a la cirugía de miectomía septal, que reduce el gradiente y mejora los síntomas y la capacidad de ejercicio^{68,69}. Aunque el mecanismo de acción no está bien establecido, se ha

demostrado una mejoría de la función diastólica ventricular izquierda^{70,71}.

Prevención de la progresión de la enfermedad

Aunque no existen datos que apoyen la necesidad de tratar a los pacientes asintomáticos, una posible excepción pueden ser aquellos con hipertrofia ventricular izquierda masiva (> 35 mm en adultos o su equivalente en niños). Esta decisión es probablemente apropiada dado el efecto favorable de las drogas en el llenado diastólico y el posible retraso en la aparición de los síntomas¹.

En el momento actual no existen terapéuticas para impedir o prevenir la progresión de la hipertrofia. El verapamil⁷² y la estimulación DDD⁶⁴ han sido probados con este objetivo, sin resultados concluyentes. Por otra parte, no está demostrado que inducir regresión de la hipertrofia represente un beneficio clínico o pronóstico para el paciente. Sin embargo, un reciente estudio realizado en niños ha demostrado que el propranolol a altas dosis (6 a 23 mg/kg) disminuye el riesgo de muerte de 5 a 10 veces respecto a las dosis convencionales, habiéndose documentado una reducción de la hipertrofia⁷³.

El tratamiento de los pacientes con MH sigue presentando dificultades. En el futuro serán necesarios estudios randomizados que comparen los diferentes tratamientos para esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spirito P, Seidman CE, McKenna y Maron BJ: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
2. Fay WP, Taliercio CP, Ilstrup DM, Tajik AJ y Gersh BJ: Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 821-6.
3. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet* 1997; 350: 127-33.
4. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H y Williams WG: Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
5. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB y Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-844.
6. McKenna WJ y Elliott PM: Hypertrophic cardiomyopathy. Comprehensive Cardiovascular Medicine. Edited by Eric J Topol. Lippincott-Raven Publisher; 1998.
7. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL y Roberts WC: Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1992; 85: 1651-60.
8. Klues HG, Roberts WC y Maron BJ: Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy: significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991; 84: 1188-7.

9. Lechin M, Yu QT, Roberts R, Quiñones MA y Marian AJ: Angiotensin converting enzyme geneotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808-12.
10. Arbusini E, Fasani R, Morbini P, Diegoli M y cols.: Coexistence of mitochondrial DNA and beta myosine heavy chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy with late congestive heart failure. *Heart* 1998; 80(6): 548-58.
11. Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA y cols.: A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 1996; 272: 731-4.
12. Marian AJ y Roberts R: Familial hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm of the cardiac hypertrophic response to injury. *Annals of Medicine* 1998; 30: 24-32.
13. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B y Schwartz K: Familial hypertrophic cardiomyopathy: From mutation to functional defects. *Circulation Research* 1998; 83(6): 580-93.
14. Cannon RO, Dilsizian V, O'Gara P y cols.: Myocardial metabolic, hemodynamic, and elecycrocardiographic significance of reversible thallium 201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 1660-7.
15. Camici P, Chiriaci G, Lorenzini R y cols.: Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and non hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 879-86.
16. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu D, Hamashima Y y Kawai C: Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987; 75: 1130-9.
17. Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, McKenna WJ y Oakley CM: Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 536-40.
18. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO y Arce J: Non invasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733-42.
19. Nague SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi W y Quiñones MA: Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99(2): 254-61.
20. McKenna WJ, Stewart JT, Nihoyannopoulos P y cols.: Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: Two families with myocardial disarray in the absence of increased myocardial mass. *Br Heart J* 1990; 63: 287-90.
21. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y y Arce J: Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986; 315: 610-4.
22. Maron BJ y Spirito P: Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-44.
23. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO y Epstein SE: Ocurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-9.
24. Hamada M, Shigematsu Y, Kuwahara T, Hara Y y cols. Transition from typical hypertrophic cardiomyopathy to end-stage congestive heart failure: 12-year follow-up study in 210 patients. *Circulation* 1997; 96 (8S): 462-3.
25. Maron BJ, Epstein SE y Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086-102.
26. Ino T, Nishimoto K, Okubo M, Akimoto K y cols.: Apoptosis as a possible cause of wall thinning in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1137-41.
27. Anan R, Greve G, Thielfelder L, Watkins H, McKenna J y cols.: Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994; 93: 280-5.
28. Watkins H, McKenna WJ, Thielfelder L, Suk HJ y cols.: Mutations in the genes for cardiac troponin T and alfa-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.
29. Sáenz de la C, Tello R, Delgado J, Gómez C, Gómez MA, y González E: Historia natural de la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 214-25.
30. Spirito P y Maron BJ: Relation between extent of left ventricular hypertrophy and age in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 820-3.
31. Lever HM, Kuram RF, Currie PH y Healy BP: Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 1989; 79: 580-9.
32. Maron BJ, Spirito P, Gren KJ, Wesley YE, Bonow RO y Arce J: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733-42.
33. Takenaka F, Dabestani A, Gardin JM, Russell D y cols.: Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1263-71.
34. Mulvagh S, Quiñones MA, Kleiman NS, Cheirif BJ y Zoghbi WA: Estimation of left ventricular end-diastolic pressure from Doppler transmural flow velocity in cardiac patients independent of systolic performance. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 112-9.
35. Nishimura R, Appleton C, Reffield M, Ilstrup D, Holmes D y Tajik AJ: Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1226-33.
36. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB y Tajik AJ: The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 246-70.
37. Rossqvist O y Hatle LK: Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-96.
38. Cocina EG, Álvarez M, Rosas G, Ruiz F, Torres F, Tello R y de la Calzada CS: Doppler analysis of diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: mitral vs pulmonary vein flow patterns. *Heart Failure* 97; Cologne 1997; 268: 69.
39. Spirito P, Maron BJ y Bonow RO: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 518-26.
40. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinstone KC y Deanfield JE: Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescent with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-53.
41. Spirito P y Maron BJ: Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1521-6.
42. Newman H, Sugrue DD, Oakley CM, Goodwin JF y McKenna WJ: Relation of left ventricular function and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1064-74.
43. Thompson DS, Naqvi N, Juul SM y cols.: Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction, and haemodynamic in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 488-98.
44. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ y Epstein SE: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hy-

- hypertrophic cardiomyopathy. II. effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979; 60: 1208-13.
45. Ten Cate FJ, Serruys PW, Mey S y Roelandt J: Effects of short-term administration of verapamil on left ventricular relaxation and filling dynamics measured by a combined hemodynamic ultrasonic technique in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983; 68: 1274-9.
 46. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL y 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: 853-64.
 47. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP y Williams WG: Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
 48. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J y cols.: A double-blind, placebo controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1672-9.
 49. Epstein SE y Rosing DR: Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 437-41.
 50. Gilligan DM, Chan WL, Stewart RA, Joshi J, Nihoyannopoulos P y Oakley CM: Cardiac responses assessed by echocardiography to changes in preload in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 312-5.
 51. Pollick C: Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982; 307: 997-9.
 52. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J, Androulakis A y cols.: Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1342-7.
 53. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO, Shahin S y Roberts WC: Clínico-pathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 434-40.
 54. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Polonecki JD y McKenna WJ: Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1279-85.
 55. McIntosh CL y Maron BJ: Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 487-95.
 56. Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE y Jaarsma W: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994; 90: 1781-5.
 57. Robbins RC y Stinson EB: Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 586-94.
 58. Álvarez M, Cocina EG, Torres F, Ruiz F, Rosas G y cols.: Impact of septal myectomy on left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *The J of Heart Failure* 1998; 5: 58.
 59. Cannon RO III, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO y Epstein SE: Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 766-75.
 60. Cannon RO III, Dilsizian V, O'Gara PT y cols.: Impact of surgical relief of outflow obstruction on thallium perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1039-45.
 61. Mundhenke M, Boerrigter G, Stark P, Schulte H y Schwartzkopff B: Abnormal myocardial collagen determines diastolic dysfunction early after transaortic subvalvular myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96 (8S): 646-I.
 62. McDonald K, McWilliams E, O'Keeffe B y Maurer B: Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988; 9: 893-8.
 63. Jeanrenaud X, Goy JJ y Kappenberger L: Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
 64. Fananapazir X, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D y McAreavey D: Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.
 65. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR y Tajik AJ: Effects 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; 27: 421-30.
 66. Betocchi S, Losi MA, Briguori C, Manganelli F, Ciampi Q y cols.: Long-term dual-chamber pacing reduces left ventricular outflow tract obstruction but impairs diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96 (8S): 645-6.
 67. Maron BJ, Nishimura R, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME y Kieval R: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double blind (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
 68. Sigwart U: Nonsurgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-4.
 69. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK y Strick S: Percutaneous septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 3-month follow-up in 25 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 252-8.
 70. Nagueh S, Lakkis N, Middleton K, Killip D, Zoghbi W, Quiñones MA y Spencer WH: Changes in left ventricular diastolic function 6 months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 344-7.
 71. Nagueh S, Lakkis N, Middleton K, Killip D, Zoghbi W, Quiñones MA y Spencer WH: 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: 1123-8.
 72. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann W, Keller M y Petersen Y: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with Verapamil. *Br Heart J* 1979; 42: 35-42.
 73. Östman-Smith I, Wetrell G y Riesenfeld T: A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1813-22.

Miocardiopatía hipertrófica: manejo del paciente con angina

A. Albarrán, J. Tascón, J. Andréu, M. Alonso, F. Hernández, M. T. Velázquez,
V. Sánchez, M. Pombo y R. Dalmau

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la miocardopatía hipertrófica (MCH) sigue siendo un gran reto para el cardiólogo. Aunque recientemente se han descrito algunas mutaciones genéticas responsables de algunas formas de MCH, no existe un tratamiento etiológico disponible y por tanto, no existe un tratamiento definitivo para esta patología. Por otro lado, la diferente distribución de la hipertrofia condiciona variantes clínicas distintas de la enfermedad, con curso y pronóstico diferentes: MCH septal con obstrucción dinámica, MCH concéntrica, MCH apical, condicionando distintos tratamientos para ellas. Además, la mayor parte de los afectados están asintomáticos siendo un hallazgo casual y los estudios realizados hasta ahora con los tratamientos disponibles, no han conseguido variar el curso de la enfermedad ni su pronóstico. Por otro lado, la fisiopatología de la MCH es compleja, variada y heterogénea entre las diversas variantes de la enfermedad, entre diferentes pacientes con un mismo tipo y en el mismo paciente de un momento a otro de la evolución. Todo ello hace que el tratamiento se individualice en muchos casos y que quede relegado al tratamiento puramente sintomático. Recientemente se han desarrollado terapias nuevas, que pueden aportar beneficios a los tratamientos ya consagrados (beta-bloqueantes, calcioantagonistas, algunos antiarrítmicos y cirugía). La estimulación con marcapasos y la ablación septal con alcohol han demostrado mejoría sintomática en pacientes con MCH obstructiva a pesar de tratamiento médico y el implante de un desfibrilador parece ser una alternativa eficaz para los pacientes con arritmias ventriculares malignas y muerte súbita.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ANGINA EN LA MCH

La angina es uno de los síntomas más frecuentes de la MCH, después de la disnea, aparecién-

do en tres cuartas partes de los pacientes sintomáticos. La angina puede ser manifestación de lesiones ateroscleróticas en la arterias coronarias epicárdicas o bien puede ser secundaria a isquemia miocárdica sin lesiones coronarias aparentes, por diversos mecanismos fisiopatológicos (tabla I) bien descritos en la literatura. Se ha demostrado isquemia regional en una buena parte de estos pacientes, habiéndose encontrado defectos de perfusión (utilizando Talio 201) en la mayoría de los enfermos estudiados¹. Por otro lado están descrito incluso infartos de miocardio transmurales, en pacientes con coronarias normales^{2,3} que pueden llegar a producir aneurismas del ventrículo izquierdo^{4,5}. Es muy probable que sea la isquemia miocárdica la causa de la angina así como de la disnea en muchos pacientes con MCH, no obstante la evaluación clínica de los pacientes con dolor torácico sigue siendo problemática ya que mientras que el ejercicio físico desencadena depresión del segmento ST en un 40% de los pacientes, la pro-

Tabla I Mecanismos potencialmente productores de isquemia en la MCH

Demandas miocárdicas de oxígeno aumentadas

- Hipertrofia miocárdica.
- Disfunción diastólica.
- Desorganización de los miocitos.
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- Estado hiperdinámico del ventrículo izquierdo.
- Arritmias.

Perfusión miocárdica disminuida

- Resistencia vascular coronaria aumentada.
- Puentes coronarios musculares intramiocondícos.
- Respuesta vascular anormal.
- Enfermedad coronaria de pequeño vaso.

ducción de lactato durante la estimulación con marcapasos auricular es positiva en la mitad de los enfermos con prueba de esfuerzo negativa^{6,7}. En estudios realizados mediante registros de monitorización ambulatoria de 24 horas, sólo en un 25% de pacientes de un grupo de jóvenes sintomáticos se detectaron descensos significativos del segmento ST⁸. Por todo ello, la evolución de la isquemia en los pacientes sintomáticos, así como la respuesta al tratamiento médico es difícil de estandarizar. Por último, en pacientes con angina no controlada a pesar del tratamiento médico y especialmente en pacientes con factores de riesgo coronario asociado se requiere realizar coronariografía para descartar enfermedad coronaria aterosclerótica asociada.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ANGINA EN LA MCH

Clásicamente se han utilizado grupos de fármacos encaminados a corregir las alteraciones hemodinámicas más llamativas de la compleja fisiopatología de la MCH. De este modo los fármacos más utilizados corrigen parcialmente algunos de los mecanismos fisiopatológicos alterados (obstrucción del tracto de salida, disfunción diastólica, estado hiperdinámico, arritmias etc.) siendo incapaces por otro lado de corregir otros (desorganización de los miocitos, enfermedad del pequeño vaso, respuesta vascular anómala, hipertrofia, etc.).

Históricamente se han empleado tres grupos de fármacos: bloqueantes betaadrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio y algunos antiarrítmicos con características especiales, cuya distinta actuación sobre las alteraciones hemodinámicas puede verse en la tabla II. Por último, se están investigando algunos nuevos fármacos, algunos de ellos ya se han utilizado con algún éxito en series cortas.

Beta-bloqueantes

Con la base fisiopatológica de una función ventricular hiperdinámica combinada con un gradiente que se exacerba o se pone de manifiesto con beta agonistas simpáticos, los beta-bloqueantes suponen un tratamiento muy atractivo para corregir las alteraciones hemodinámicas de la MCH. Las ventajas teóricas son múltiples incluyendo una menor respuesta cronotrópica al esfuerzo, con la consiguiente mejoría del llenado diastólico, una disminución del consumo de oxígeno con la consiguiente mejoría de la angina, una disminución del gradiente dinámico que acarrea una reducción del trabajo ventricular izquierdo. A todo ello habría que añadir el posible efecto antiarrítmico⁹. Estudios hemodinámicos agudos demostraron la capacidad de evitar el aumento del gradiente catecolamina-dependiente (tras ejercicio físico o provocado con isoproterenol), mostrándose sin embargo ineficaz en reducir el gradiente basal¹⁰⁻¹².

Los efectos sobre la función diastólica son poco claros. En los estudios iniciales se observó una mejoría de la función diastólica, con reducción de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, secundaria a una mejoría de la distensibilidad miocárdica y al acortamiento del período de relajación isovolumétrica^{13,14}. Estudios posteriores no consiguieron demostrar una clara mejoría de la función diastólica, pareciendo sus efectos secundarios a la bradicardia^{15,16}.

Los beta-bloqueantes se han mostrado eficaces para mejorar la variada sintomatología de estos enfermos. Los estudios de seguimiento a largo plazo utilizando dosis habituales (160-320 mg/24 horas de propanolol), han demostrado una mejoría inicial de la angina, una clara disminución de la incidencia de síncope y una mayor tolerancia al esfuerzo en el 60-80% de los pacientes tratados¹⁷⁻²⁰, no obstante sólo el 40% de los mismos continúan con una mejoría mantenida a largo plazo^{17,21}. Al parecer la mejoría

Tabla II Mecanismo de actuación de los fármacos en la MCH

	INOTROPISMO	F. DIASTÓLICA	ANTIARRÍT.	ISQUEMIA	MUERTE SUB.
Betabloq.	+++	+	+	+	-
Calcioantag.	+++	++	-	++	-
Disopiram.	++	-	++	-	-
Amiodarona	+	+	+++	- +	?

Actuación de los distintos fármacos sobre los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: MCH = Miocardiopatía hipertrófica, + = discreta, ++ = moderada, +++ = intensa. ? = dudosa. - = Nula. Betabloq = betabloqueantes; Calcioantag = calcioantagonistas; Disopiram = disopiramida. F. Diastólica = Función diastólica. Antarrit = Efecto antiarrítmico. Muerte sub. = prevención de muerte súbita.

sintomática es igual en los pacientes con y sin obstrucción²¹.

Es importante tener en cuenta que hay un subgrupo de pacientes con presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo inicialmente elevadas, en los que se ha descrito un empeoramiento del cuadro clínico, con aumento de la congestión pulmonar al iniciar el tratamiento con beta-bloqueantes^{18,22}. También conviene tener en cuenta, que la retirada brusca de los beta-bloqueantes al igual que ocurre en otras patologías, puede tener efectos adversos, tales como un aumento transitorio del gradiente intraventricular y del componente presistólico del llenado mitral que puede persistir durante 3 semanas tras la retirada de la medicación²³.

Por último, en trabajos iniciales de Frank y cols.²⁴ se sugería que el tratamiento con dosis altas de beta-bloqueantes (media de 462 mg/día de propanolol) reducía la incidencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita, si bien a costa de una mala tolerancia de los pacientes. No obstante trabajos posteriores, especialmente del grupo de McKenna, no demostraron una reducción de arritmias ventriculares estudiadas por Holter y ergometría²⁵, y comprobaron que un porcentaje importante de los pacientes fallecidos de muerte súbita (23 de 32 pacientes), estaban tomando dosis adecuadas de beta-bloqueantes crónicamente²⁶.

En conclusión los beta-bloqueantes mejoran la angina así como el resto de los síntomas importantes de la enfermedad, pero no han conseguido mejorar el pronóstico de la misma, ni reducir la incidencia de muerte súbita.

CALCIOANTAGONISTAS

Los bloqueantes de los canales del calcio, fundamentalmente el verapamilo, se empezaron a emplear en el tratamiento de la MCH en 1979²⁷, tras obtenerse evidencia en trabajos experimentales, de que podían modificar las alteraciones diastólicas inducidas por isquemia²⁸. Al reducir la entrada de calcio intracelular, reducen el inotropismo y el cronotropismo y teóricamente podrían mejorar la función diastólica, haciendo de ellos unos fármacos altamente atractivos para su uso en esta enfermedad. Además a estas ventajas, habría que sumar el hecho de poder actuar sobre uno de los mecanismos etiopatológicos de la enfermedad, ya que algunos autores han postulado un metabolismo anormal del calcio como causa de la MCH^{29,30}, pudiendo mejorar (al menos en teoría) el curso de la enfermedad.

El antagonista del calcio más usado es el verapamilo existiendo gran experiencia, con seguimientos a largo plazo, con buenos resultados. Los mecanismos involucrados en la respuesta al tratamiento con

verapamilo son varios: Dado su efecto inotrópico negativo es capaz de disminuir el gradiente intraventricular, tanto basal como el provocado, en estudios agudos con inyección endovenosa del fármaco³¹⁻³³. Asimismo se han demostrado reducciones importantes del gradiente, a medio plazo, en pacientes que no respondieron al estudio agudo, tras usar el fármaco crónicamente por vía oral^{27,33}. Por otro lado baja la tensión arterial y la frecuencia cardíaca originando una reducción del consumo de oxígeno. Hay estudios que sugieren que el tratamiento crónico con verapamilo pudiera disminuir la hipertrofia miocárdica, con disminución del índice de Sokolov en el electrocardiograma^{27,34}, si bien otros trabajos no han conseguido corroborarlo³⁵. Se han visto también reducciones del tamaño y el volumen cardíacos^{27,34}, y disminución del diámetro de las arterias coronarias como posible expresión de una reducción de la masa miocárdica²⁷. Por otro lado ha demostrado ser capaz de disminuir y en algunos casos prevenir la aparición de isquemia inducida en pacientes con MCH³⁶.

Por último, diversos estudios han demostrado una mejoría del llenado ventricular con verapamilo, mediante estudios isotópicos y angiográficos^{33,37,38}. Esta mejoría pudiera estar en relación con una homogeneización de asincronías regionales durante la diástole descritas en estos pacientes por algunos autores^{39,40}. De hecho se ha visto que aquellos pacientes en los que se observa una mejoría del llenado rápido diastólico, obtiene la mayor parte de ellos una mejoría sintomática, demostrada con un mayor rendimiento frente al esfuerzo medido con ergometría⁴¹.

En la práctica el verapamilo oral ha demostrado, en series a corto y largo plazo, mejorías significativas de los síntomas (angina y disnea fundamentalmente) y de la capacidad de esfuerzo en la mayoría de los pacientes, tuvieran o no obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo^{27,32,35,41}. Además, el verapamilo se ha mostrado muy útil en los pacientes refractarios a los beta-bloqueantes, mejorando la sintomatología en el 60% de estos pacientes, evitando la cirugía en un 50% de los casos a pesar de gradientes basales altos⁴². La mejoría sintomática obtenida es sostenida, manteniéndose durante años³⁵. El tratamiento con verapamilo suele ser bien tolerado, si bien se han descrito efectos adversos en algunos pacientes, el más importante de los cuales es el edema de pulmón y muerte súbita descritos en algunos pacientes con gradientes altos, especialmente si coincide con presiones de llenado de ventrículo izquierdo altas⁴³. Por este motivo se desaconseja su uso en este subgrupo de pacientes.

Existe mucha menor experiencia con la utilización de otros calcioantagonistas. El Nifedipino, teóricamente tiene la ventaja de una menor afectación del

sistema de conducción y la desventaja de un mayor efecto vasodilatador, que puede incrementar el gradiente en pacientes con obstrucción. Existen trabajos contradictorios con respecto a la mejoría de la función diastólica con nifedipino, si bien puede aliviar el dolor precordial en algunos pacientes y puede ser también beneficioso en los que presentan obstrucción, especialmente asociado a beta-bloqueantes. Algunos trabajos han demostrado reducción de la presión telediastólica y mejoría del gasto cardíaco. No obstante su uso está restringido, ya que se ha descrito vasodilatación intensa con hipotensión y aumento del gradiente⁴⁴⁻⁴⁶. En cualquier caso, parece que este fármaco es mucho menos interesante en el tratamiento de la MHO que el verapamilo.

Existe experiencia muy limitada con el Diltiazem en la MHO, aunque parece que puede ser útil, con algunos efectos muy similares a los del verapamilo en cuanto a disminución del inotropismo y del doble producto^{42,47}. Si bien los efectos hemodinámicos agudos fueron más pobres, parece ser que tras la administración oral crónica del mismo, se consiguen mejorías significativas de los parámetros hemodinámicos. Si bien existen pocos estudios que analicen los efectos sobre la función diastólica con el diltiazem, algún trabajo con datos ecocardiográficos sugiere una mejoría de la función diastólica, especialmente de la desaceleración tras el ejercicio físico⁴⁷⁻⁴⁹.

Con el uso del diltiazem también se han descrito efectos indeseables, como disfunción sinusal, trastornos de conducción aurículo-ventriculares (alrededor del 5% de los casos) e incluso edema agudo de pulmón^{50,51}.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

De este grupo de fármacos se han utilizado fundamentalmente dos: la Disopiramida y la Amiodarona, con características y resultados distintos.

La Disopiramida es un fármaco de la clase IA con características similares a la quinidina, que actúa sobre la corriente del calcio, produciendo un importante efecto inotrópico negativo. Estas características le convierten en un fármaco interesante para estos pacientes. De hecho, Pollick⁵² evaluó el efecto de la disopiramida intravenosa durante el cateterismo a 5 pacientes con obstrucción dinámica (gradientes entre 26 y 85 mm de Hg), desapareciendo en todos ellos. También desapareció el gradiente provocado y se redujo la presión de llenado del ventrículo izquierdo en dos. Después de la administración oral mantenida, se observó un aumento significativo de la duración del tiempo de esfuerzo, así como una mejoría clínica que se mantiene durante meses. En estudios posteriores con más pacientes, se ha comprobado disminución

significativa del gradiente basal y provocado, reducción de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo sin modificación del gasto⁵³⁻⁵⁵. No obstante en pacientes sin gradiente significativo se eleva la presión de llenado y cae el gasto de forma significativa, por este motivo se desaconseja su uso en este subgrupo de pacientes.

Por otro lado, la disopiramida es un eficaz agente supresor de arritmias ventriculares y supraventriculares⁵², si bien no ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de muerte súbita.

No obstante, existe escasa experiencia en tratamientos prolongados y no está suficientemente demostrada su eficacia a largo plazo, que además está limitada por los numerosos efectos adversos, en buena parte mediados por sus propiedades anticolinérgicas.

La Amiodarona es un antiarrítmico con efectos electrofisiológicos de la clase III, aunque también tiene efectos alfa y beta-bloqueante del sistema adrenérgico, así como de los canales del calcio y vasodilatador periférico directo. Si bien su máxima utilidad está en relación con su potente efecto antiarrítmico, la amiodarona parece que también puede ser útil en el control de los síntomas de los pacientes con MHO. De este modo se han descrito mejorías en pacientes que no habían obtenido beneficio del tratamiento previo con beta-bloqueantes o con calcioantagonistas, con aumento de la tolerancia al esfuerzo y alivio de los síntomas, facilitando incluso la supresión de los beta-bloqueantes en estos pacientes^{56,57}.

Aunque no está muy claro el mecanismo por el cual se produce la mejoría de los síntomas con la amiodarona, parece probable que esta mejoría esté en relación con su efecto bradicardizante sumado a cierto efecto inotrópico negativo y a una mejoría de la función diastólica⁵⁸. No obstante la amiodarona no parece tan eficaz como los beta-bloqueantes ni los calcioantagonistas en el control de los síntomas, existiendo incluso un número no despreciable de casos en los que incluso puede producir un deterioro clínico⁵⁹.

La amiodarona se ha utilizado en la MHO, fundamentalmente debido a sus propiedades antiarrítmicas, para suprimir taquicardias ventriculares así como para disminuir la incidencia de muerte súbita en estos pacientes. En el estudio clínico de McKenna⁶⁰, la amiodarona (300 mg/día) suprimió las rachas de taquicardia ventricular no sostenida detectadas con Holter en todos los casos, no ocurriendo muerte súbita en ninguno de los pacientes en los tres años de seguimiento, primero y en 5 años de seguimiento después^{60,61}. No obstante, este trabajo no tenía grupo control (se comparó con una serie previa del mismo grupo con otros antiarrítmicos convencionales), pudiendo estar artefactado por la selección de los pacientes así como por la posible arritmogenia de

los fármacos de la serie previa. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la amiodarona produce alteraciones en el sistema de conducción en un 20% y que puede facilitar la aparición de taquicardias desencadenadas en estudios electrofisiológicos en la mitad de los casos⁶². Otro trabajo demostró que el uso empírico de la amiodarona aumentaba la incidencia de muerte súbita prematura en estos pacientes a pesar de «limpiar» de arritmias ventriculares y supraventriculares el Holter⁶³. Así pues, existen datos discrepantes en cuanto a la utilidad de la amiodarona en la prevención de la muerte súbita, a pesar de su indudable efectividad antiarrítmica, precisándose estudios prospectivos, controlados a largo plazo para determinar con exactitud su papel en la mejoría del pronóstico en pacientes con MCH y riesgo de muerte súbita.

Además de la disopiramida y la amiodarona se ha probado el uso del Sotalol en la MCH, aunque existe una experiencia muy limitada. Su uso es atractivo, ya que une a su efecto bloqueante adrenérgico, un potente efecto antiarrítmico de clase III. Tendera y cols., han conseguido mejorías sintomáticas sumadas a su efecto antiarrítmico⁶⁴.

Recientemente se ha investigado el uso de la Cibenzolina, un nuevo fármaco antiarrítmico clase Ia pero con menor efecto anticolinérgico que la disopiramida y con marcado efecto inotropo negativo. Hamada y cols.⁶⁵ describe sus efectos agudos tras una sola dosis oral en 10 pacientes, con una marcada reducción del gradiente subaórtico (123 mm Hg basal a 39 mm Hg) acompañado de una mejoría de los parámetros de función disatólica medidos con Doppler del flujo transmitral. El descenso del gradiente intraventricular se mantiene tras la administración a largo plazo. No obstante se necesitan series largas con tratamientos crónicos para determinar el papel de este nuevo fármaco en la MHO.

Por último, se han utilizado con cierto éxito otros fármacos en series cortas, en pacientes con MHO. Un grupo administró Ocreotide (un análogo sintético de la somatostatina) por vía subcutánea a 15 pacientes, describiendo una disminución del grosor del septo interventricular así como caída significativa del gradiente sin efectos adversos relevantes⁶⁶. También se ha utilizado el coenzima Q10 (coQ10) en 7 pacientes, con mejorías sintomáticas mantenidas durante los tres meses de seguimiento (fundamentalmente la disnea) así como reducción del grosor septal y de la pared posterior y caída del gradiente intraventricular⁶⁷.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Dado que el tratamiento invasivo de la MHO es objeto principal de otro capítulo, haremos una breve re-

visión de cómo estas medidas terapéuticas actúan para mejorar la angina en estos pacientes.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

De las alternativas al tratamiento farmacológico de la MHO, es sin duda la cirugía la más validada y consolidada. La cirugía se viene realizando desde 1963, siendo la técnica más utilizada en la actualidad la miotomía-miectomía del septo por vía transaórtica⁶⁸⁻⁷⁵. Clásicamente la cirugía se ha reservado para pacientes con gradientes basales altos (> 50 mm Hg), severamente sintomáticos pese a tratamiento médico correcto. La intervención produce una reducción del gradiente que se acompaña frecuentemente de una mejoría significativa de la insuficiencia mitral⁷⁶⁻⁷⁸ y una disminución de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo. La reducción del gradiente produce una mejoría comprobada del consumo de oxígeno y del metabolismo miocárdico⁷⁹, así como una reducción de la isquemia miocárdica documentada con talio de esfuerzo postoperatorio⁸⁰. De ello se deriva una mejoría sintomática, consiguiendo que un 73% de los pacientes quede completamente libre de síntomas y un 90% mejora en al menos un estadio de clase funcional^{75, 78, 81}. Por otro lado, se puede realizar en el mismo acto revascularización coronaria en aquellos pacientes con angina y lesiones coronarias significativas asociadas, si bien con más riesgo quirúrgico. Además de la miomietomía septal, se ha utilizado con buenos resultados el reemplazo valvular mitral por una prótesis^{75, 76}. Esta cirugía, al evitar el desplazamiento anterior de la válvula mitral reduce el gradiente dinámico y corrige la insuficiencia mitral. No obstante, dados los problemas inherentes a una prótesis (necesidad de anticoagulación, riesgo de trombosis y de endocarditis, etc.) esta técnica se reserva para los casos en que coexiste una afectación orgánica de la válvula mitral, o bien para los casos con obstrucción severa pero con grosores de septo no muy marcado (< 18 mm), dado el mayor riesgo de la técnica de miectomía en estos casos, que conlleva un aumento significativo de la incidencia de comunicación interventricular⁷⁷.

La técnica quirúrgica ha mejorado mucho en los últimos años y con la ayuda de la ecografía intraoperatoria se publican en la actualidad, series con mortalidad perioperatoria menor del 3%⁷⁸. No obstante conviene no olvidar que se tratan de series realizadas en hospitales de referencia con una gran experiencia y que no necesariamente se pueden trasladar sus resultados a todos los demás centros. Por otro lado, estos resultados empeoran de forma notable en pacientes mayores de 65 años, que representan un porcentaje elevado de los pacientes severamente sintomáticos en nuestro medio^{73, 82}.

MARCAPASOS

En los últimos años existe un interés creciente por la estimulación con marcapasos doble cámara, con intervalo aurículo-ventricular corto, como alternativa al tratamiento quirúrgico en pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento farmacológico intensivo. Las primeras descripciones corresponden a Hassenstein y cols., en 1975⁸³ en 4 pacientes, consiguiendo reducir el gradiente dinámico y una mejoría clínica de los mismos. Posteriormente se han comunicado series cortas, no controladas, con seguimientos casi siempre inferiores a dos años, demostrando mejoría de la clase funcional en la mayoría de los pacientes, reducción significativa del gradiente intraventricular ($> 50\%$) y de la presión telediastólica, así como una mejoría del llenado ventricular estudiado por ventriculografía isotópica⁸⁴⁻⁸⁷. En la serie publicada por nuestro grupo, la estimulación con marcapasos DDD produce una caída significativa del gradiente y de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo, así como un aumento discreto del gasto cardíaco y una reducción marcada de la insuficiencia mitral, pasando en algunos casos de severa a ligera⁸⁸. También se constató una mejoría de los parámetros de función diastólica obtenidos con flujo de llenado mitral por Doppler y con la angiografía de ventrículo izquierdo⁸⁹. En este trabajo se realizó estudio agudo en el laboratorio de hemodinámica con rastreo de diferentes intervalos AV, hasta conseguir el más efectivo y descartar posible efecto deletéreo de la estimulación, guiando de este modo la indicación del implante del marcapasos definitivo en estos pacientes. Otros estudios han cuestionado la utilidad de estos estudios hemodinámicos agudos para predecir la respuesta sintomática crónica tras la implantación del marcapasos⁹⁰⁻⁹¹. De hecho, parece que existen pacientes que no responden agudamente y que sin embargo obtienen un beneficio tardío⁸⁷.

Si bien el mecanismo por el cual obtiene el beneficio la estimulación sigue siendo objeto de controversia, parece que el marcapasos origina un aumento del trácto de salida del VI debido a la acinesia o movimiento paradójico del septo interventricular conseguido con la estimulación eléctrica, la cual provoca un bloqueo completo de rama izquierda. En este sentido varios trabajos han demostrado una disminución del movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (SAM)^{85,87}. En el estudio realizado por nuestro grupo encontramos que la estimulación genera una disminución de la velocidad de eyección y del volumen de eyección en el inicio de la sístole, una reducción del estado hipercontráctil, con disminución de la fracción de eyección y una disminución o abolición del SAM⁸⁹. Probablemente el mecanismo de actuación del marcapasos sea multifactorial, pudiendo estar involucrados varios de estos mecanis-

mos. En cualquier caso parece que es muy importante ajustar cuidadosamente el intervalo AV para conseguir la máxima preexcitación sin comprometer el vaciamiento auricular efectivo, ya que de otro modo se produciría una caída del gasto cardíaco.

Por último, dos trabajos randomizados recientes sugieren que el beneficio podría ser menor del referido en trabajos previos y mediado en parte por un efecto placebo^{92,93}.

Así pues, parece que la estimulación con marcapasos produce una mejoría del gradiente, de la insuficiencia mitral y de la presión telediastólica, con probable mejoría de la función diastólica de ventrículo izquierdo y que ello se acompaña de una mejoría clínica significativa. Dado que esto se consigue con una morbi-mortalidad claramente inferior a la cirugía, se consolida por tanto como una alternativa válida para los pacientes refractarios al tratamiento médico convencional, que tengan gradientes altos en ausencia de insuficiencia mitral severa por alteración orgánica de la válvula. No obstante se necesitan series más largas, randomizadas a largo plazo para constatar la persistencia de esta mejoría inicial. Por último tampoco sabemos el impacto sobre el pronóstico de esta nueva terapéutica.

ABLACIÓN SEPTAL PERCUTÁNEA CON ALCOHOL

El segundo tratamiento novedoso, no quirúrgico, es provocar un infarto septal limitado, mediante la inyección selectiva de alcohol en la primera rama septal de la arteria descendente anterior, por vía percutánea, ocluyendo con un catéter balón de ACTP la septal distal para evitar el reflujo del alcohol hacia la descendente anterior distal⁹⁴⁻⁹⁷. Esto origina una escara de necrosis limitada al tercio proximal del septo, produciendo una auténtica excavación del mismo originando una ampliación del trácto de salida. Utilizando este procedimiento, el grupo de Seggewis ha publicado varias series de pacientes, con resultados alentadores. En su última serie, la más larga, describe 91 pacientes, consigue una reducción del gradiente de $73,8 \pm 35,4$ mm Hg basal a $16,6 \pm 18,1$ que se sigue de una mejoría clínica, estando el 88% de los pacientes en clase $1,4 \pm 1,1$ de NYHA a los tres meses de seguimiento. En esta serie se utiliza una modificación de la técnica, que utiliza la ecocardiografía de contraste intraprocedimiento para ayudar a seleccionar la rama septal (en algunos casos una diagonal o ramo mediano) idónea para realizar la ablación a partir del enfermo número 30. Las complicaciones de este nuevo tratamiento no son despreciables: 2 pacientes fallecieron (una fibrilación ventricular a los 8 días y un tromboembolismo de pulmón masivo) y genera bloqueo trifascicular que

requiere marcapaso temporal en un 32% y definitivo en el 11%. El bloqueo puede aparecer tanto inmediatamente como a los 8 días de realizado el procedimiento, lo que obliga a ingreso hospitalarios largos ($11,3 \pm 5,4$ días). No obstante, parece que el empleo del eco de contraste disminuye sensiblemente la tasa de complicaciones, mejorando los resultados iniciales. Por otro lado el desarrollo del infarto septal genera dolor anginoso en todos los pacientes en las primeras 24 horas⁹⁸.

Otro grupo de Corea publicaba recientemente su experiencia⁹⁹ con esta técnica en 20 pacientes. El gradiente disminuye de forma significativa, la presión telediastólica no se altera, y mejora la capacidad funcional a los tres meses, medida con ergometría y consumo de oxígeno. Por otro lado documentan una normalización de la respuesta tensional anormal al esfuerzo en 9 pacientes. Tuvieron 4 complicaciones mayores: dos fenómenos de pérdida de flujo anterógrado en descendente anterior (no reflow) y dos taquicardias ventriculares sostenidas que requieren cardioversión.

En conclusión, se trata de una técnica muy interesante, que consigue reducciones importantes del gradiente y mejoría de la clase funcional, pero que tiene aún problemas importantes: requiere una técnica exquisita para evitar complicaciones severas, tasa demasiado elevada de trastornos de conducción aurículo-ventricular y arritmias tardías que obligan a ingresos prolongados y a una tasa elevada de implante de marcapasos definitivo. No obstante parece que el perfeccionamiento de la técnica con ayuda de la ecocardiografía de contraste intraprocedimiento mejora los resultados. Puede ser una baza terapéutica interesante en pacientes portadores ya de marcapasos permanente, por bloqueo AV o como terapéutica para la MHO y que permanezcan severamente limitados por síntomas. En cualquier caso se precisan series más largas, con seguimiento a largo plazo antes de incorporar esta técnica como un arma terapéutica establecida en la MCH.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la MHO, sigue siendo un reto fascinante para el cardiólogo y sigue estando sujeto a variables individuales del paciente así como a la experiencia del grupo cardiológico tratante. En este contexto, el tratamiento específico de la angina en estos pacientes no difiere gran cosa del tratamiento general de los pacientes con predominio de otros síntomas, siendo además infrecuente encontrar enfermos que sólo tengan angina.

Es claro que la primera aproximación terapéutica al enfermo sintomático será el tratamiento médico. En este sentido, los calcioantagonistas podrían ser

los fármacos de primera elección en los pacientes cuyo síntoma cardinal fuera la angina, ya que parecen ser más eficaces que los beta-bloqueantes¹⁰⁰. No obstante, si coexisten gradientes elevados y presiones de llenado de ventrículo izquierdo altas, los beta-bloqueantes son preferibles, ya que la incidencia de efectos adversos graves son mayores con el verapamilo en los mismos⁴³, siendo también eficaces en estos casos, los diuréticos asociados al tratamiento betablockante, ya que al reducir las presiones de llenado, pueden mejorar la isquemia subendocárdica y por tanto mejorar la clínica de disnea y angina. La asociación de calcioantagonistas y beta-bloqueantes también se ha revelado eficaz en el control de la angina y puede ser una alternativa a tener en cuenta en pacientes refractarios a la monoterapia¹⁰¹. No obstante, conviene ser muy cuidadosos en el manejo, siendo preferible realizarlo en régimen de hospitalización. La combinación de nifedipino y beta-bloqueantes puede ser especialmente útil en el control de la angina, aunque conviene seguir muy de cerca a estos pacientes ya que los efectos vasodilatadores del nifedipino pueden elevar el gradiente y empeorar la situación clínica¹⁰². El resto de los fármacos disponibles, son menos eficaces (amiodarona) en el control de los síntomas y tienen más efectos secundarios (disopiramida). El manejo de los pacientes con síntomas refractarios al tratamiento médico va a estar en función de variables individuales: no puede ser igual un joven, con gradiente severo y coronarias normales, que un paciente mayor de 65 años, con enfermedad coronaria y patología orgánica mitral, por poner algún ejemplo. En el primer caso además de la cirugía podrían intentarse otras alternativas (marcapasos, ablación septal con alcohol), mientras que en el segundo supuesto sólo la cirugía (de alto riesgo) podría solucionar el problema. Por otro lado, también la experiencia del grupo juega un papel en la elección del tratamiento. Por un lado, no todos los centros disponen de un equipo quirúrgico con cifras de mortalidad inferiores al 3% en la mio-mielectomía, ya que es difícil tener series propias largas en esta patología. Probablemente sólo en algunos hospitales de referencia se reúnen estas condiciones. Además, también es necesario una buena selección de los pacientes candidatos y una experiencia amplia, para que se muestren eficaces las técnicas alternativas a la cirugía.

Puestas así las cosas, en nuestro hospital, hoy en día, estos pacientes se manejan en una consulta monográfica protocolizada. A los enfermos refractarios, se les realiza un estudio hemodinámico completo con coronariografía. Si existen gradientes elevados y patología asociada (lesiones coronarias no susceptibles de intervencionismo o valvulopatía mitral orgánica) se derivan a cirugía. Nuestro grupo ha publicado un caso con enfermedad coronaria focal,

edad avanzada y sin otra patología, que se trató con angioplastia coronaria y marcapasos DDD, con excelente control de sus síntomas¹⁰³. A los pacientes con obstrucción severa, sin patología asociada, se les realiza estudio agudo de estimulación DDD⁸⁸, con rastreo del intervalo A-V óptimo y se implanta marcapasos. Si la clínica persiste o vuelve a aparecer, se asocia tratamiento médico, monitorizándose con prueba de esfuerzo la respuesta al mismo. En caso de persistir refractario, se indica cirugía. No obstante, pensamos que la ablación con alcohol, puede ser una buena alternativa en los pacientes portadores de marcapasos que continúan severamente sintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Gara PT, Bono RO, Maron BJ y cols.: Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987; 76: 1214-23.
2. Kossowsky WA, Mohr B, Dardashti I y cols.: Acute myocardial infarction in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Chest* 1973; 64: 529-32.
3. Maron BJ, Epstein SE y Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086-102.
4. Gordon EP, Henderson MA, Rakowski H y cols.: Midventricular obstruction with apical infarction and aneurysm formation. *Circulation* 1984; 70 (Supl. II): II-145.
5. Sáenz de la Calzada C, Llovet A, Tascon J, Castro C y Sánchez A: Hypertrophic cardiomyopathy associated with left ventricular aneurysm and normal coronary arteries: case study indicating genetic tendencies of cardiomyopathy. *Cardiovascular Diseases. Bulletin of the Texas Heart Institute* 1981; 8: 73-83.
6. Cannon RO, Dilsizian V, O'Gara P y cols.: Myocardial metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 1660-7.
7. Pasternac A, Noble J, Streulens Y y cols.: Photophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1982; 65: 778.
8. Elliott PM, Kaski JC, Prasad K y cols.: Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: An ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J* 1996; 17: 1056-64.
9. Goodwin JF: Treatment of the cardiomyopathies. *Am J Cardiol* 1973; 32: 341-51.
10. Adelman AG, Wigle ED, Ranganathan N y cols.: The clinical course in muscular subaortic stenosis: a retrospective and prospective study of 60 hemodynamically proved cases. *Ann Intern Med* 1972; 77: 515-25.
11. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R y cols.: Long-term propanolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32: 804-11.
12. Flamm MD, Harrison DC y Hancock EW: Muscular subaortic stenosis: prevention of outflow obstruction with propanolol. *Circulation* 1968; 38: 846-58.
13. Sáenz de la Calzada C, Ziady GM, Hardarson T, Curiel R y Goodwin JF: Effect of acute administration of propanolol on ventricular function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy measured by non-invasive techniques. *Br Heart J* 1976; 38: 798-803.
14. Swanton RH, Brooksby IA, Jenkins BS y Webb-Peploe MM: Hemodynamic studies of beta blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur J Cardiol* 1975; 327-341.
15. Bonow RO, Maron BJ, Leon MB y cols.: Medical and surgical therapy of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Clin* 1988; 19: 221-7.
16. Speiser KW y Krayenbuehl HP: Reappraisal of the effect of acute beta-blockade on left ventricular filling dynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1981; 2: 21-9.
17. Goodwin JF: The role of beta adrenergic stimulation in obstructive cardiomyopathy and its modification by blocking drugs and surgery. *UCLA Forum Med Sci* 1970; 13: 161-72.
18. Solman G: Propanolol in management of muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1967; 29: 783-7.
19. Cohen LS y Braunwald E: Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta adrenergic blockade. *Circulation* 1967; 35: 847-51.
20. Cherian G, Brockington IF, Shah PM y cols.: Beta adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Med J* 1966; 1: 895-8.
21. Stenson RE, Flamm MD JR, Harrison DC y cols.: Hypertrophic subaortic stenosis: clinical and hemodynamics effects of long-term propanolol therapy. *Am J Cardiol* 1973; 31: 763-73.
22. Swan DA, Bell B, Oakley CM y cols.: Analysis of symptomatic course and prognosis and treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1971; 33: 671-85.
23. Guilligan DM, Chan WL, Stewart R y Oakley CM: Adrenergic hypersensitivity after beta-blocker withdrawal in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 766-72.
24. Frank MJ, Abdulla AM, Canedo MJ y Sailors RE: Long-term medical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1978; 42: 993-1001.
25. McKenna WJ, Cetty S, Oakley CM y Goodwin JF: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48 hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic therapy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1-5.
26. McKenna WJ, Deanfield JE, Faruki A y cols.: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-7.
27. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G y cols.: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979; 42: 35-42.
28. Henry PD, Shuchleib R, Davis J y cols.: Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am J Physiol* 1977; 233: H677-H684.
29. Pearce PC, Hawkey C y Olsen EG: Role of calcium in the induction of cardiac hypertrophy and myofibrillar disarray. Experimental studies of a possible cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1985; 54: 420-7.
30. Wagner JA, Sax FL, Weisman HF y cols.: Calcium-antagonist receptors in the atrial tissue of the patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 755-61.
31. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ y Epstein SE: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* 1979; 60: 1201-7.
32. Rosing DR, Kent DM, Maron BJ y cols.: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979; 60: 1208-13.
33. Raff GL, Brundage BH, Ports IA y cols.: Dissociation between acute hemodynamic effects and clinical response to verapamil in hypertrophic cardiomyopathy [abstract]. *Clin Res* 1981; 29: 79 A.
34. Lemke R, Opf R, Kober G y cols.: Echokardiographische Befunde unter calciumantagonistischer Therapie der hypertrophobstruktiven Myokardopathie. *Z Kardiol* 1980; 69: 661-8.
35. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ y cols.: Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertro-

- phic cardiomyopathy. III Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981; 48: 545-53.
36. Udelson JE, Bonow RO, O'Gar PT y cols.: Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 1052-60.
 37. Shaffer EM, Rocchini AP, Spicer RL y cols.: Effects of verapamil on left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61: 413-7.
 38. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL y cols.: Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 787-96.
 39. Ten Cate FJ, Serruys PW, Mey S, y Roelandt: Effects of short-term administration of verapamil on left ventricular relaxation and filling dynamics measured by a combined hemodynamic ultrasound technique in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983; 68: 1264-70.
 40. Hayashida W, Kumada T, Kohno F y cols.: Left ventricular relaxation and its nonuniformity in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 1496-504.
 41. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR y cols.: 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: 853-64.
 42. Rosing DR, Idänpää-Hekkila U, Maron BJ, Bonow RO y Epstein SE: Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55 (Supl.): 185B-195B.
 43. Epstein SE y Rosing DR: Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 437-41.
 44. Maron BJ, Gottdiener JS y Epstein SE: Patterns and significance of the distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide-angle, two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418-28.
 45. Yamakado T, Okano H, Higashiyama S y cols.: Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic or minimally symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81: 593-601.
 46. Richardson PJ: Calcium antagonists in cardiomyopathy. *Br J Clin Pract* 1988; 42: 4-10.
 47. Iwase M, Sobotata I, Takagi S, Miyaguchi K, Jing HX y 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: 1099-105.
 48. Suwa M, Hirota Y y Kawamura K: Improvement in left ventricular diastolic function during intravenous and oral diltiazem therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. An echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1047-53.
 49. Nagao M, Yasue H, Omote S y cols.: Diltiazem-induced decrease of exercise-elevated pulmonary arterial diastolic pressure in hypertrophic cardiomyopathy patients. *A Heart J* 1981; 102: 789-90.
 50. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H y Williams W WG: Hypertrophic cardiomyopathy. the importance of the site and extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
 51. Natarajan D, Sharma SC y Sharma VD: Pulmonary edema with diltiazem in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 120: 229-31.
 52. Pollick C: Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide *N Engl J Med* 1982; 307: 997-9.
 53. Pollick C, Gershony G, Szarga C y cols.: Disopyramide: Hemodynamic effects in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983; 68: 161-6.
 54. Pollick C: Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy II. Noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1252-5.
 55. Pollick C, Kimball B, Henderson M y Wigle D: Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1248-51.
 56. Leon MB, Rosing DR, Maron BJ, Bonow RO, Lesko LJ y Epstein SE: Amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and refractory cardiac symptoms: an alternative to current medical therapy. *Circulation* 1984; 70: 2-II: 18.
 57. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleinbenne A, Krikler DM, Oakley CM y Goodwin JF: Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 802-5.
 58. Leon MB, Bonow RO, Tracy CM, Green MV, Bacharach SL y Rosing DR: Amiodarone improves rapid diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 72 (III): 445.
 59. Pulus WJ, Nellen P, Heyndrickx GR y Andries E: Effects on long-term treatment with amiodarone on exercise dynamics and left ventricular relaxation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1986; 74: 544-54.
 60. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM y Goodwin JF: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-7.
 61. McKenna WJ, Adams KM, Poloniecki JD, Dickie S, Oakley CM, Krikler DM y Goodwin JF: Long-term survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Circulation* 1989; 80: II-6.
 62. Fananapazir L y Epstein SE: Value of electrophysiologic studies in hypertrophic cardiomyopathy treated with amiodarone. *Am J Cardiol* 1991; 67: 175-82.
 63. Fananapazir L, Leon MB, Bonow RO y cols.: Sudden death during empiric amiodarone therapy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 169-74.
 64. Tendera M, Wycisk A, Schneeweiss A y cols.: Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1993; 82: 335.
 65. Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S y cols.: Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: a new approach to the medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 5: 1520-4.
 66. Dermatas E, Sag C, Kursaklioglu H y cols.: Effects of octreotide in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1998; 39 (2): 173-81.
 67. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R y Folkers K: Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med* 1997; 18 (Supl.): 45-51.
 68. Cleland WP: The surgical management of obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg* 1963; 4: 489-91.
 69. Morrow AG, Fogarty TJ, Hannah H III y cols.: Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: techniques, and the results of preoperative and postoperative clinical and hemodynamic assessments. *Circulation* 1968; 37: 589-96.
 70. Cooley DA, Leachman RD y Wukasch DC: Diffuse muscular subaortic stenosis: surgical treatment. *Am J Cardiol* 1973; 31: 1-6.
 71. Tajik AJ, Giuliani ER, Weidman WH y cols.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: long-term surgical follow-up. *Am J Cardiol* 1974; 34: 815-22.
 72. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE y cols.: Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis: techniques, and the

- results of pre and postoperative assessment in 83 patients. *Circulation* 1975; 52: 88-102.
73. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SM y Morrow AG: Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1978; 57: 1205-13.
 74. Bigelow WG, Trimble AS y Wigle ED: The treatment of muscular subaortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 384-92.
 75. McIntosh CL y Maron BJ: Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1978; 78: 487-95.
 76. Cooley DA, Wukasch DC y Leachman RD: Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg* 1976; 17: 380-7.
 77. Kradjcer Z, Leachman RD, Cooley y Coronado R: Septal myotomy-myectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy: ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989; 80 (Supl. 1): 57-64.
 78. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR y Tajik AJ: The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Experience over 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 666-74.
 79. Cannon RO III, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO y Epstein SE: Effect of surgical reduction in left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 766-75.
 80. Cannon RO III, Dilsizian V, O'Gara PT y cols.: Impact of surgical relief of outflow obstruction on thallium perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1039.
 81. Beahrs MM, Tajik AJ, Seward JB, Giuliani ER y McGoon DC: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ten to 21 year follow-up after partial septal myectomy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1160-6.
 82. Maron BJ, Epstein SE y Morrow AG: Symptomatic status and prognosis of patients after operation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy efficacy of ventricular myotomy and myectomy in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Eur Heart J* 1983; 4 (Supl. F): 175-80.
 83. Hassenstein P, Storch HH y Schmitz W: Erfahrungen mit der Schrittmacherdauerbehandlung bei Patienten mit obstruktiver Kardiomyopathie. *Thoraxchirurgie* 1975; 23: 496-8.
 84. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B y Maurer B: Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988; 9: 893-8.
 85. McDonald K y Maurer B: Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 108-10.
 86. Jeanrenaud X, Goy JJ y Kappenberger L: Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
 87. Fananapazir L, Cannon RO III, Tripodi D y 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: 2149-61.
 88. Tascón J, Albarrán A, Pérez-Carasa MA, Andreu J, Rodríguez J, Coma R y G-Cosío F: Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva refractaria al tratamiento médico con estimulación DDD. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 294-302.
 89. Albarrán A: Estimulación auriculo-ventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva. Mecanismos de disminución del gradiente e insuficiencia mitral y mejoría de la función diastólica. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense; 1996.
 90. McAreavey D y Fananapazir L: Acute pacing studies are not valuable in predicting long-term benefits of DDD pacing for LV outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 10A.
 91. Gross JN, Be-Zur UM, Geemberg MA y cols.: Acute hemodynamic assessment fails to identify hypertrophic cardiomyopathy patients responsible to DDD pacing. *J Am Coll Cardiol* 1994; 324A.
 92. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL y cols.: Dual chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: A randomized double-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
 93. Kappenberger L, Linde C, Dubert C y cols.: Pacing in hypertrophic cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18 (8): 1249-56.
 94. Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-214.
 95. Gleichman U, Seggewiss H, Faber L y cols.: Catheter treatment of hypertrophic cardiomyopathy (in German). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1996; 121: 679-85.
 96. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H y cols.: Non-surgical reduction for hypertrophic cardiomyopathy: Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997; 95: 2057-81.
 97. Seggewiss H, Gleichman U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK y Streck S: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 3-month follow-up in 25 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (2): 252-8.
 98. Faber L, Seggewiss H y Gleichman U: Percutaneous trans-luminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-21.
 99. Kim JJ, Lee CW, Park SW y cols.: Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after trans-coronary alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1220-3.
 100. Koide T, Kakihana M, Takabatake Y y cols.: Long-term clinical effect of calcium inhibitors in hypertrophic cardiomyopathy compared to the effect of beta-blocking agents: a preliminary report with special reference to the beneficial effect of nifedipine on angina pectoris. *Jpn Heart J* 1981; 22: 87-102.
 101. Dimitrow PP y Dubiel JS: Effects on left ventricular function of pindolol added to verapamil in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 313.
 102. Richardson PJ: Calcium antagonists in cardiomyopathy. *Br J Clin Pract Symp* 1988; 60 (Supl.): 33.
 103. Tascón J, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Hernández F, Sánchez V y Rodríguez J: Enfoque terapéutico en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva severa con enfermedad coronaria multivaso. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 343-7.

Miocardiopatía hipertrófica: manejo del paciente con palpitaciones/síncope. Papel del desfibrilador implantable

J. Brugada, L. Mont y B. Herreros

Unidad de Arritmias. Instituto Clínico de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic. Barcelona

RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica es la causa más común de muerte súbita en pacientes jóvenes sin otra patología. El riesgo de muerte súbita es especialmente elevado en pacientes entre los 14 y 35 años de edad. Los mecanismos involucrados en la muerte súbita y síncope son varios: arritmias ventriculares, arritmias supraventriculares que producen colapso circulatorio, bradicardias e isquemia severa. Los factores que mejor identifican a los pacientes con riesgo elevado de muerte súbita son: una historia previa de paro cardíaco o síncope, la inducción de arritmias ventriculares sostenidas en adultos, la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en pacientes sintomáticos, la presencia de isquemia asociada a hipotensión en niños, la presencia de mutaciones de la cadena pesada de la beta-miosina asociada a historia de muerte súbita en la familia y una fracción de eyeción ventricular izquierda deprimida. La valoración del riesgo debe hacerse de forma individualizada. En aquellos pacientes identificados como de alto riesgo de muerte súbita arrítmica el único tratamiento preventivo que parece eficaz es el implante de un desfibrilador automático.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de muerte súbita entre los pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica varía entre el 1% y el 6% por año según las series publicadas¹⁻¹⁰ y aparece con más frecuencia en niños y adultos jóvenes entre 14 y 35 años de edad, aunque también puede ocurrir en adultos y sería extremadamente rara en niños menores de 5 años¹¹.

Habitualmente la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad, incluso en pacientes asintomáticos previamente diagnosticados¹². Una proporción importante de muertes súbitas aparecen durante o inmediatamente después de un esfuerzo

vigoroso¹³. Ello ha hecho de la miocardiopatía hipertrófica la primera causa de mortalidad en atletas jóvenes, desaconsejando totalmente la práctica de deportes de competición en los portadores de la enfermedad. Sin embargo, la administración de propranolol no ofrece una protección absoluta frente a la muerte súbita ya que se ha reportado que un 25% de pacientes estaban tomando esta droga en el momento de sufrirla¹⁴.

Alteraciones causadas por la enfermedad y su relación con la muerte súbita

La miocardiopatía hipertrófica provoca la aparición de distintas alteraciones hemodinámicas y eléctricas.

Anomalías hemodinámicas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo que acompaña a la enfermedad resulta en la disminución del volumen de expulsión, un aumento de las presiones de llenado ventricular y una compresión de la microcirculación coronaria. Todo ello repercute negativamente en los síntomas relacionados con la enfermedad como la fatiga, la disnea y la angina. Asimismo, puede alterar significativamente la tolerancia hemodinámica a las arritmias cardíacas favoreciendo la aparición de colapso cardíaco.

Isquemia miocárdica. En la gran mayoría de pacientes con miocardiopatía hipertrófica se ha demostrado mediante estudios con talio que el ejercicio induce anomalías regionales en la perfusión miocárdica. Estas alteraciones en la perfusión se han relacionado con la existencia de arritmias ventriculares y se ha demostrado que la presencia de isquemia miocárdica es el factor predictivo más importante en la aparición de síncopes en pacientes jóvenes¹⁵. En

niños, la isquemia miocárdica se asocia a hipotensión, presíncope, síncope y ocasionalmente muerte súbita durante el ejercicio.

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. En aproximadamente un 25% de los pacientes la enfermedad se asocia a una obstrucción significativa del tracto de salida del ventrículo izquierdo definida como un gradiente de más de 30 mm de mercurio en reposo. Esta obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo se puede asociar con síntomas severos al aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y provocar un efecto depresor en la función sistólica a largo plazo. Ello puede tener como consecuencia la mala tolerancia hemodinámica de las arritmias cardíacas que pueda presentar el paciente.

Anomalías eléctricas identificadas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Las alteraciones estructurales inducidas por la enfermedad se acompañan de anomalías eléctricas a distintos niveles. Dos tercios de los pacientes presentan algún grado de disfunción del nódulo sinusal, un 30% presentan anomalías en la conducción en el sistema de His-Purkinje y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan arritmias supraventriculares, en general taquicardia auricular o fibrilación auricular¹⁶. Ello puede llevar a la aparición de episodios de bradicardia o de taquicardia supraventricular. Estos episodios, que en la población normal no tendrían prácticamente consecuencias, pueden ser mal tolerados hemodinámicamente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica sobre todo si concurren otras anomalías hemodinámicas como las detalladas anteriormente.

A nivel ventricular los pacientes presentan una alta incidencia de extrasístoles ventriculares (43%) y taquicardias ventriculares no sostenidas (26%)¹⁶. Se ha relacionado de forma clara la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el Holter y arritmias ventriculares sostenidas inducidas en el estudio electrofisiológico con la presencia de eventos cardíacos malignos en el seguimiento. Ello lleva a considerar la posibilidad de que las taquicardias ventriculares no sostenidas actuarían como disparador de arritmias sostenidas malignas en pacientes con el substrato arritmogénico adecuado.

Mecanismos de la muerte súbita o síncope en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Se han identificado cuatro posibles causas de muerte súbita o síncope en pacientes portadores de la enfermedad:

1. Arritmias ventriculares.
2. Arritmias supraventriculares causantes de colapso cardíaco.
3. Bradicardias.
4. Isquemia severa.

Possiblemente en un mismo paciente puedan coexistir de forma simultánea diversos factores y las alteraciones hemodinámicas pueden actuar como agravante de las manifestaciones eléctricas.

Se ha sugerido que los mecanismos involucrados en el síncope y muerte súbita serían distintos en niños y adultos. La presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la inducción de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico es extremadamente rara en pacientes menores de 14 años a diferencia de los pacientes adultos. En menores de 14 años de edad el síncope, paro cardíaco o muerte súbita sería primariamente un fenómeno isquémico¹⁷. Esta afirmación se basa en el hecho de que la mayoría de pacientes de esta edad con síncope presentan isquemia en el estudio con talio, presentan alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia durante el ejercicio y no presentan arritmias ventriculares en el Holter ni en el estudio electrofisiológico. Asimismo, en este grupo de pacientes la administración de beta-bloqueantes y/o verapamil disminuye la tasa de eventos sincopales en el seguimiento. Es posible, que con la edad y la presencia reiterada de isquemia se desarrolle el substrato arritmogénico necesario para la aparición de arritmias ventriculares malignas. Ello explicaría el aumento en la incidencia de muerte súbita en niños mayores, la mayor presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y la mayor inducibilidad de arritmias sostenidas en el estudio electrofisiológico.

Factores asociados a la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

VARIABLES CLÍNICAS. La edad es un factor importante en la aparición de muerte súbita. La mayoría de muertes súbitas se producen en pacientes entre 14 y 35 años de edad, y es muy rara en pacientes menores de 5 años de edad. Asimismo, sabemos que en dos tercios de los pacientes con muerte súbita, ésta fue la primera manifestación de su enfermedad. Por ello, el que un paciente esté asintomático no implica un bajo riesgo de muerte súbita. Sin embargo, los pacientes que ya han presentado síntomas conforman un grupo de alto riesgo de recurrencia de los mismos. Así, la presencia de disnea severa, muerte súbita recuperada o síncopes previos es un importante predictor de nuevos eventos arrítmicos tanto en niños como en adultos¹⁸⁻¹⁹. La incidencia de nuevos

eventos arrítmicos en el seguimiento es de un 35% en pacientes recuperados de muerte súbita, un 5% en pacientes con síncope previos y un 2% en los pacientes asintomáticos²⁰.

Variables electrocardiográficas. La presencia de anomalías electrocardiográficas no se ha podido relacionar con la presencia de muerte súbita²¹ excepto en niños en quienes la evidencia de hipertrofia ventricular derecha identifica un grupo de alto riesgo¹⁸. Otras variables como la electrocardiografía de alta resolución, la variabilidad autonómica y la dispersión del intervalo QT están frecuentemente alterados en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, sin embargo ninguno de ellos se ha mostrado eficaz para identificar a los pacientes de riesgo de muerte súbita²².

Variables hemodinámicas. Los estudios hemodinámicos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica han mostrado que la presencia o no de obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo y el grado de la misma no predice la aparición en el seguimiento de muerte súbita^{14, 19, 21}. Por ello, la presencia o no de miocardiopatía hipertrófica obstructiva no puede utilizarse como estratificador del riesgo de muerte súbita. Tampoco la magnitud de la hipertrofia septal diferencia a pacientes con riesgo elevado de muerte súbita. Maron y cols.²¹ mostraron que el grosor del septo interventricular era similar en pacientes con y sin antecedentes de muerte súbita ($25,2 \pm 0,9$ mm versus $23,6 \pm 0,8$ mm). Otras variables hemodinámicas como la presión telediastólica del ventrículo izquierdo han dado resultados contradictorios^{19, 21}. El factor predictor más importante desde el punto de vista hemodinámico es la fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo. Invariabilmente en todos los estudios, una fracción de eyeccción baja identifica un grupo de muy alto riesgo de muerte súbita^{19, 21}. Finalmente, la presencia de isquemia miocárdica en niños identificaría a un grupo de pacientes con síncope y eventualmente paro cardíaco^{15, 17}.

Variables electrofisiológicas. Arritmias ventriculares en el registro de Holter. La presencia de arritmias ventriculares en el Holter es muy frecuente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Casi la mitad de los pacientes presentan formas complejas de extrasistolia ventricular y una cuarta parte presentan taquicardias ventriculares no sostenidas¹⁶. Esta proporción de pacientes se incrementa de forma notable con la duración del registro ambulatorio y se ha propuesto que para excluir de forma efectiva la presencia de taquicardia ventricular no sostenida se requieren registros de por lo menos 72 horas de duración²³. El valor de la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el registro de Holter es controvertido. Así, su presencia es un indicador poco fiable de la ocurrencia previa de paro cardíaco

o síncope. Menos del 45% de los supervivientes de un paro cardíaco o pacientes con síncope presentan taquicardia ventricular en el Holter. Fananapazir y cols.²⁰ mostraron que la incidencia de eventos cardíacos era similar en pacientes asintomáticos con y sin taquicardia ventricular no sostenida en el Holter. Sin embargo, en pacientes con historia previa de paro cardíaco, síncope o presíncope la presencia de taquicardia ventricular no sostenida era un indicador de riesgo en el seguimiento.

Inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico. La inducción de arritmias ventriculares se ha venido utilizando como método para documentar la presencia de un substrato arritmogénico responsable de la aparición de arritmias ventriculares sostenidas en el seguimiento. Según Fananapazir²⁴ la tasa de inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas depende de la presentación clínica del paciente siendo del 77% en pacientes con historia previa de paro cardíaco, 49% en pacientes con historia de síncope, 20% en pacientes asintomáticos con taquicardia ventricular no sostenida en el Holter y 10% en pacientes asintomáticos sin arritmias ventriculares en el Holter. Las arritmias comúnmente inducidas durante el estudio utilizando hasta tres extraestímulos ventriculares son taquicardias ventriculares polimórficas en 73% de los pacientes, monomórficas en el 24% y fibrilación ventricular en el 3% restante. Asimismo, la inducibilidad de arritmias sostenidas se relaciona positivamente con la presencia de fibrilación auricular crónica o inducida sugiriendo una afectación global del miocardio. Sin embargo los estudios de Kuck²⁵ en 54 pacientes mostraron que la tasa de inducibilidad y el tipo de arritmias ventriculares inducidas era similar en pacientes sintomáticos o asintomáticos. La administración de amiodarona no modifica sustancialmente la tasa de inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas (74% durante control versus 66% durante tratamiento oral con amiodarona) a pesar de eliminar la presencia de arritmias no sostenidas en el Holter²⁶. Los pacientes inducibles presentan con más frecuencia que los no inducibles trastornos de la conducción intraventricular y dispersión de los períodos refractarios sugiriendo la presencia de un mayor grado de fibrosis y desestructuración celular²⁷. Kowey²⁸ mostró que el estudio electrofisiológico identifica un origen diverso de los síntomas en pacientes con síncope o paro cardíaco (arritmias supraventriculares y arritmias ventriculares). En resumen, la inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas parece relacionada con la forma de presentación clínica y identificaría un subgrupo de pacientes adultos con riesgo elevado de muerte súbita en el seguimiento. La utilización del estudio como guía eficaz para el tratamiento no ha sido demostrada.

Variables genéticas. La presencia de una historia familiar previa de muerte súbita ha sido repetidamente relacionada con una alta probabilidad de muerte súbita en el seguimiento. Este hecho sugiere la presencia de mutaciones más agresivas que otras. Esto ha sido demostrado en distintos grupos de pacientes con mutaciones diversas. Las mutaciones que afectan a la cadena pesada de la Beta miosina tienen un alto grado de malignidad, especialmente la Arg403Gln y la Arg719Gln. Otras, como la Leu908Val presentan un pronóstico benigno a largo plazo²⁹. Otro factor genético identificado con un mal pronóstico ha sido la presencia de un polimorfismo en el gen de la enzima conversora de la angiotensina I³⁰. Los estudios genéticos están demostrando que no todas las mutaciones tienen las mismas características clínicas y que es por tanto necesario identificar a las familias con mutaciones de alto riesgo con el fin de poder aplicar los tratamientos preventivos más adecuados.

En resumen, los criterios que definen a pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica con riesgo elevado de muerte súbita son:

1. Historia previa de paro cardíaco o síncope.
2. Inducción en adultos de arritmias ventriculares sostenidas en el estudio electrofisiológico.
3. Presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en pacientes sintomáticos (síncope, presíncope o paro cardíaco).
4. Presencia de isquemia asociada a hipotensión en niños.
5. Presencia de una mutación en la cadena pesada de la beta-miosina asociada a una historia familiar de muerte súbita.
6. Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida.

Estratificación del riesgo

La presencia de síntomas previos obliga a un estudio detallado del riesgo arrítmico. Las pruebas que deberían realizarse en estos pacientes son:

1. Registro de Holter de al menos 48 horas para identificar taquicardias ventriculares no sostenidas.
2. Talió de ejercicio para identificar isquemia.
3. Valoración de la fracción de eyección.
4. Estudio electrofisiológico para identificar arritmias ventriculares sostenidas inducibles.
5. Estudio genético siempre que sea posible.

En los pacientes asintomáticos con otros factores de riesgo (historia familiar de muerte súbita por

ejemplo), deberían realizarse las mismas pruebas de estratificación de riesgo. En los demás pacientes asintomáticos sin afectación de la fracción de eyección ventricular izquierda posiblemente no estén justificadas otras exploraciones.

Tratamiento preventivo de la muerte súbita

Dado el carácter multifactorial de la muerte súbita es imprescindible realizar en estos pacientes una terapia global de la enfermedad. La presencia de isquemia y disfunción diastólica debe manejararse farmacológicamente, en general con betablockantes, verapamil o una combinación de ambos. La obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo mejora en algunos casos con la implantación de un marcapasos doble cámara y en casos extremos pueden realizarse las técnicas quirúrgicas de miectomía o de alcoholización de la arteria coronaria septal recientemente descritas. La disfunción ventricular severa puede requerir en ciertos casos la realización de un trasplante cardíaco.

Desde el punto de vista arrítmico, el tratamiento se plantea a distintos niveles. En pacientes con arritmias supraventriculares la utilización de amiodarona puede mantener el ritmo sinusal durante cierto tiempo. Los betablockantes y el verapamil pueden ser efectivos en controlar la respuesta ventricular en pacientes refractarios. En algunos casos es preciso realizar ablación del nodo aurículo-ventricular e implantación de un marcapasos definitivo. No debe olvidarse la prevención de tromboembolismos mediante dicumarínicos en pacientes con fibrilación auricular.

En el tratamiento de las arritmias ventriculares existen varias opciones. La utilización de los fármacos antiarrítmicos de la clase IC debe evitarse por el gran potencial de efectos proarrítmicos que producen en estos pacientes. La amiodarona ha sido utilizada con resultados diversos. McKenna³¹ publicó que la amiodarona controló de forma eficaz 18 de 19 pacientes con arritmias ventriculares refractarias. Sin embargo Fananapazir³² reportó resultados desalentadores en el seguimiento utilizando el mismo fármaco de forma empírica en pacientes sintomáticos a pesar de que la amiodarona suprimía las arritmias no sostenidas en el Holter.

Por todo ello, la identificación de un paciente con riesgo elevado de muerte súbita por arritmias ventriculares obliga a la utilización de una terapia que ofrezca una alta tasa de efectividad. En el momento actual la única terapia que ofrece esta seguridad es la implantación de un desfibrilador automático.

Utilización del desfibrilador automático implantable en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Recientemente hemos estudiado un grupo de 13 pacientes (8 varones, edad media 48 ± 13 años) portadores de miocardiopatía hipertrófica, 10 de ellos recuperados previamente de una muerte súbita, 1 con múltiples episodios de taquicardia ventricular sostenida monomórfica y 2 con síncopes recurrentes y arritmias ventriculares sostenidas inducidas. Cinco pacientes presentaban obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo y el grosor máximo de la pared afectada era de 25 ± 2 mm. Todos excepto un paciente tenían una función ventricular izquierda normal. Durante el estudio electrofisiológico 7 de los 13 pacientes (54%) fueron inducibles. En todos ellos se implantó un desfibrilador automático y 11 de ellos recibieron además tratamiento antiarrítmico farmacológico (4 beta-bloqueantes, 4 amiodarona, 3 sotalol). Con un seguimiento medio de 34 ± 16 meses, 4 de los 13 pacientes han presentado descargas apropiadas del generador por arritmias ventriculares malignas (dos episodios de taquicardia ventricular monomórfica en un paciente, taquicardia ventricular polimórfica en dos pacientes y fibrilación ventricular en el otro). Ningún paciente falleció durante el seguimiento y no se observaron recurrencias de síncopes³³. Esta incidencia de choques apropiados es significativamente distinta de la incidencia observada en el resto de pacientes portadores de un desfibrilador implantable y notablemente del grupo de pacientes con arritmias ventriculares post-infarto de miocardio. Ello sugiere o bien que la incidencia de recurrencias debe ser analizada a muy largo plazo en este grupo o bien que otros mecanismos puedan estar involucrados en la muerte súbita en estos pacientes (bradicardia, isquemia, etc.).

En conclusión, la miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad que presenta una elevada tasa de muerte súbita en el seguimiento. Distintas variables clínicas, electrofisiológicas, hemodinámicas y genéticas nos permiten identificar subgrupos de pacientes con alto riesgo. El desfibrilador implantable parece en el momento actual el único tratamiento eficaz en la prevención de la muerte súbita.

BIBLIOGRAFÍA

- Maron BJ y Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1242-4.
- Maron BJ, Epstein SE y Roberts WC: Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 204-14.
- Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Doneghue A y cols.: The role of cardiac troponin T and alfa tropomyosin mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.
- Watkins H, Rosenzweig A, Huang DS, Levi T, McKenna WJ, Seidman CE y cols.: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-14.
- Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, Savage DD y Epstein SE: Malignant hypertrophic cardiomyopathy: Identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1133-40.
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ y Maron BJ: Management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1997; 30: 775-85.
- McKenna WJ, Deanfield JE, Faroqui A, England D, Oakley C y Goodwin JF: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: Role of age and clinical electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-8.
- Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK y Epstein SE: Prognostic significance of 24-hour ambulatory monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-7.
- Maron BJ y Spirito P: Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993; 72: 970-2.
- Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J y Ten Cate FJ: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *Am J Cardiol* 1993; 72: 939-43.
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP y Williams WG: Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
- Hecht GM, Panza JA y Maron BJ: Clinical course of middle-aged asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 935-40.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC y Mueller FO: Sudden death in young competitive athletes: Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
- Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM y Roberts WC: Circadian variation in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1405-9.
- Von Dohlen TW, Prisant LM y Frank MJ: Significance of positive or negative thallium-201 scintigraphy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 498-503.
- McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM y Goodwin JF: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: Exercise and 48-hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic blocking therapy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1-5.
- Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE y Fananapazir L: Myocardial ischemia is a frequent cause of cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 35-A.
- McKenna WJ y Deanfield JE: Hypertrophic cardiomyopathy: An important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971-5.
- Romeo F, Cianfranca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofane R y Reale A: Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: An analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol* 1990; 13: 101-7.
- Fananapazir L, McAreavey D y Epstein ND: Hypertrophic cardiomyopathy. En: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. pp. 769-79.
- Maron BJ, Roberts WC y Epstein SE: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: A profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-94.
- Chang AC, McAreavey D y Fananapazir L: Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 9-15.

23. Mulrow JP, Healy MJ y McKenna WJ: Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1986; 58: 615-8.
24. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO, Bonow RO y cols.: Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989; 80: 1259-68.
25. Kuck KH, Kunze KP, Schlüter M, Nienaber CA y Costard A: Programmed stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 9: 177-85.
26. Fananapazir L y Epstein SE: Value of electrophysiologic studies in hypertrophic cardiomyopathy treated with amiodarone. *Am J Cardiol* 1991; 67: 175-82.
27. Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, Tucker E, Rosing DR y Josephson ME: Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 761-74.
28. Kowey PR, Eisenberg R y Engel TR: Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1566-9.
29. Marian AJ: Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: From bench to bedside with an emphasis on genetic markers. *Clin Cardiol* 1995; 18: 189-98.
30. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G y Roberts R: Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085-6.
31. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM y Goodwin JF: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-6.
32. Fananapazir L, Leon MB y Bonow RO: Sudden death during empiric amiodarone therapy in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 169-74.
33. Primo J, Geelen P, Brugada J, Lorga A, Mont L, Wellens F y cols.: Hypertrophic cardiomyopathy: role of the implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1998 (en prensa).

Alternativas al tratamiento médico y quirúrgico en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

J. Tascón, A. Albarrán, F. Hernández, M. Alonso, J. Andréu, R. Dalmau,
M. Pombo y M. T. Velázquez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

T radicionalmente los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomáticos se han tratado con fármacos capaces de disminuir la contractilidad ventricular tal como los beta-bloqueantes, bloqueantes del calcio y antiarrítmicos¹⁻²². A pesar del tratamiento con altas dosis de estos fármacos existe un porcentaje no despreciable de pacientes que persisten en clase funcional III-IV de la N.Y.H.A. para disnea o angina. En estos pacientes está indicado el tomar medidas más agresivas. Durante años el tratamiento de elección ha sido bien la miomectomía septal, bien el re-cambio valvular mitral con objeto de eliminar la obstrucción. La mayoría de los pacientes responden a este tipo de tratamiento, a expensas de una morbi-mortalidad no despreciable. En los últimos años se ha conseguido disminuir la morbi-mortalidad quirúrgica de forma importante en centros especializados. Los mejores resultados se obtienen en pacientes menores de 60 años sometidos solamente a la miomectomía septal. Cuando se asocian otros procedimientos quirúrgicos tales como los puentes aortocoronarios o el reemplazo valvular mitral, la morbi-mortalidad se incrementa significativamente. No obstante, a pesar de los buenos resultados quirúrgicos entre un 10 y 15% de los pacientes persisten con síntomas incapacitantes²³⁻⁴⁰.

En la actualidad disponemos de métodos invasivos y alternativos a la cirugía para el tratamiento de los pacientes sin respuesta a la medicación. El más conocido y extendido es la estimulación secuencial aurículo-ventricular con intervalo A-V corto⁴¹⁻⁸⁰. En los últimos años se está realizando con éxito la necrosis percutánea del septo interventricular⁸¹⁻⁹³. Ambos métodos resultan útiles para reducir el gradiente y mejorar sintomáticamente a los pacientes, actuando por mecanismos fisiopatológicos distintos. La estimulación secuencial actúa cambiando la secuencia de activación ventricular, mientras que la

necrosis septal actúa por un mecanismo similar al quirúrgico.

Los objetivos a conseguir en el tratamiento de la MHO se centran en mejorar la clase funcional, incrementar la supervivencia y disminuir la incidencia de muerte súbita, característica de esta patología (tabla I).

Tanto el tratamiento médico, el quirúrgico, la estimulación secuencial y la necrosis septal han intentado conseguir estos objetivos a través de la disminución del gradiente, de la insuficiencia mitral y mejoría de la función diastólica, responsables en último término de la sintomatología de estos pacientes. Estos procedimientos han conseguido en mayor o menor medida la mejoría en la clase funcional, pero no han conseguido hasta el momento actual disminuir la incidencia de muerte súbita o mejorar la supervivencia.

En los pacientes con alto riesgo de muerte súbita parece ser eficaz el tratamiento con bajas dosis de amiodarona²¹ o bien los desfibriladores implantables⁹⁴.

ESTIMULACIÓN SECUENCIAL AURÍCULO-VENTRICULAR

En 1975 Hassenstein y cols.⁴¹ describieron por primera vez el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO) con estimulación secuencial. En 1978 Duport y cols.⁴² describieron un

Tabla I Objetivos a tratar en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

1. Mejorar la clase funcional.
2. Mejorar la supervivencia.
3. Disminuir la incidencia de muerte súbita.

resultado similar en un paciente en fibrilación auricular con estimulación en modo VVI. La estimulación ventricular se abrió camino como terapéutica de la MHO lentamente, pero fueron McDonald y cols.^{46,49} los primeros en llamar la atención sobre sus posibilidades reales para el tratamiento de la MHO. Posteriormente se ha generalizado esta terapéutica dada su poca morbi-mortalidad y dificultad técnica⁵⁰⁻⁵⁵.

Los resultados obtenidos han sido variables y en ocasiones contradictorios. La mayoría de los autores encuentran mejoría en la clase funcional, así como desaparición de los episodios de angina y síntoma⁵⁰⁻⁸⁰. Inicialmente McDonald y cols.^{46,49}, encontraron un incremento en la capacidad de esfuerzo en los pacientes tratados con estimulación secuencial. Estudios posteriores han confirmado la mejoría en la clase funcional referida por estos autores, pero no se correlaciona con un incremento en la capacidad de esfuerzo^{58,70,71,77}. Debido a estos resultados se ha comentado la posibilidad de que la estimulación secuencial solamente tuviera un efecto placebo^{67,71,77}. No obstante aún los trabajos más críticos, encuentran un grupo de pacientes que si se benefician de este tipo de terapéutica y que se refiere fundamentalmente a pacientes mayores de 60 años y en los cuales se ha conseguido una reducción importante del gradiente^{69,71,77}.

Efecto de la estimulación secuencial sobre el gradiente

La mayoría de los trabajos realizados sobre la MHO y estimulación secuencial objetivan disminución significativa del gradiente subaórtico, siendo progresivo en el seguimiento^{50,55,58,72-75} (figs. 1 y 2). Existen no obstante diferencias significativas en la disminución del gradiente referido por unos y otros autores. Pensamos que estas diferencias son debidas fundamentalmente a la selección de los pacientes y a los protocolos utilizados. Así en nuestra experiencia^{55,73-75}, realizado una selección previa, la disminución del gradiente es más significativa que en aquellas series en las cuales no se realiza esta selección. De hecho en nuestra serie la reducción del gradiente alcanza una media del 70%, frente a la reducción en torno a un 30% referida por otros autores^{66,67}. Estas diferencias en los resultados obtenidos sobre el gradiente, pueden de hecho condicionar las diferencias reflejadas entre unos trabajos y otros.

Los mecanismos invocados para la reducción del gradiente son múltiples (tabla II). Inicialmente se propuso el uso de la estimulación secuencial con objeto de producir una aquinesia o disquinesia septal. La estimulación secuencial con intervalo A-V corto provoca de forma artificial un bloqueo completo de la rama izquierda y en consecuencia aquiesia o disquinesia del septo interventricular. Esto produce un incremento del tracto de salida del ventrículo izquierdo al disminuir

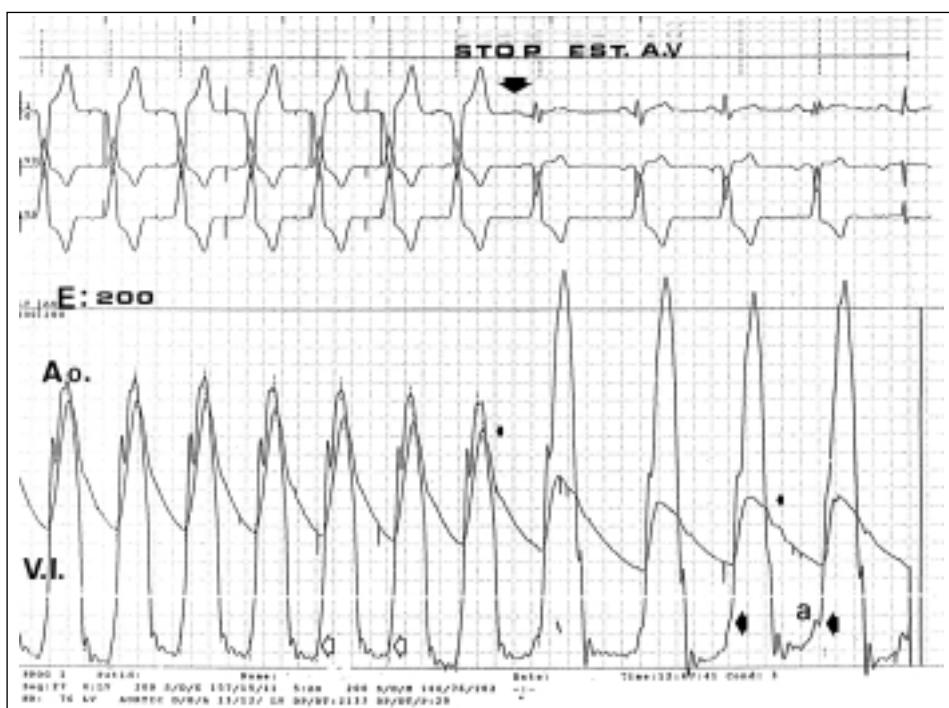


Figura 1.—Incremento del gradiente subaórtico y de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo al suprimir la estimulación auriculo-ventricular. a: onda «a» de V.I. Ao: presión de aorta. E: escala, STOP EST. A.V.: fin estimulación. Flechas: presión telediastólica de V.I. con y sin estimulación. V.I.: presión de ventrículo izquierdo.

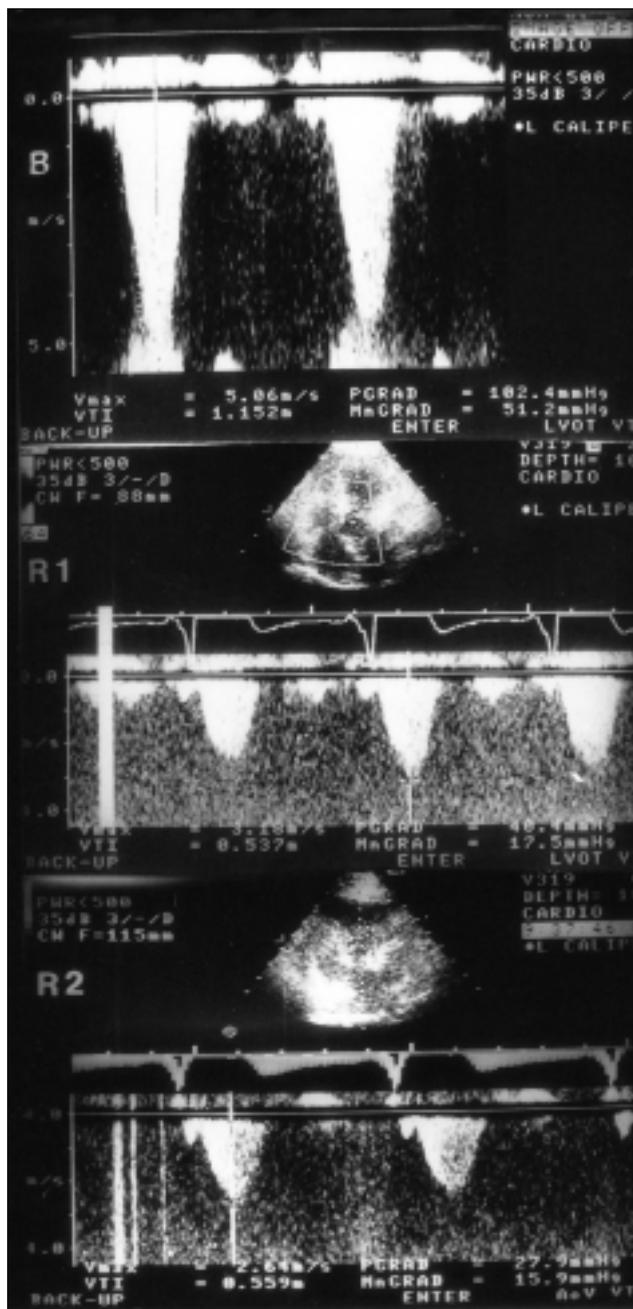


Figura 2.—Gradiente subaórtico obtenido por Doppler. B: basal. R-1: gradiente con estimulación aurículo-ventricular. R-2: control a los 6 meses.

por una parte la protusión sistólica del tabique en el tracto de salida del mismo y por otra la protrusión de la valva anterior mitral al disminuir el efecto Venturi y la tracción sobre la misma. El resultado final es un incremento real del tracto de salida ventricular.

Tabla II Mecanismo de disminución del gradiente con la estimulación aurículo-ventricular

1. Aquiesia septal.
2. Disminución de la contractilidad.
3. Disminución del volumen y velocidad de eyección inicial.
4. Disminución del efecto Venturi.

Una de las características de la MHO es la existencia de un VI hipercontráctil. Esto genera un incremento en el volumen y velocidad de eyección inicial, lo cual por el efecto Venturi produce una tracción sobre la valva anterior mitral disminuyendo aún más el tracto de salida ventricular. El BCRI disminuye la contractilidad ventricular con disminución del volumen y velocidad de eyección inicial. Este mecanismo colabora en la disminución del efecto Venturi al disminuir significativamente la velocidad de eyección inicial y en consecuencia disminuir la tracción sobre la válvula mitral.

Efecto de la estimulación secuencial sobre la insuficiencia mitral

La disminución del Efecto Venturi y la disminución del SAM, con mejor aposición de la válvula mitral permite una reducción de la insuficiencia mitral^{55,57,63,65}, que llega a desaparecer en gran número de pacientes (fig. 3) y en otros se reduce de forma significativa. No obstante existe un 5% de pacientes en los cuales la insuficiencia mitral tiene una base orgánica, tal y como ha sido descrito por Kues y cols.⁹⁵, y en los cuales no es posible la disminución de la misma. En estos pacientes estaría indicado el recambio valvular mitral.

Efecto de la estimulación secuencial sobre la función diastólica

En nuestra experiencia la función diastólica severamente alterada en esta patología mejora con la estimulación aurículo ventricular tanto en fase aguda como a lo largo del seguimiento^{55,57,65,73-75} (fig. 4).

Estudios preliminares apuntaron a una mejoría de la función diastólica con la estimulación secuencial, tanto valorada con ventriculografía isotópica como por Eco-Doppler⁴⁵⁻⁴⁸. Estudios posteriores no sólo no han conseguido demostrar este beneficio sino que en algunos casos se objetivó que la estimulación secuencial producía deterioro de la misma^{66,67}. Analizados estos estudios, en los cuales no se objetiva beneficio sobre la función diastólica, encontramos que en los pacientes referidos por estos autores no disminuyó de forma tan importante el gradiente subaórtico como en nuestra ex-

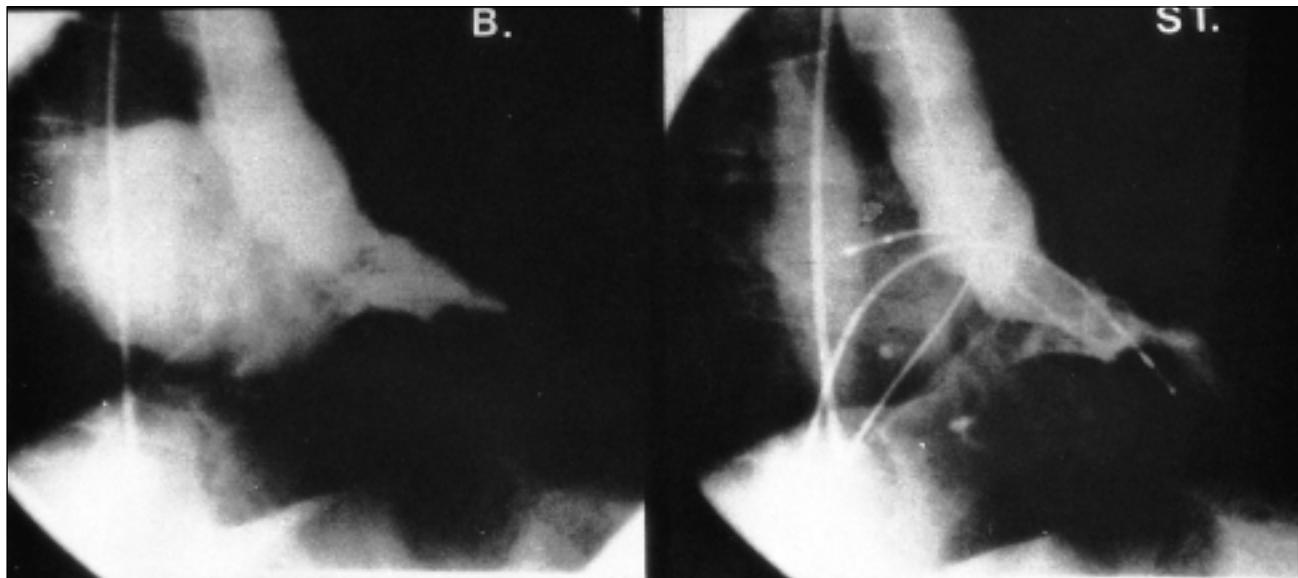


Figura 3.—Ventriculografía izquierda en oblicua anterior derecha. B: basal. Muestra insuficiencia mitral severa. ST: estimulación aurículo-ventricular. Desaparición de la insuficiencia mitral.

periencia y en la de otros autores. El no conseguir esta disminución del gradiente puede explicar estas diferencias dado que en parte la MHO se comporta como la estenosis aórtica severa, mejorando la función diastólica si disminuye significativamente el gradiente. Es difícil esperar una mejoría significativa de la función diastólica si persisten gradientes severos o no existe una disminución suficientemente significativa de los mismos.

Efecto de la estimulación secuencial sobre la clase funcional

En los pacientes en los cuales se consigue un buen resultado con la estimulación aurículo-ventricular con disminución significativa del gradiente y de la insuficiencia mitral así como mejoría en la función diastólica reflejada en una disminución de la presión de llenado ventricular izquierda, de la presión capilar pulmonar y de las presiones del circuito derecho se acompaña de una mejoría de la clase funcional con disminución significativa de la disnea y prácticamente la desaparición de la angina, del síncope y del presíncope.

Desde los trabajos iniciales de Hassenstein y cols.⁴¹ así como los de Duport y cols.⁴² se ha objetivado una mejoría de la clase funcional de los pacientes tratados con estimulación ventricular, bien en modo DDD o bien en modo VVI, dependiendo del ritmo basal. Es cierto que en las primeras series de pacientes los estudios se han realizado en pacientes muy seleccionados, en clase funcional IV e incluso en insuficiencia cardíaca

congestiva y con buena respuesta a la estimulación artificial⁴³⁻⁵⁷. Estudios posteriores en los cuales se ha intentado evaluar el beneficio de la estimulación secuencial con diferentes modos de estimulación y validados con pruebas de esfuerzo, no han conseguido demostrar un incremento en la capacidad de esfuerzo de estos pacientes, razón por la cual se ha invocado el efecto placebo para justificar la mejoría de la clase funcional referida por estos pacientes^{70,71,77}.

En nuestra experiencia explicar los beneficios de la estimulación secuencial o bien en modo VVI por el efecto placebo nos parece simplificar demasiado los resultados de esta técnica. En nuestra serie de pacientes tratados con estimulación secuencial, existe un porcentaje importante de los mismos en situación basal de insuficiencia cardíaca congestiva que después de la estimulación han mejorado de clase funcional, desapareciendo los signos de insuficiencia cardíaca y en algunos casos pasando a clase funcional I o I-II. La mejoría subjetiva se podría explicar por efecto placebo, pero lo que no se puede explicar por dicho efecto es la desaparición de los signos de insuficiencia cardíaca ni el hecho de que estos pacientes en el seguimiento posterior, que actualmente supera los 8 años, no han tenido reingresos por dicha causa, salvo dos pacientes por entrada en fibrilación auricular rápida y que se estabilizaron después de la cardioversión eléctrica^{78,79}.

Pensamos que es imprescindible para que la estimulación secuencial sea eficaz una selección previa de los pacientes, con la elección del intervalo A-V óptimo, es decir, aquel que sea capaz de producir el ma-

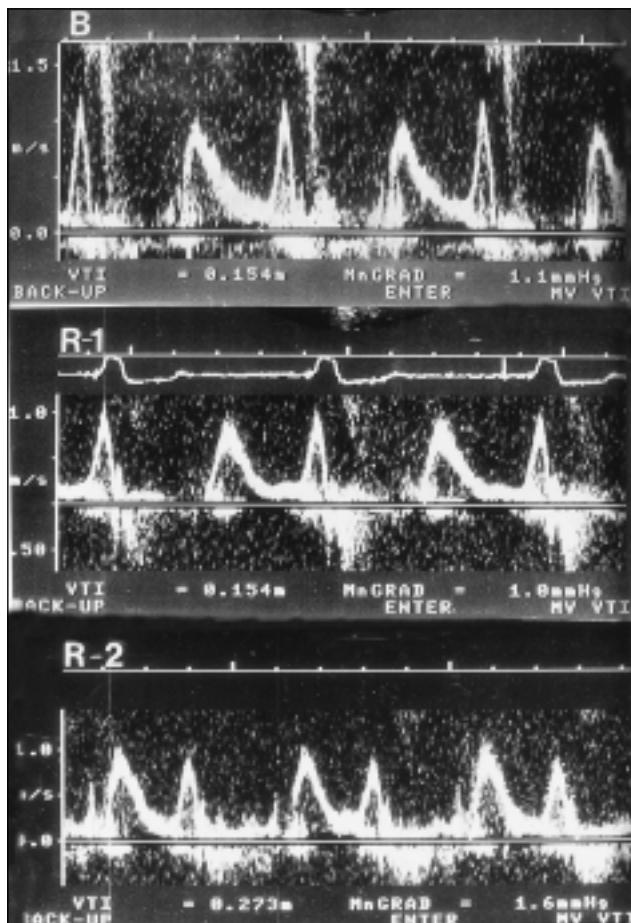


Figura 4.—Mejoría progresiva de la función diastólica con estimulación secuencial. Disminución de la onda «a» y del tiempo de deceleración mitral. B: basal. R-1: con estimulación aurículo-ventricular. R-2: control a los 6 meses.

yor grado de bloqueo de rama izquierda sin interferir con el vaciado auricular. Por otra parte el efectuar una selección previa de los pacientes nos permite descartar aquellos en los cuales la estimulación no es eficaz o incluso puede ser perjudicial⁹⁶. Es cierto que la estimulación en fase aguda no es capaz de definir si un paciente concreto puede responder tardíamente a la estimulación permanente, pero sí nos permite prever que los pacientes con una buena respuesta a la estimulación en fase aguda se beneficiarán en mayor medida de la estimulación permanente.

Complicaciones de la estimulación A-V

Las complicaciones de la estimulación tanto en modo DDD o VVI son las mismas que las derivadas

de la estimulación cardíaca permanente, fundamentalmente en relación con la técnica de implantación del marcapasos definitivo o bien relacionadas con infecciones posteriores^{97,98}, en cualquiera de los casos con una incidencia inferior al 2%.

NECROSIS SEPTAL

Que no es infrecuente la presencia de infartos con coronarias normales en la MHO ya ha sido descrita con anterioridad⁹⁹, igualmente en nuestra experiencia, hemos objetivado la desaparición del gradiente después de un infarto anteroseptal¹⁰⁰.

Possiblemente en base a la experiencia clínica previa y a la desaparición del gradiente al producir artificialmente un bloqueo completo de rama izquierda, es lo que lleva en 1994 de nuevo a los investigadores alemanes a abrir una nueva vía en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica. Es en este caso con la presentación de los resultados preliminares de la isquemia transitoria a nivel septal conseguida mediante la introducción de un catéter balón de angioplastia en la primera rama septal⁸¹. Posteriormente Sigwart⁸² en 1995 presenta los resultados obtenidos con la necrosis septal en los primeros tres pacientes.

La isquemia septal produce de forma transitoria una aquiescia del septo. Por un mecanismo similar al de la estimulación secuencial se produce una disminución del movimiento sistólico anterior mitral y del efecto Venturi con disminución del gradiente.

Este efecto inicial, debido a la isquemia, se convierte en definitivo con la necrosis del tabique interventricular. Esta necrosis por una parte consigue la aquiescia septal y por otra el incremento definitivo del trácto de salida del ventrículo izquierdo al producirse una escara y consecuentemente un adelgazamiento del tabique en la zona necrosada.

Desde el punto de vista fisiopatológico inicialmente su mecanismo de acción sería similar a la estimulación secuencial, produciendo una aquiescia del septo, pero posteriormente al producirse la necrosis del mismo tendría más semejanza con la resección quirúrgica, ya que al producirse la necrosis del septo, se produce un incremento real del trácto de salida del ventrículo izquierdo.

Efecto de la necrosis septal sobre el gradiente

Tanto en la fase aguda como en el seguimiento de estos pacientes se produce una disminución muy significativa del gradiente, tanto en situación basal como el provocado con drogas o mediante la potenciación post-extrasistólica. La disminución del gradiente persiste en el seguimiento. La necrosis a nivel septal pro-

duce un auténtico incremento del tracto de salida ventricular y en consecuencia disminuye el gradiente y el efecto Venturi, desapareciendo en la mayoría de los casos el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral y en el resto se reduce considerablemente⁸³⁻⁹³.

Efecto de la necrosis septal sobre la insuficiencia mitral

La desaparición o disminución del movimiento sistólico anterior de la válvula mitral permite una mejor cierre de la misma y en consecuencia es un resultado habitual después de la necrosis septal la disminución o incluso desaparición de la insuficiencia mitral. Al igual que con la miectomía o la estimulación A-V existen pacientes en los cuales la válvula mitral tiene afectación orgánica y en estos puede persistir el mismo grado de insuficiencia, dado que no depende estrechamente del movimiento sistólico anterior de la válvula.

Efecto de la necrosis septal sobre la función sistólica y diastólica

A pesar de producirse una necrosis localizada, los parámetros de función sistólica no se modifican ni en la fase aguda ni en el seguimiento, incrementándose ligeramente los diámetros ventriculares, pero sin llegar a ser significativa. La fracción de eyección se reduce ligeramente así como la velocidad de acortamiento circunferencial. No se ha objetivado hasta el momento actual que la necrosis septal produzca deterioro de la función contráctil ni dilatación ventricular significativa^{83, 86-90, 92}.

La disminución o abolición del gradiente mejora el llenado ventricular izquierdo, con disminución de la presión telediastólica, de la presión media de arteria pulmonar y mejora el llenado mitral. Estos resultados se mantienen en el seguimiento⁹⁰⁻⁹².

Efecto de la necrosis septal sobre la clase funcional

Como era de esperar la disminución del gradiente obtenida por este procedimiento así como disminución de la insuficiencia mitral y presiones de llenado del ventrículo izquierdo se correlaciona con una clara mejoría de la clase funcional.

Las primeras series mostraron una clara mejoría de la clase funcional, pero sin clara correlación con incremento en la capacidad de esfuerzo en estos pacientes⁸⁶. Series posteriores han confirmado la mejoría de la clase funcional así como incremento en la capacidad de esfuerzo⁹⁰⁻⁹². Esta mejoría se alcanza en la mayoría de los pacientes a los tres meses del procedimiento, sin que posteriormente se consigan

mejorías significativas. Tan sólo en un paciente de la serie de Kim y cols.⁹¹ se objetivó una mejoría progresiva al año respecto a los meses iniciales. Estos autores también encuentran una normalización de la respuesta tensional al ejercicio en 9 pacientes con respuesta patológica antes del procedimiento.

Complicaciones de la necrosis septal

La complicación más frecuente de este procedimiento es sin duda la producción de un bloqueo auriculo-ventricular. La incidencia es alta de forma inmediata por lo cual se requiere de la implantación de un marcapaso transitorio. Posteriormente la incidencia es variable, pero oscila entre un 30% en las primeras series de pacientes⁸⁶⁻⁸⁸ y un 11% en la serie de Faber y cols.⁹⁰, con 91 pacientes estudiados y con seguimiento a medio plazo. La incidencia de esta complicación ha disminuido desde la introducción de la técnica de Eco-contraste para la selección de la zona a necrosar.

Otra complicación frecuente es la presencia de arritmias ventriculares que requieren cardioversión eléctrica y son debidas a la producción de una necrosis con la inestabilidad eléctrica que esto conlleva. Se producen en un 15-20% de los pacientes.

La mortalidad referida hasta este momento es aproximadamente de un 2% y debida en principio a causas no cardiológicas. (Un paciente con arritmias ventriculares refractarias por precisar de tratamiento beta-estimulante por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un paciente con embolismo pulmonar masivo posiblemente secundario a la implantación de la sonda de marcapaso femoral.)

Otra complicación no infrecuente y en relación con la técnica es la presencia del fenómeno de ausencia de flujo en la arteria Descendente Anterior y que los autores relacionan con el posible paso de alcohol a la misma durante el procedimiento. En un caso se produjo un infarto no fatal⁸⁶ y en otros dos casos se resolvió con la inyección intracoronaria de Verapamilo o Adenosina⁹¹.

No se ha descrito la posibilidad de comunicación interventricular. Posiblemente sea debido a que no se ha actuado sobre septos con grosor inferior a 18 mm, dada la experiencia quirúrgica previa. Posiblemente el desarrollo de la técnica de Eco-contraste permita en un futuro actuar más selectivamente y esto no sea una auténtica contraindicación.

CONCLUSIONES

En el momento actual disponemos de dos alternativas al tratamiento quirúrgico en los pacientes sin respuesta al tratamiento médico.

Ambas técnicas producen disminución significativa del gradiente, de la insuficiencia mitral y mejoran la función diastólica del VI con la consecuente dis-

minución de la presión telediastólica ventricular, la presión de enclavamiento pulmonar y las presiones del circuito derecho.

La mejoría de la clase funcional y en algunos casos en la capacidad de esfuerzo de estos pacientes está en relación directa con los efectos hemodinámicos obtenidos.

Pensamos que se debe individualizar el tratamiento en cada paciente, optando por el menos agresivo y con menos tasa de complicaciones.

Actualmente el tratamiento más extendido y conocido es la estimulación secuencial o estimulación ventricular en caso de que el paciente se encuentre en fibrilación auricular. Este tipo de tratamiento exige una selección cuidadosa de los pacientes a tratar, siendo más efectivo en pacientes mayores de 60 años, por mecanismos que desconocemos. Debemos de considerar que se trata de un tratamiento paliativo y que en ningún caso resolverá definitivamente una patología tan compleja como es la miocarditis hipertrófica obstructiva.

La necrosis septal se perfila como un tratamiento que puede en parte resolver el problema de la miocarditis hipertrófica obstructiva sin tener que someter a un paciente a los riesgos de una cirugía. No obstante, de momento presenta una tasa de complicaciones no despreciable, lo cual la convierte en nuestra opinión en una alternativa para aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la estimulación secuencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J y Morrow AG: Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 29-30 (Supl. IV): 3-119.
2. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 28: 639-704.
3. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB y Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-9 y 844-52.
4. Maron BJ y Epstein SE: Clinical significance and therapeutic implications of the left ventricular outflow tract pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1093-6.
5. Wigle ED: Hypertrophic cardiomyopathy: a 1987 viewpoint. *Circulation* 1987; 75: 311-22.
6. Stenson RE, Flamm MD Jr, Harrison DC y Hancock EW: Hypertrophic subaortic stenosis: clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol* 1973; 31: 763-73.
7. Cohen LS y Braunwald E: Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967; 35: 847-51.
8. Adelman AG, Shah PM, Grtamiack R y Wigle ED: Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32: 804-11.
9. Flamm MD, Harrison DC y Hancock EW: Muscular subaortic stenosis: prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* 1968; 38: 846-58.
10. Speiser KW y Krayenbuehl HP: Reappraisal of the effect of acute beta-blockade on left ventricular filling dynamic in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1981; 2: 21-9.
11. Hess OM, Murakami T y Krayenbuehl HP: Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? *Circulation* 1986; 74: 530-43.
12. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann W-D, Keller M y Petersen Y: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979; 42: 35-42.
13. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC y Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol* 1981; 48: 545-53.
14. Hanrath P, Mathey DG, Kremer P, Sonntag F y Bleifeld W: Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional left ventricular filling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1258-64.
15. Epstein SE y Rosing DR: Verapamil: Its potential for causing serious complications in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 64: 437-42.
16. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC y Rosenthal A: Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1614-9.
17. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL y Genn 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: 853-64.
18. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J y Cohn P: Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1982; 65: 499-507.
19. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF y Braunwald E: Improved diastolic function and systolic performance in hypertrophic cardiomyopathy after nifedipine. *N Engl J Med* 1980; 303: 801-03.
20. Betocchi S, Cannon III RO, Watson RM, Bonow RO, Ostrow HG, Epstein SE y Rosing D: Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 72: 1001-07.
21. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM y Goodwin JF: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-6.
22. Pollick C: Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy II. Noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1252-5.
23. Morrow AG: Hypertrophic subaortic stenosis: some physiologic concepts and the role of operative treatment. *Arch Surg* 1969; 99: 677-83.
24. Morrow AG: Hypertrophic subaortic stenosis: operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1978; 76: 423-30.
25. Tajik AJ, Giuliani ER, Weidman WH, Brandenburg RO y McGoon DC: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Long-term surgical follow-up. *Am J Cardiol* 1974; 34: 815-22.
26. Cooley DA, Wukasch DC y Leachman RD: Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg* 1976; 17: 380-7.
27. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE y Morrow AG: Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1978; 57: 1205-13.
28. Beahrs MM, Tajik AJ, Seward JB, Giuliani ER y McGoon DC: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ten- to 21-year follow-up after partial septal myectomy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1160-6.
29. Spirito P, Maron B y Rosing DR: Morphologic determinants of hemodynamic state after ventricular septal myotomy-myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: M mode and two-dimensional echocardiographic assessment. *Circulation* 1984; 70: 984-95.

30. McIntosh CL y Maron BJ: Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 487-94.
31. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR y Tajik AJ: The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 97: 666-74.
32. Kraicer Z, Leachman RD, Cooley DA y Coronado R: Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989; 80 (Supl. I): 57-64.
33. Cooper MM, Tucker E, McInntos C, Cannon III RO y Clark RE: Effect of left ventricular myectomy on concurrent mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 251-6.
34. Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M, Turina J, Jenni R, Turina M y Krayenbuehl HP: Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: A retrospective study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 634-42.
35. Delahaye F, Jegaden O, de Gevigney G, Genoud JL, Perinetti M, Montagna P, Delaye J y Mikeloff P: Postoperative and long-term prognosis of myotomy-myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: influence of associated mitral valve replacement. *Eur Heart J* 1993; 14: 1229-37.
36. Schulte HD, Bircks WS, Loesche B, Godehardt EA y 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: 709-17.
37. Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE y Jaarsma W: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994; 90: 1781-5.
38. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM y Cosgrove DM: Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 195-206.
39. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV y Danielson GK: Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94: 467-71.
40. Brunner La Schönbeck MH, Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM y Turina MI: Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1207-14.
41. Hassenstein P, Storch HH y Schmitz W: Erfahrungen mit der schrittmacher dauerbehandlung bei patienten mit obstruktiver kardiomyopathie. *Thoraxchirurgie* 1975; 23: 496-8.
42. Duport G, Valeix B, Lefevre J, Nebunu J-C, Bouteau J-M, García-Duport M, Chabrilat Y y Gerard R: Interet de la stimulation ventriculaire droite permanente dans la cardiomyopathie obstrutive. *Nouv Presse Med* 1978; 32: 2868-9.
43. Gardiner P, Gold RG y Williams DO: Beneficial effects of acute and chronic atrially triggered ventricular pacing (ATVP) in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [abstr]. *Pace* 1983; 6: A38.
44. Duck HJ, Hutschenerreiter W, Pankau H y Trenckmann H: Vorhoftsynchrone ventrikelstimulation mit verkürzter a.v. Verzögungszeit als therapieprinzip der hypertrofischen obstruktiven kardiomyopathie. *Z Gesamte Inn Med* 1984; 39: 437-47.
45. Erwin J, McWilliams E, Gearty G y Maurer B: Haemodynamic assessment of dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy using radionuclide ventriculography [abstr]. *Eur Heart J* 1986; 55: 507.
46. McDonald K, McWilliams E, O'Keeffe B y Maurer B: Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988; 9: 893-8.
47. McDonald K, O'Sullivan JJ, King G, Conroy R y Maurer B: Dual chamber pacing improves ventricular filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy [abstr]. *Eur Heart J* 1989; 10 (Supl.): 401.
48. Ovadia M, Clyne C, Tripodi D y Fananapazir L: Dual chamber permanent pacing is an alternative to surgery in hypotrophic cardiomyopathy with severe left ventricular outflow obstruction [abstr]. *Circulation* 1990; 82: 333.
49. McDonald KM y Maurer B: Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 108-10.
50. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D y 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: 2149-61.
51. Jeanrenaud X, Goy JJ y Kappenberger L: Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
52. Blanch P, Soto A, Tornos P, Bosch R, Evangelista A y Soler J: Marcapasos VVI en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva en fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 455-7.
53. Simon J-P, Sadoul N, Chilou Ch, Isaaz K, Bruntz J-F, Beurrir D y cols.: Long-term dual chamber pacing improves hemodynamic function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [abstr]. *Circulation* 1993; 88: 211.
54. Nishimura RA y Danielson GK: Dual chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: has its come? [editorial]. *Br Heart J* 1993; 70: 301-3.
55. Tascón J, Albarrán A, P-Carasa M, Andreu J, Rodríguez J, Coma R y G-Cosío F: Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva refractaria al tratamiento médico con estimulación DDD. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 294-302.
56. Albarrán A, Tascón J, Pérez-Carasa M, Lombera F, Andreu J, Alonso M y cols.: Mejoría de la función diastólica ventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva tratada con estimulación aurículo-ventricular [abstr]. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl. 2): 7.
57. Albarrán A: *Estimulación aurículo-ventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva. Mecanismos de disminución del gradiente e insuficiencia mitral y mejoría de la función diastólica*. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense; 1996.
58. Fananapazir L, Epstein N, Curiel R, Panza J, Tripodi D y McAreevey D: Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.
59. Gras D, Daubert C y Mabo P: Intérêt de la stimulation cardiaque dans la cardiomyopathie hypertrophique obstrutive réfractaire au traitement médical. *Arch Mal Coeur* 1995; 88(II): 577-83.
60. Gras D, de Place C, Le Breton H, Leclercq C, Paillard F, Mabo P y cols.: L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstrutive traitée par stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1995; 88: 215-23.
61. Sadoul N, Simon JP, de Chilou C, Bruntz JF, Isaaz K, Beurrir D y cols.: Interets de la stimulation cardiaque permanente dans les myocardopathies hypertrophiques et obstructives rebelles au traitement médical. *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 1315-23.
62. Gras D, de Place C, Le Breton H, Leclercq C, Paillard F, Mabo P y cols.: L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstrutive traitée par stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1995; 88: 215-23.
63. Davy JM, Pons M, Beck L y Ferriere M: Les indications nouvelles de la stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1995; 88(V): 55-62.
64. Maron BJ: Appraisal of dual-chamber pacing therapy in hypertrophic cardiomyopathy: too soon for a rush to judgment? *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 431-2.
65. Tascón J, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Lombera F, Escribano P y cols.: Respuesta Hemodinámica inmediata a la estimulación bicameral en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva severa. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 815-822.
66. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR y Tajik AJ: Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic func-

- tion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 421-30.
67. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, Boccalatte M, Pace L, Golino P y cols.: 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.
 68. Rodriguez J, Coma R, Tascón J, Kabbani Z, Albarrán A y Carnero-Varo A: Estimulación cardíaca eléctrica en las miocardiopatías. *Monocardio* 1996; 45: 58-69.
 69. Glikson M, Hayes D L y Nishimura RA: Newer clinical applications of pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1190-203.
 70. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N y cols.: Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-56.
 71. Nishimura RA, Trusty RN, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN y cols.: Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
 72. Fananapazir L y McAreavey: Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 259-64.
 73. Tascón J, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Hernández J, Coma R, Rodríguez J, Sánchez V y Velázquez MT: Eficacia mantenida a largo plazo de la estimulación DDD en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl. 5): 87.
 74. Tascón J, Hernández F, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Lombra F, Coma R, Rodríguez J, Hernández J y Saavedra J: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and sequential pacing: long term clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 138C [abstr].
 75. Tascón J, Albarrán A, Hernández F, Coma R, Rodríguez J, Velázquez MT y Saavedra J: DDD pacing and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: clinical evolution and echo-doppler follow-up. *Eur Heart J* 1998; 19 (Abstr Supl.): P2924. XXth.
 76. Hintringer F, Nesser HJ, Niel J, Baumgartner G y Aichinger J: Pacing in distal left ventricular hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1828-30.
 77. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME y Kieval RS: Asessment of Permanent Dual-Chamber Pacing as a Treatment for drug-Refractory Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. A Randomized, Double-Blind, Crossover Study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
 78. Tascón J, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Coma R, Rodríguez J, Pombo M y Dalmau R: Mejoría progresiva de la función diastólica con la estimulación DDD en la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva [Póster]. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Supl. 4): 16.
 79. Tascón J, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Coma R, Rodríguez J, Gascueña R, Hernández P y Lázaro M: Sustained beneficial effect of long-term sequential pacing in severe hypertrophic obstrutive cardiomyopathy. [abstr]. 748, pág. 187. Journal of the International Academy of Cardiology. 1999. 1ST. International Congres on Heart Disease. New trends in research, diagnosis and treatment. N.Y.
 80. Tascón J, Albarrán A, Hernández F, Alonso M, Andreu J, Coma R, Rodríguez J, Gascueña R, Lázaro M y Hernández P: Acute improvement in diastolic function with DDD pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. P1166 [abstr]. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl.): 205.
 81. Geitzen F, Lener C, Gerenkamp T y Kuhn H: Relief of obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy by transient occlusion of first septal branch of the left anterior coronary artery [abstr]. *Eur Heart J* 1994; 15: 125.
 82. Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstrutive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-4.
 83. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, Henein M, Gunning M, Harrington D, Fassbender D, Gleichmann U y Sigwart U: Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series patients. *Circulation* 1997; 95: 8, 2075-81.
 84. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C y Gerenkamp T: Induction of subaortic septal ischemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *Eur Heart J* 1997; 18: 846-51.
 85. Bhargava B, Agarwal R, Kaul U, Manchanda SC y Wasir HS: Trancatheter alcohol ablation of septum in a patient of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 41: 56-8.
 86. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK y Strick S: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Acute results and 3-month follow-up in 25 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 2, 252-258.
 87. Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, Killip D, He ZX, Verani MS, Roberts R y Spencer WH: 3 rd. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 17: 1750-5.
 88. Faber L, Seggewiss H y Gleichmann U: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-21.
 89. Kazmierczak J, Lornacewicz Jach, Kisly M, Gil R Y Wojtarowicz A: Electrocardiographic changes after alcohol septal ablation in hypeartrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 1998; 80: 257-62.
 90. Faber L, Seggewiss H, Fasbender D, Bogunovic N, Strick S, Schmidt HK y Gleichmann U: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results in 66 patients with reference to myocardial contrast echocardiography. *Z Cardiol* 1998; 87: 191-201.
 91. Kim JJ, Lee CW, Park SW, Hong MK, Lim HY, Song JK, Jin YS y Park SJ: Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcoronary alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1220-3.
 92. Gietzen FH, Leuner ChJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Heggemann J, Strunk-Mueller C y Kuhn HJ: Acute and long-term results after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1342-54.
 93. Kern MJ, Rajjoub H y Bach R: Hemodynamic Rounds Series II. Hemodynamic Effects of Alcohol-Induced Septal Infarction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1999; 47: 221-8.
 94. Brugada J: Muerte Súbita en la Miocardiopatía Hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 991-6.
 95. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL y Roberts C: Diversity of esstructural mitral valva alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1651-60.
 96. Tascón J, Hernández F, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Lombra F y cols.: Ineffective dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [abstr]. *Eur Heart J* 1997; 18 (Supl.): 604.
 97. Mueller X, Sadeghi H, Kappenberger L: Complication after single versus dual chamber pacemaker implantation. *PACE* 1990; 13: 711-4.
 98. Markowitz A, Hemmer W y Weinhold C: Complication in dual chamber pacing: A six-year experience. *PACE* 1986; 9: 1014-8.
 99. Maron BJ, Epstein SF y Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086-102.
 100. Sáenz de la Calzada C, Llovet A, Tascón J, Castro C y Sánchez A: Hypertrophic cardiomyopathy associated with left ventricular aneurys and normal coronary arteries. Case study indicating genetic tendencies of cardiomyopathy. *Cardiovascular Disease*. Bulletin of the Texas Heart Institute. 1981; 8: 73-83.

Estratificación del riesgo en la miocardiopatía hipertrófica

L. Montserrat Iglesias y M. Peñas Lado

Hospital Juan Canalejo. A Coruña

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad caracterizada por una gran diversidad de manifestaciones clínicas^{1,2}. Durante los años 70 y 80, la mayor parte de los datos sobre la MCH procedían de estudios realizados en centros de referencia con poblaciones muy seleccionadas. Se consideraba entonces que la MCH era una enfermedad poco frecuente y con una elevada incidencia de muerte súbita¹⁻⁴. Sin embargo, estudios más recientes realizados en poblaciones menos seleccionadas sugieren que la MCH es mucho más frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1:500 en la población general⁵⁻⁷. Asimismo, en los años 90 se ha podido demostrar que la historia natural de la enfermedad es, en la mayoría de los casos, benigna, con un progresivo deterioro de la clase funcional y de la función ventricular izquierda con la edad⁸⁻¹⁰. De todos modos, la posibilidad de una muerte súbita continúa siendo uno de los elementos principales que condicionan el manejo de estos pacientes. En la MCH, incidencia anual de muerte súbita es de un 2-4% en centros de referencia y de alrededor de un 1% en poblaciones no seleccionadas^{3,8,9}. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, la muerte súbita afecta principalmente a pacientes jóvenes, en muchas ocasiones previamente asintomáticos. En adolescentes, la incidencia anual de muerte súbita llega a ser de hasta un 4-6% en algunas series^{11,12}.

Hoy sabemos que la MCH no es una sola enfermedad, sino un grupo de enfermedades producidas por mutaciones en proteínas del sarcómero^{10,13,14}, cuya expresión fenotípica depende de múltiples factores modificadores genéticos y ambientales. Aunque los estudios genéticos no constituyen hoy en día una alternativa práctica para la estratificación de riesgo de los pacientes con MCH, es importante tener en cuenta estos nuevos conocimientos en la valoración pronóstica de los pacientes.

Nos encontramos por tanto con el problema de una enfermedad no infrecuente, en la que hay que identificar a un subgrupo relativamente pequeño de pacientes cuyo riesgo de sufrir muerte súbita sea lo suficientemente elevado como para compensar los efectos secundarios de los tratamientos que pueden prevenirla.

En este artículo revisamos los datos publicados acerca de la estratificación de riesgo en la MCH y exponemos nuestra opinión sobre las opciones terapéuticas disponibles y sus indicaciones en la prevención de la muerte súbita.

MECANISMOS Y DESENCADENANTES DE MUERTE SÚBITA EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Desde el punto de vista anatomopatológico, la MCH se caracteriza por la presencia de hipertrofia miocárdica, desorganización de los miocitos, fibrosis y enfermedad de los pequeños vasos intramiocárdicos, que constituyen un substrato patológico sobre el que múltiples factores pueden actuar como desencadenantes de muerte súbita por diversos mecanismos¹⁵.

Entre los mecanismos de muerte súbita propuestos, los más importantes posiblemente son las arritmias, tanto ventriculares (fibrilación ventricular), como taquiarritmias supraventriculares con conducción aurículo-ventricular rápida (fibrilación auricular paroxística en presencia de vías accesorias o conducción nodal rápida, o incluso taquicardia sinusal), o trastornos de conducción¹⁶⁻²¹. Las consecuencias hemodinámicas de las alteraciones del ritmo dependen a su vez de múltiples factores, como la presencia y severidad de obstrucción subaórtica, alteraciones en la función diastólica y en la respuesta vascular periférica, anomalías en la regulación de la función sistólica y diastólica por el sistema nervioso autónomo o isquemia miocárdica entre otros¹⁶⁻²². Por último, estos mismos factores, además de ser mo-

duladores pueden actuar como desencadenantes de la aparición de las arritmias que producen la muerte súbita.

Como vemos, los mecanismos de la muerte súbita en la MCH son complejos y es importante estudiar de forma individual en cada paciente la presencia de estos posibles factores desencadenantes.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Como ya hemos señalado, la mayor parte de los estudios realizados sobre la MCH proceden de un reducido número de centros de referencia cuyas poblaciones se caracterizan por una mayor incidencia de muerte súbita que la de poblaciones «no seleccionadas». En estas últimas, la mayor parte de los pacientes tienen un buen pronóstico^{8,9}. Pero, la propia existencia de poblaciones «seleccionadas» nos indica que es posible identificar a grupos de pacientes de riesgo elevado.

Se han descrito múltiples factores asociados con un mayor riesgo de muerte súbita, que analizaremos a continuación. Una característica común a casi todos los predictores descritos es que tienen un bajo valor predictivo positivo y un mayor valor predictivo negativo. Por tanto, es posible identificar correctamente a un grupo importante de pacientes de bajo riesgo. Así, los adultos asintomáticos o con síntomas moderados, con hipertrofia no severa (< 20 mm), sin taquicardia ventricular no sostenida en el Holter, sin historia familiar de muerte súbita prematura, que no presentan gradiente subaórtico severo (> 100 mmHg) ni respuesta anormal de la tensión arterial con el ejercicio tienen una evolución benigna y un pronóstico favorable que podemos comunicarles para su tranquilidad^{10,15}.

Por otra parte, es importante identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo, pues si podemos prevenir la muerte súbita, el pronóstico de la mayor parte de los pacientes es relativamente favorable.

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE MUERTE SÚBITA

Los criterios que se utilizan para identificar a los pacientes de alto riesgo pueden dividirse en: 1) Criterios genéticos (que trataremos inicialmente para facilitar el enfoque del problema de la estratificación de riesgo, aunque como veremos, su utilidad práctica en estos momentos es muy limitada). 2) Criterios clínicos (sintomatología, historia familiar). 3) Criterios ecocardiográficos. 4) Criterios derivados de la prueba de esfuerzo (respuesta de tensión arterial al esfuerzo). 5) Criterios electrofisiológicos (que pode-

mos dividir en no invasivos —Holter, Potenciales tardíos, ECG— e invasivos, derivados del estudio electrofisiológico). A continuación analizaremos uno a uno estos criterios y posteriormente realizaremos una aproximación a la valoración integral del riesgo en la MCH.

Genes y muerte súbita

La MCH es habitualmente una enfermedad familiar transmitida por herencia autosómica dominante. Hasta la fecha se han identificado mutaciones relacionadas con la aparición de MCH en 8 genes responsables de la codificación de proteínas del sarcómero: cadena pesada de la β-miosina (cromosoma 14), troponina T (cromosoma 1), α-tropomiosina (cromosoma 15), proteína C de unión a la miosina (cromosoma 11), troponina I (cromosoma 19), cadenas esencial y reguladora de la miosina beta (cromosomas 3 y 12) y alfa-actina cardíaca (cromosoma 15)^{10,13,14,23}. Se ha identificado un locus adicional en el cromosoma 7 en una familia con MCH asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White²⁴.

En los primeros estudios sobre implicaciones pronósticas del genotipo en la MCH se observó que ciertas mutaciones de la cadena pesada de la β-miosina, como Arg403Gln, Arg719Trp o Arg453Cys se asociaban con una elevada incidencia de muerte súbita²⁵. Se formuló la hipótesis de que las mutaciones que producen un cambio de carga en un aminoácido podrían ser malignas. Sin embargo, algunas mutaciones que producen modificaciones en la carga eléctrica como Gly256Glu o Arg403Trp se comportan de forma benigna²⁶. Parece ser que, en general, las mutaciones de la cadena pesada de la β-miosina con mal pronóstico se asocian a la presencia de hipertrofia significativa, con una penetrancia cercana al 95%²⁷. En contraste, las mutaciones de la troponina T (presentes en un 15% de las familias estudiadas), que se asocian en general con hipertrofia ligera y baja penetrancia (hasta un 25% de portadores sin hipertrofia macroscópica en algunas familias) también se asocian en general con un mal pronóstico^{28,29}. Como excepción a esta regla, la mutación Phe110Ile, que aparece en un 13% de las familias con mutaciones del gen de la troponina T, parece asociarse con un pronóstico favorable³⁰. Al menos otro 15% de las familias presentan mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina. En las familias con mutaciones en este gen, la hipertrofia se desarrolla más tarde que en el resto de mutaciones, y es frecuente que el fenotipo no se manifieste hasta la cuarta, quinta o sexta década de la vida. Parece ser que el riesgo de muerte súbita es bajo en los pacientes jóvenes con mutaciones de la proteína C de unión a la miosina, pero la su-

pervivencia disminuye a un ritmo similar al de las mutaciones en los genes de la troponina o la beta miosina a partir del momento en que se desarrolla la hipertrofia. Por tanto no pueden considerarse mutaciones benignas^{31,32}. Las mutaciones en el gen de la α -tropomiosina aparecen en menos de un 5% de las familias, presentan una expresión morfológica variable y en general un buen pronóstico^{28,33}. Existen pocos datos sobre las manifestaciones clínicas, fenotipo y pronóstico de mutaciones en el resto de genes descritos.

De todos modos, el número de pacientes estudiados hasta la fecha es reducido, y la expresión de la enfermedad en individuos con idéntica mutación es muy variable, indicando que otros factores genéticos y/o ambientales deben tener un papel en la expresión fenotípica.

Criterios clínicos (sintomatología e historia familiar)

Aunque la presencia de síntomas severos en individuos jóvenes podría asociarse con un mayor riesgo de mortalidad, un número importante de muertes se producen en pacientes asintomáticos o con síntomas leves, a veces incluso en atletas de alta competición con una excelente capacidad funcional^{2,10}. Se ha descrito que la presencia de síncope recurrente sin causa aparente es un factor de riesgo importante en niños y adolescentes, con elevado valor predictivo positivo y bajo valor predictivo negativo para el desarrollo de muerte súbita^{2,3,10,11}. La presencia de antecedentes de parada cardíaca resucitada se considera un factor de riesgo muy significativo, pero hay que señalar que menos de un tercio de los pacientes que la sufren vuelve a presentar eventos a corto-medio plazo³⁴. No está claro si esto es una característica específica de la fibrilación ventricular en la MCH, o el resultado de la aplicación de un tratamiento eficaz. En general, podemos decir que la sintomatología no es una guía eficaz en la evaluación del riesgo de muerte súbita en la mayor parte de los pacientes.

En pacientes jóvenes, la presencia de antecedentes de muerte súbita precoz en dos o más familiares se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita, pero es importante tener en cuenta que en niños y adolescentes sin estos antecedentes familiares la mortalidad anual llega a ser de hasta un 4%^{3,11,35}.

Predictores ecocardiográficos

No se ha podido demostrar una relación directa entre severidad de la hipertrofia ventricular *per se* y pronóstico^{16,36}, pero los pacientes sintomáticos con

grados de hipertrofia muy severos (más de 3 cm) parecen constituir un grupo con mayor riesgo de muerte súbita³⁷. De igual modo, aunque no hay evidencia concluyente de un aumento de riesgo en pacientes con obstrucción subaórtica dinámica, la presencia de gradientes severos (> 100 mmHg) podría tener un papel como desencadenante de arritmias ventriculares malignas y como agravante de las consecuencias hemodinámicas de dichas arritmias.

Respuesta de tensión arterial al ejercicio

Un 24% de los pacientes con MCH presentan una respuesta tensional plana (elevación de tensión sistólica menor de 20-25 mmHg) o, con menor frecuencia, hipotensiva (descenso de tensión superior a 15 mmHg) durante la prueba de esfuerzo limitada por síntomas realizada en ortostatismo³⁸. Esta respuesta anormal de la tensión arterial es más frecuente en pacientes con historia familiar de muerte súbita y también se asocia con la presencia de ventrículos izquierdos de pequeñas dimensiones. En los pacientes menores de 40 años se asocia con un aumento de la mortalidad³⁹. El origen de la respuesta tensional anormal parece ser una vasodilatación inapropiada en los músculos que no participan en el ejercicio⁴⁰. La respuesta anormal de la tensión arterial puede ser un factor determinante para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas y colapso hemodinámico en respuesta a desencadenantes como el ejercicio físico intenso o taquiarritmias supraventriculares o ventriculares.

Criterios electrofisiológicos

A) No invasivos

Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)

Los datos agrupados de dos estudios realizados en los años 80^{41,42} mostraron que en pacientes adultos con MCH, la TNVS se asocia con un aumento en el riesgo de muerte súbita, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 80%. De todos modos, el valor de la TVNS como marcador de riesgo de muerte súbita resultaba limitado en los adultos por su bajo valor predictivo positivo (22%) y en los niños por su baja incidencia¹¹. Más recientemente, algunos investigadores han sugerido que la TVNS sólo sería importante en casos con episodios repetitivos y/o prolongados o en pacientes sintomáticos^{43,44}.

Recientemente hemos presentado los datos iniciales de un estudio realizado en 532 pacientes adultos

(≤ 14 años) con MCH. De ellos, 104 (19,5%) presentaron episodios de TVNS en la monitorización Holter de 48 horas. Durante un seguimiento medio de 47 meses se produjeron 51 muertes. No encontramos asociación entre el número y duración de los episodios de TVNS y el pronóstico. El valor pronóstico de la TVNS en este estudio dependía de la edad: mientras que en pacientes mayores de 30 años no había diferencia de mortalidad entre pacientes con y sin TVNS; en los pacientes con edades comprendidas entre 14 y 30 años la mortalidad por muerte súbita y la mortalidad total fueron significativamente superiores en los pacientes con TVNS (Log rank test: $p = 0,04$ para muerte súbita y $p < 0,0001$ para mortalidad total), con una supervivencia acumulada a 5 años del 54% en los 26 pacientes de 14 a 30 años con TVNS y del 91% en los 88 pacientes mayores de 30 años con TVNS ($p < 0,0001$). Estos resultados sugieren que la TVNS es un factor de riesgo importante y con un valor predictivo positivo elevado en adultos jóvenes (menores de 30 años) con MCH (45).

Análisis del intervalo QT

Tanto el intervalo QT como el QTc pueden estar prolongados en pacientes con MCH, pero el aumento del QT parece relacionarse más con el grado de hipertrofia que con el riesgo de muerte súbita⁴⁶⁻⁴⁸. La dispersión del QT (medida como la diferencia entre el intervalo QT más largo y el más corto en un ECG de 12 derivaciones) podría ser un marcador más sensible del riesgo de arritmias ventriculares⁴⁹, pero hay pocos datos disponibles en pacientes con MCH y los resultados son contradictorios, por lo que serían necesarios más estudios para valorar su utilidad pronostica.

Electrocardiografía de señal promediada

La presencia de anomalías en el electrocardiograma de señal promediada es más frecuente en los pacientes con MCH que presentan TVNS en el Holter⁵⁰. No se ha descrito su asociación con otros factores de riesgo o con un aumento del riesgo de muerte súbita.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Hay pocos estudios sobre variabilidad de la frecuencia cardíaca y riesgo de muerte súbita en pacientes con MCH. Los datos disponibles sugieren que tanto la variabilidad global como el componente específico vagal están reducidos en los pacientes

con MCH, especialmente en pacientes con síntomas y en los que presentan TVNS en el Holter^{51,52}. No se han hallado diferencias significativas en la variabilidad de pacientes que murieron o sufrieron un episodio de fibrilación ventricular extrahospitalaria. Por el momento, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca no es útil en la evaluación rutinaria de los pacientes con MCH.

B) Valoración electrofisiológica invasiva

Estimulación eléctrica programada

En varios estudios se ha investigado el papel de la estimulación eléctrica programada en la valoración clínica de pacientes con MCH. Cuando se utilizan protocolos de estimulación agresivos, con 3 o más extraestímulos, se induce TV sostenidas en un 30-40% de los pacientes; cuya presencia se asocia con un mayor riesgo de eventos cardíacos (muerte súbita, parada cardíaca o síncope con descarga de desfibrilador)⁵³. No obstante, la inducibilidad depende de la agresividad del protocolo de estimulación, y el valor predictivo para predecir muerte súbita es muy bajo⁵⁴. Por el contrario, si se utilizan protocolos menos agresivos, la sensibilidad disminuye significativamente. Por otra parte, las arritmias ventriculares inducen colapso hemodinámico con gran facilidad en los pacientes con MCH, y la necesidad de revertirlas rápidamente impide que sepamos si se trata de una arritmia sostenida.

El bajo valor predictivo positivo y negativo de la estimulación eléctrica programada en los pacientes con MCH, su riesgo inherente, y la posibilidad de identificar a los pacientes de alto riesgo por otros medios no invasivos, limitan su aplicación a pacientes con arritmias sostenidas clínicamente significativas o reanimados de una parada cardíaca previa, y posiblemente estén justificados en pacientes con síncopes de repetición de causa no aclarada.

Fraccionamiento del electrocardiograma

La desorganización miocitaria y miofibrilar característica de la MCH tiene como consecuencia la posible aparición de un amplio espectro de velocidades de conducción y períodos refractarios dentro del miocardio que podría actuar como substrato para el desarrollo de arritmias por reentrada⁵⁵. Para comprobar esta hipótesis, Saumarez y cols. midieron la duración de los electrogramas locales en 3 puntos del ventrículo derecho en función de la precocidad de los extraestímulos aplicados^{55,56}. En comparación con los controles (sin MCH) y con los pacientes sin factores clínicos de riesgo de muerte súbita, los

pacientes con historia de fibrilación ventricular presentaron una marcada prolongación en la duración de los registros de los electrogramas locales (fraccionamiento) con intervalos de acoplamiento de los extraestímulos relativamente prolongados^{55,56}. Los pacientes con historia familiar de muerte súbita prematura o con taquicardia ventricular no sostenida tuvieron respuestas que fueron desde el rango de bajo riesgo (similar a controles) al de alto riesgo (pacientes con antecedente de fibrilación ventricular). Los pacientes con síncope también presentaron respuestas variables, pero la prevalencia de antecedentes de síncope fue significativamente superior en los pacientes con antecedentes de fibrilación ventricular, lo que sugiere que las alteraciones hemodinámicas asociadas al síncope podrían actuar como desencadenantes de los eventos que llevan a la muerte súbita en los pacientes con un substrato eléctrico adecuado.

VALORACIÓN INTEGRAL DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA MCH

En todo paciente con MCH (incluso en los de «bajo riesgo») se debe valorar la presencia de potenciales factores desencadenantes de muerte súbita y tratarlos adecuadamente. Entre ellos podemos incluir episodios de fibrilación auricular paroxística (que se tratarían con amiodarona y anticoagulación), taquicardia ventricular monomórfica sostenida (amiodarona y/o desfibrilador), enfermedad del sistema de conducción (marcapasos), vías accesorias (ablación por radiofrecuencia), e isquemia miocárdica (dosis altas de verapamil, betabloqueantes). Es importante también en todos los pacientes realizar un estudio familiar completo y especialmente, identificar a familiares jóvenes que pueden tener un riesgo elevado de muerte súbita a pesar de no presentar sintomatología.

Existe una serie de factores clínicos de riesgo de muerte súbita aceptados de forma generalizada que pueden estudiarse fácilmente y de forma no invasiva en todos los pacientes (tabla I). Aunque no disponemos de datos concluyentes sobre el valor relativo de los diferentes factores de riesgo, y existe una

cierta controversia sobre su abordaje terapéutico, nosotros consideramos que los pacientes con 2 o más de estos factores constituyen un grupo de riesgo elevado que debe recibir tratamiento profiláctico. En los pacientes adultos (sobre todo a partir de 30-35 años), sin ninguno de estos 4 factores de riesgo, que tampoco presentan gran hipertrofia (> 30 mm) o gradiente subaórtico muy elevado (> 100 mmHg), el riesgo de muerte súbita es muy bajo, y no precisan tratamiento específico para prevenirla. Los pacientes con un solo factor de riesgo deben de ser valorados de forma individualizada. En este sentido es muy importante tener en cuenta la edad del paciente. Nosotros creemos que los pacientes menores de 30 años que presentan algún episodio de TVNS en un Holter de 48 horas deben de recibir tratamiento profiláctico, aunque no presenten otros factores de riesgo. Una historia familiar de muerte súbita prematura en múltiples familiares probablemente refleja la presencia de una mutación de alto riesgo y es lógico considerar un tratamiento preventivo y un diagnóstico precoz, incluso preclínico, mediante estudio genético. El síncope recurrente en pacientes jóvenes también se asocia a un riesgo elevado de muerte súbita y es recomendable el tratamiento profiláctico aunque no existan otros factores de riesgo. Quizá en pacientes mayores de 30-40 años con un solo factor de riesgo el pronóstico sea lo suficientemente bueno como para inclinarnos por una actitud conservadora, pero en todo caso la valoración debe ser individualizada. En la figura 1 resumimos nuestros criterios esenciales de estratificación de riesgo y tratamiento desde el punto de vista de la prevención de la muerte súbita.

MANEJO DEL PACIENTE DE ALTO RIESGO

Hasta la fecha, la amiodarona es el único tratamiento que ha demostrado una mejoría significativa en el pronóstico, con una reducción significativa de la incidencia de muerte súbita en pacientes con taquicardia ventricular no sostenida⁵⁷ y en niños de alto riesgo³⁵, y debe ser valorada como tratamiento en todos los pacientes de alto riesgo previamente señalados. Los efectos secundarios de la amiodarona pueden minimizarse mediante el empleo de dosis bajas (100-300 mg/día) y si es posible, midiendo los niveles sanguíneos de amiodarona, ya que dosis bajas (de 200 mg al día) pueden producir concentraciones sub-terapéuticas en algunos pacientes y concentraciones sanguíneas tóxicas en otros. El objetivo ideal sería mantener unas concentraciones sanguíneas de amiodarona de 0,5 a 1,5 mg/litro.

En la MCH la incidencia de insuficiencia cardíaca progresiva, tromboembolismo y endocarditis infecciosa es relativamente baja, y si podemos prevenir la

Tabla I Factores de riesgo de muerte súbita aceptados de forma generalizada

- Historia familiar de muerte súbita prematura.
- Síncope recurrente en pacientes jóvenes.
- Taquicardia ventricular no sostenida (en adultos).
- Respuesta anormal de tensión arterial (en menores de 40 años).

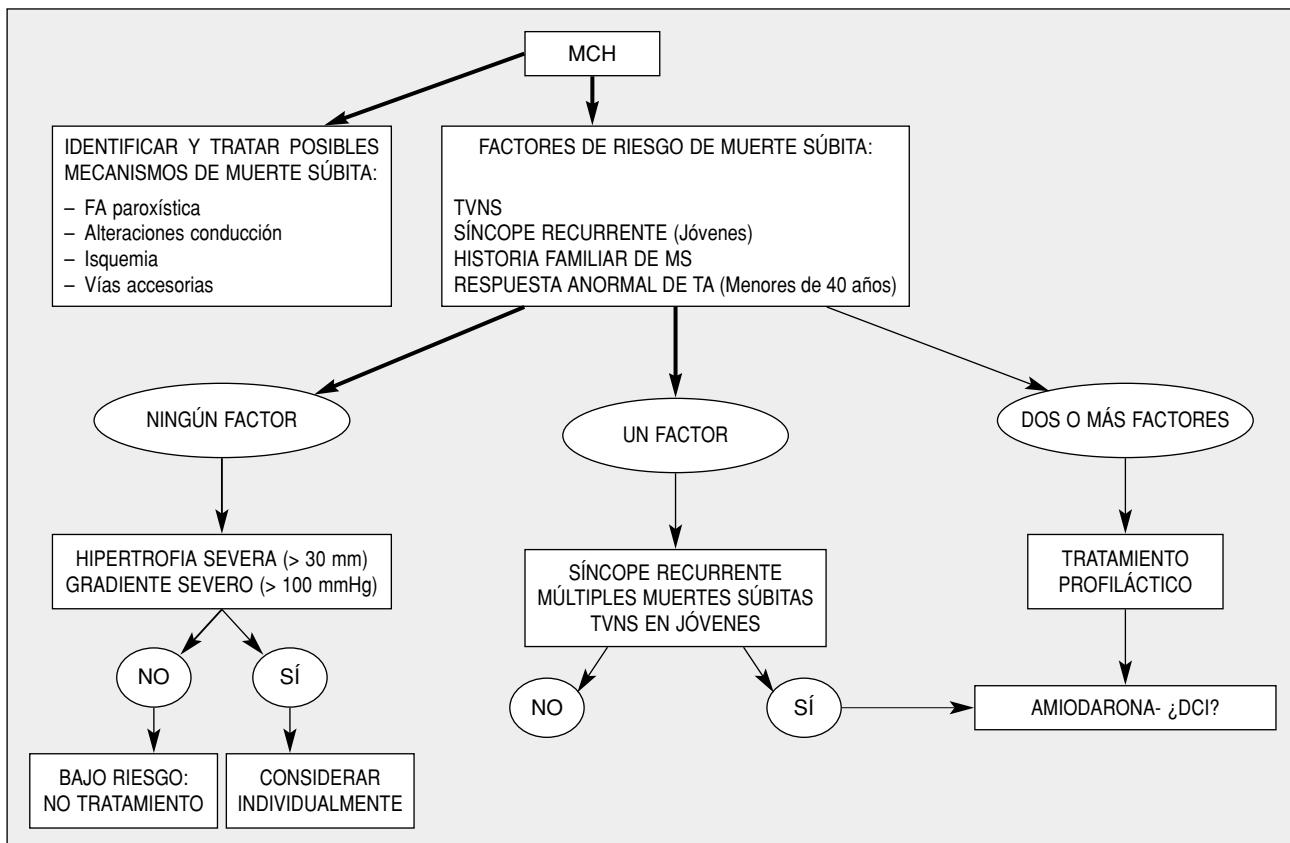


Figura 1.—Algoritmo de estratificación de riesgo y prevención de la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. DCI: desfibrilador-cardiovensor implantable. FA: fibrilación auricular. MCH: miocardiopatía hipertrófica. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. TA: tensión arterial.

muerte súbita, el pronóstico es bueno en la mayor parte de los pacientes. Por este motivo, cada vez es mayor el número de pacientes de alto riesgo a los que se les implanta un desfibrilador. Estudios recientes señalan que el desfibrilador es eficaz para prevenir la muerte súbita en pacientes de alto riesgo y en particular en pacientes que han sufrido episodios previos de fibrilación ventricular⁵⁸. Pero el desfibrilador implantable tiene efectos secundarios relevantes, un alto coste e implicaciones sociolaborales importantes. Por ello, es necesario mejorar en la identificación de los pacientes que realmente se benefician de este tratamiento y evitar su empleo inadecuado.

EJERCICIO Y MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Se estima que un 40% de las muertes súbitas en la MCH se producen después de la realización de esfuerzos moderados-intensos¹⁶. Aunque no hay da-

tos que aseguren que el evitar las actividades físicas intensas prevenga muertes, la mayor parte de los expertos recomienda a sus pacientes jóvenes que no participen en deportes competitivos o actividades físicas que requieran esfuerzos intensos. En la 29^a Conferencia de Bethesda se recomienda que los pacientes con diagnóstico de MCH no participen en la mayoría de los deportes competitivos, independientemente de su sintomatología o de la presencia de gradiente subaórtico dinámico⁵⁹.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA MCH: ALGO MÁS QUE LA MUERTE SÚBITA

Aunque la muerte súbita es la complicación más temible de la MCH, desgraciadamente no es la única. Es importante tener en cuenta que los pacientes con ésta enfermedad tienen una incidencia relativamente alta de embolias y de endocarditis que se deben prevenir. Por otra parte, en algunos pacientes

con MCH, la cardiopatía es lo suficientemente severa como para condicionar un riesgo elevado de muerte «no súbita» prematura por diversos motivos.

Riesgo de embolismo en la MCH y su manejo

El principal factor de riesgo de tromboembolismo en la MCH es el desarrollo de fibrilación auricular. En un estudio reciente de 480 pacientes con MCH, la incidencia de eventos embólicos (incluyendo ictus) en 9 años de seguimiento fue de un 25% en los pacientes con fibrilación auricular frente a un 25% en los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal⁶⁰. Otros factores asociados con un mayor riesgo son la dilatación de la aurícula izquierda y la edad avanzada. Como norma general, se recomienda la anticoagulación oral a dosis plenas en todos los pacientes con MCH y fibrilación auricular crónica o recurrente (algunos grupos recomiendan anticoagulación desde el primer episodio)^{10, 15}. En los pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo se debe valorar la posibilidad de cardioversión (farmacológica o eléctrica) y la prevención de recurrencias de la arritmia con fármacos antiarrítmicos. En general se recomienda la amiodarona, aunque, posiblemente, también el sotalol sea eficaz. La experiencia con otros fármacos —grupo I— sugiere que probablemente son peligrosos en la MCH^{10, 15}.

Riesgo y profilaxis de la endocarditis en la MCH

La incidencia de endocarditis infecciosa en la MCH se ha estimado en 1,4 por mil pacientes al año. Es una complicación prácticamente exclusiva de los pacientes con MCH de tipo obstructivo, y, dentro de este grupo, es más frecuente en los pacientes que presentan dilatación de la aurícula izquierda. Por ello, probablemente la profilaxis de la endocarditis infecciosa en la MCH sea sólo necesaria en los pacientes con MCH de tipo obstructivo⁶¹.

Muerte «no súbita» en la MCH

Los pacientes con MCH pueden sufrir muerte de causa cardiovascular «no súbita» por diversos mecanismos. Por una parte, en el pequeño grupo de pacientes que evolucionan con disminución de contractilidad, dilatación de cavidades y adelgazamiento parietal, la muerte puede ser consecuencia de una insuficiencia cardíaca severa progresiva⁶². En estos casos, la valoración de riesgo y el tratamiento son similares a los de cualquier paciente con mio-

cardiopatía dilatada, aunque probablemente en los pacientes con MCH el riesgo de complicaciones arrítmicas sea superior.

Por otra parte, es importante tener en cuenta la posibilidad de complicaciones serias en el curso de enfermedades intercurrentes en los pacientes con MCH. Por ejemplo, la deshidratación o la pérdida de electrolitos secundarias a vómitos u otras causas pueden inducir arritmias severas en pacientes con MCH previamente estables.

FUTURO DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA MCH

Hoy, la genética y la biología molecular nos están proporcionando información clave para comprender la heterogeneidad de la MCH y desarrollar nuevas estrategias para la identificación de los pacientes de alto riesgo. Los primeros estudios sobre genética y pronóstico sugieren la existencia de ciertas mutaciones asociadas a un alto riesgo de muerte súbita, pero ya se ha comprobado que el fenotipo, la sintomatología y la evolución son variables en mutaciones «parecidas», en diferentes familias con una misma mutación e incluso en diferentes miembros de una misma familia. Como en otras enfermedades, múltiples características genéticas y ambientales se combinan para determinar la expresión de la enfermedad. No es probable, por tanto, que podamos establecer una identidad entre cada mutación, su fenotipo y su pronóstico.

Quizá en un futuro próximo sea posible identificar en cada paciente el gen responsable de su enfermedad y la presencia o ausencia de diferentes genes modificadores de su expresión y actuar sobre ellos, pero esto parece improbable a corto plazo. Por el momento, lo que sí es posible es analizar nuestros conocimientos sobre la miocardiopatía hipertrófica bajo la nueva premisa de que no es una sola enfermedad, sino varias enfermedades con mecanismos, evolución y pronóstico probablemente diferentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr y Morrow AG: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 30 (Supl. 4): 3-217.
2. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB y Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-9, 844-52.
3. McKenna NJ, Deanfield J, Faruqui A, England E, Oakley C y Goodwin J: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-8.

4. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H y Williams WG: Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 1-83.
5. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H y cols.: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987; 59: 183-4.
6. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT y Bild DE: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of young adults. Echocardiographic analysis of 4,111 subjects in the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-9.
7. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS y Peterson JE: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 73: 577-80.
8. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Zoni-Berisso M, Bellotti P y Vecchio C: Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. *N Engl J Med* 1989; 320: 749-55.
9. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Santoro G, Dolara A y Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1529-1536.
10. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ y Maron BJ: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
11. McKenna WJ, Franklin RCG, Nihoyannopoulos P, Robinson KC y Deanfield JE: Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-53.
12. McKenna WJ y Deanfield JE: Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Childh* 1984; 59: 971-5.
13. Marian AJ y Roberts R: Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1336-47.
14. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M y cols.: Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16: 379-82.
15. McKenna WJ y Elliott PM: «Hypertrophic cardiomyopathy». En: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. pp. 745-68.
16. Maron BJ, Roberts WC y Epstein SE: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: A profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-94.
17. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A y Myerburg RJ: Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 701-4.
18. Nicod P, Polikar R y Peterson KL: Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *N Engl J Med* 1988; 318: 1255-6.
19. McKenna WJ y Camm J: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1489-92.
20. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE y Fananapazir L: Myocardial ischaemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796-804.
21. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC y Shaw DB: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-51.
22. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM y Gow R: Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy- A risk factor for sudden death. *N Engl J Med* 1998; 339: 1201-9.
23. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, Gregersen N, Hansen PS, Baandrup U y Borglum AD: Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39-R43.
24. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC y cols.: Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1216-20.
25. Marian AJ, Mares A, Kelly DP, Yu QT, Abchee AB, Hill R y cols.: Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16: 368-76.
26. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Bonne G y cols.: Genotype-phenotype correlations in familial hypertrophic cardiomyopathy: a comparison between mutations in the cardiac protein-C and the beta-myosin heavy chain genes. *Eur Heart J* 1998; 19: 139-45.
27. Abchee A y Marian AJ: Prognostic significance of beta-myosin heavy chain mutations is reflective of their hypertrophic expressivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med* 1997; 45: 191-6.
28. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A y cols.: Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -Tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.
29. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink AP y Watkins H: Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 549-55.
30. Anan R, Shono H, Kisanuki A, Arima S, Nakao S y Tanaka H: Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 1998; 98: 391-7.
31. Nimura H, Bachinski LL, Sangwananaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna WJ y cols.: Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
32. McKenna WJ, Coccolo F y Elliott PM: Genes and disease expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 352: 1162-3.
33. Coville DA, Maron BJ, Spirito P, Watkins H, Vosberg HP, Thierfelder L y cols.: Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation of a «hot spot» in the alp-hatropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 635-40.
34. Cecchi F, Maron BJ y Epstein SE: Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1283-8.
35. McKenna WJ, Franklin RCG, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE, Dickie S y Krikler SJ: Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 147-53.
36. Spirito P y Maron BJ: Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1521-6.
37. Elliott P, Poloniecki J, Sharma S, Varnava A y McKenna WJ: Relation of left ventricular hypertrophy to survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Supl. A): 26 A.
38. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio A, Chikamori T y McKenna WJ: Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995-2002.
39. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP y McKenna WJ: Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2987-91.

40. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ y McKenna WJ: Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 686-96.
41. McKenna WJ, England D, Doi Y, Deanfield JE, Oakley CM y Goodwin JF: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy I. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-72.
42. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK y Epstein SE: Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-7.
43. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, Saluzzi P, Bellone P, Ortolani P y cols.: Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and non sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 90: 2743-7.
44. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Squillatini G, Dolara A y Maron BJ: Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998; 79: 331-6.
45. Monserrat L, Elliott P, Penas-Lado M, Castro-Beiras A y McKenna WJ: Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy [abstr.]. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl.): 17.
46. Dritsas A, Sabarouni E, Gilligan D, Nihoyannopoulos P y Oakley CM: QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1992; 15: 739-42.
47. Yanagisawa-Miwa A, Inoue I y Sugimoto T: Diurnal change in QT intervals in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1428-30.
48. Fei L, Slade AK, Grace AA, Malik M, Camm AJ y McKenna WJ: Ambulatory assessment of the QT interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification and effect of low dose amiodarone. *PACE* 1994; 1: 2222-7.
49. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P y Nava A: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-976.
50. Kulakowski P, Counihan PJ, Camm AJ y McKenna WJ: The value of time and frequency domain, and spectral temporal mapping analysis of the signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at increased risk of sudden death. *Eur Heart J* 1993; 14: 941-50.
51. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrell TG, Haywood GA y McKenna WJ: Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88: 1682-90.
52. Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, Ianniciello A, Marciano F, Apicella C y cols.: Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1997; 134: 165-72.
53. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE y McAreavey D: Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prognostic evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, holter, hemodynamic and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-40.
54. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, Nienaber CA y Costard A: Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 92: 177-85.
55. Saumarez RC, Camm AJ, Panagos A, Gill JS, Stewart JT, de Belder MA y cols.: Ventricular fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy is associated with increased electrogram fractionation. *Circulation* 1992; 86: 6467-74.
56. Saumarez RC, Slade AKB, Grace AA, Sadoul N, Camm AJ y McKenna WJ: The significance of paced electrocardiogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Circulation* 1995; 92: 2762-8.
57. McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM y Goodwin JF: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-6.
58. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E y McKenna WJ: Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1596-601.
59. Maron BJ, Isner JM y McKenna WJ: 26th Bethesda Conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myocardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 880-5.
60. Olivotto I, Cecchi F, Santoro G, Dolara A, Gohman T y Maron BJ: Atrial fibrillation is an important determinant of outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy [abstr.]. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl.): 16.
61. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP y Bruzzi P: Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2132-7.
62. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO y Epstein SE: Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-9.

El tratamiento quirúrgico de la miocardiopatía hipertrófica

L. C. Maroto Castellanos y J. J. Rufilanchas
Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica consiste en una hipertrofia primaria del músculo cardíaco siendo las formas obstrutivas las que tienen interés desde el punto de vista quirúrgico. Estas últimas (que no suponen más del 10-20% de todo el espectro de la enfermedad) se caracterizan por una obstrucción variable, dinámica, generalmente subaórtica y asociada a un movimiento sistólico anterior de los velos mitrales. En su fisiopatología intervienen además de la obstrucción al flujo de salida, la presencia de disfunción diastólica, la insuficiencia mitral, la mayor incidencia de arritmias y muerte súbita y la isquemia miocárdica¹⁻³.

Es la principal causa de muerte súbita en individuos jóvenes sin otra patología. En los últimos años se han descrito distintos factores de riesgo para esta complicación pero no existe evidencia actual de que el tratamiento médico o el quirúrgico disminuyan su incidencia. En el grupo de pacientes de alto riesgo la única terapia efectiva es el desfibrilador automático implantable⁴.

La historia del tratamiento quirúrgico de esta patología se inicia por Cleland, que en 1958³ realizó la primera miotomía septal. Kirklin en 1961⁵ realizó la primera miectomía a través de una ventriculotomía izquierda, y Morrow en los años 70⁶ describe la técnica más empleada en la actualidad, la miectomía septal por vía aórtica.

MORFOLOGÍA^{1,2}

Generalmente la zona de máxima hipertrofia muscular se sitúa en el septo próximo al borde libre del velo anterior mitral en posición abierta, bajo el velo coronariano derecho aórtico (fig. 1). En esa zona el endocardio está engrosado a modo de placa que se dispone perpendicular al eje del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). Su causa probablemente es el contacto del velo anterior mitral con el septo prominente en la diástole.

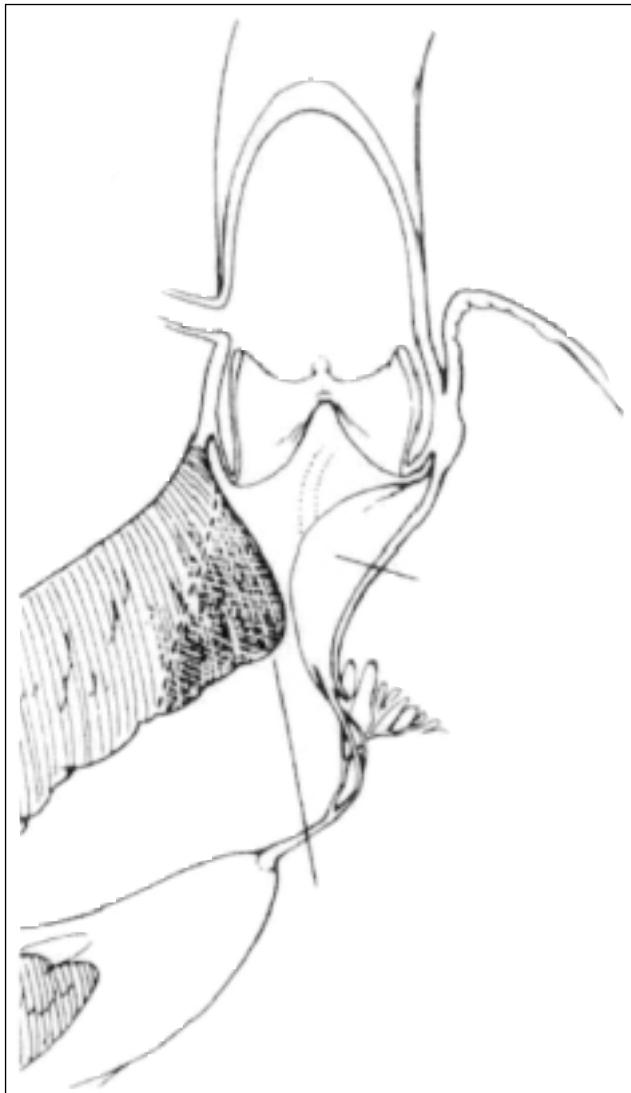


Figura 1.—Relaciones entre tracto de salida del ventrículo izquierdo, septo interventricular y velo anterior mitral.

La válvula mitral se sitúa más cerca del septo que en el corazón normal, así como los músculos papilares, pudiendo haber incluso cuerdas directamente implantadas en el septo. Los velos están generalmente elongados y engrosados, presentando el 25-30% de los pacientes insuficiencia mitral significativa, en la que intervienen de manera variable la afectación orgánica y las alteraciones funcionales.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Miectomía septal

La resección de músculo septal busca aumentar el diámetro del TSVI para así disminuir el gradiente, disminuir la insuficiencia mitral, mejorar la función sistólica y diastólica del VI y disminuir la hipertrofia del músculo. Se realiza por esternotomía media y con circulación extracorpórea. Un aspecto clave es la protección miocárdica durante el clampaje aórtico

ya que se trata de un miocardio que basalmente tiene compromiso del flujo sanguíneo. Habitualmente se utiliza cardioplejía hemática fría intermitente con reperfusión caliente. El ecocardiograma transesofágico (ETE) intraoperatorio permite además de la descripción de la anatomía la valoración del resultado de la técnica quirúrgica.

Se accede al septo a través de una aortotomía transversa u oblicua. La exposición del septo hipertrófico mejora si se comprime externamente la pared del ventrículo derecho (VD). Con cuidado para no dañar los velos aórticos se realiza una incisión vertical en el septo de unos 4 cm de longitud desde la porción más baja del velo coronario derecho (es el límite para no dañar el tejido de conducción) hasta más allá del punto de contacto del velo anterior mitral con el septo. Se realiza una segunda incisión, similar a la anterior, aproximadamente 1 cm a su izquierda. Estas 2 incisiones se conectan extrayéndose una banda de tejido muscular cuyo grosor dependerá del grosor del septo, pero que será de al menos 10 mm (figs. 2 y 3).

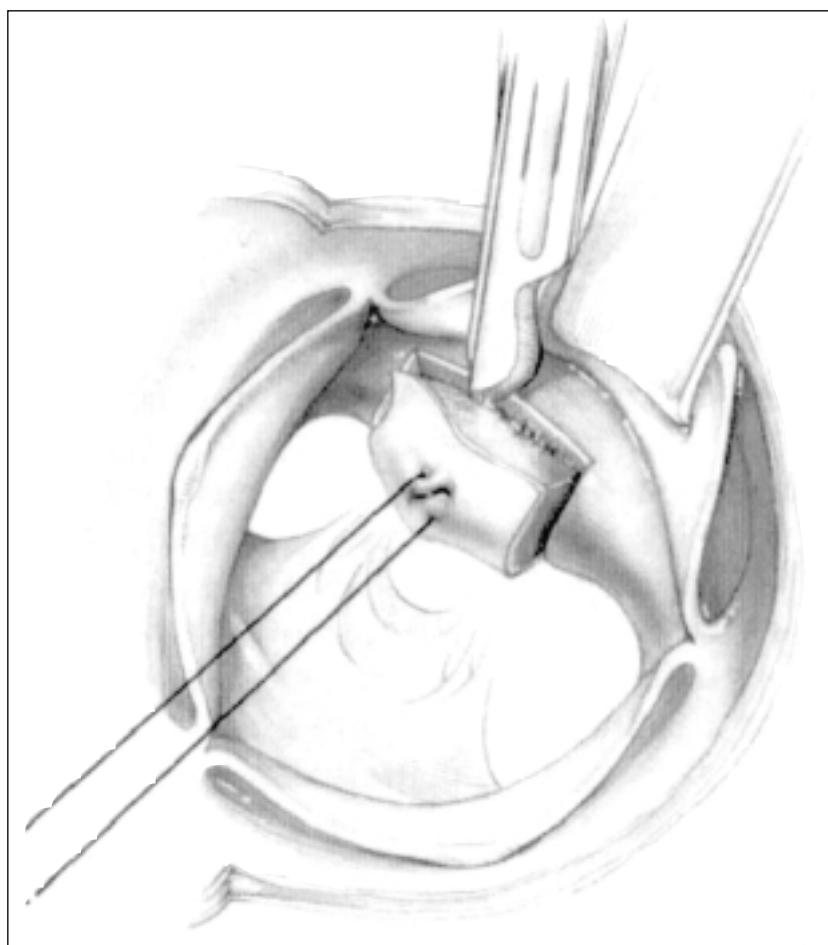


Figura 2.—Miectomía septal.

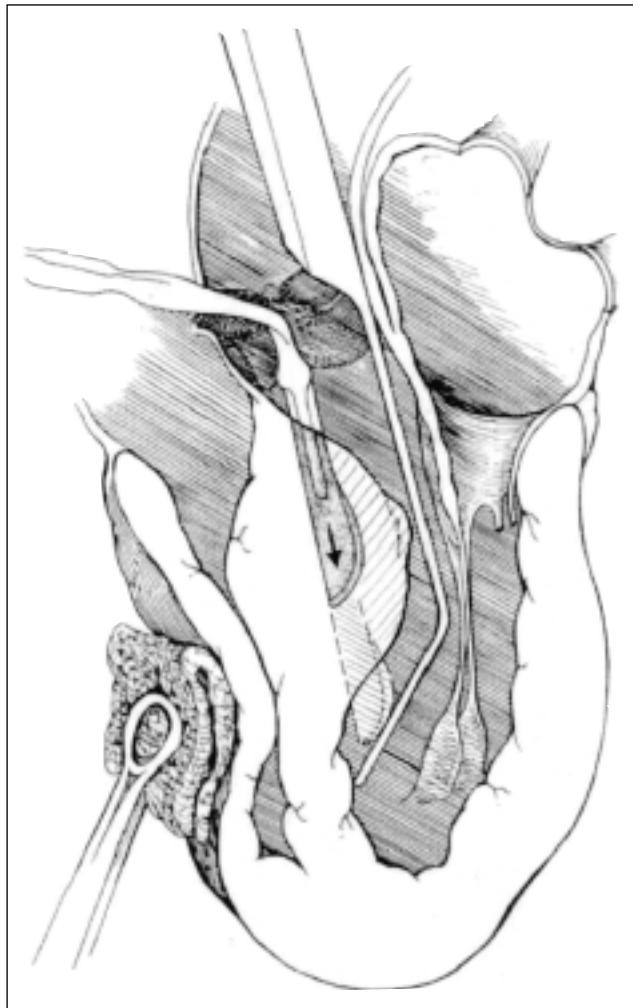


Figura 3.—Miectomía septal.

La miectomía puede hacerse con hojas estándar de bisturí, hojas diseñadas específicamente, electrocoaguladores o láser de CO₂. Excepcionalmente puede ser necesario asociar una ventriculotomía izquierda para completar la resección muscular. El uso de la videoscopia mejora la visión y puede ayudar a realizar una miectomía más efectiva⁷.

Operación de Konno modificada

Cuando la obstrucción se debe no a una protusión del septo hipertrófico sino a un túnel muscular que abarca todo el TSVI el abordaje exclusivamente transaórtico no sería efectivo. La operación de Konno modificada consiste en una ampliación del TSVI

mediante una septoplastia⁸. Se realiza una incisión trasversa en el VD aproximadamente 2 cm bajo la válvula pulmonar. Se abre el septo interventricular desde el lado derecho y se amplía con un parche oval de Dacron. La apertura del septo se debe realizar paralela al TSVI y no al del VD, anterior al músculo de Lancisi, para evitar así el sistema de conducción.

Sustitución valvular mitral (SVM)

Cooley⁹ propuso la SVM como tratamiento alternativo a la miectomía. La resección del velo anterior mitral y de los músculos papilares resuelve la obstrucción en la mayoría de los pacientes, pero la técnica no se ha extendido por los buenos resultados de la miectomía y por los inconvenientes asociados a las prótesis valvulares. Podría reservarse para pacientes con septo interventricular menos grueso (< 18 mm) o con morfología atípica, o si la miectomía ha sido fallida o la válvula mitral presenta deterioro estructural importante. La prótesis a implantar debe ser de bajo perfil ya que se trata de pacientes con cavidad ventricular izquierda pequeña. Una actitud más conservadora consiste en realizar una plicatura del velo anterior mitral asociada a la miectomía septal.

RESULTADOS

Morbi-mortalidad hospitalaria

Aunque la serie inicial de Morrow presentaba una mortalidad del 8% actualmente con la mejoría en las técnicas de CEC y protección miocárdica, el uso del ETE intraoperatorio, material quirúrgico específico y la experiencia quirúrgica acumulada la mortalidad comunicada en la miectomía septal se sitúa por debajo del 3%¹⁰⁻¹⁴. Cuando nos limitamos al grupo de pacientes con menos de 60 años la miectomía aislada tiene una mortalidad que se aproxima al 0%¹³. Los principales factores de riesgo son la edad avanzada, el grado funcional preoperatorio, la no disminución significativa del gradiente y la cirugía asociada (coronaria o valvular)¹.

Los avances descritos previamente han permitido en las series recientes presentar una incidencia de complicaciones técnicas anecdóticas^{1, 2, 10-14}. Las más frecuentes son los trastornos de la conducción: bloqueo de rama izquierda en el 3-50% de los casos (papel clave de la localización de la miectomía) y bloqueo AV completo en el 3%. El IAM perioperatorio aparecía en el 4% de los pacientes en las primeras series. La comunicación interventricular postquirúrgica es una complicación excepcional en la actualidad (< 1%) gracias sobre todo al mejor conocimiento de la anatomía y a la monitorización intra-

operatoria con el ETE. La manipulación cuidadosa y la protección de los velos aórticos durante el acto quirúrgico disminuye al mínimo el riesgo de dañarlos y producir insuficiencia aorta significativa.

Gradientes postoperatorios

Los gradientes prácticamente desaparecen aunque en un 25% de los pacientes hay un gradiente ligero en los tests de provocación^{1,2,10-14}. Generalmente el fenómeno de Brockenbrough también desaparece, y el SAM disminuye o desaparece. En el seguimiento a largo plazo el gradiente no se suele modificar o incluso desaparece si existía.

Seguimiento. Mortalidad tardía

Más del 90% de los pacientes están vivos al año de la cirugía, el 85% a los 5 años y el 75% a los 10 años^{1,2,10-14}. La curva de función de riesgo disminuye rápidamente en los primeros meses pero posteriormente aumenta lentamente, siendo la supervivencia a los 20 años del 40%. La mayoría de las muertes se producen por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), generalmente a partir del 5º - 6º año. El fallecimiento por muerte súbita sucede generalmente a partir de los 10 años. Son factores de riesgo para mortalidad tardía la ICC en el momento de la cirugía y la muerte súbita reanimada. Aunque muchas de las series retrospectivas sugieren que la cirugía mejora la supervivencia en estos pacientes no existen estudios prospectivos aleatorios que lo confirmen.

La mayoría de los trabajos muestran una mejoría sintomática importante en los pacientes sometidos a miectomía. La mayor parte de los pacientes quedan asintomáticos o con disnea de moderados esfuerzos y libres de síncopes (el 90% en NYHA I-II a los 10 años). Los pacientes que fallecen por muerte súbita en el seguimiento generalmente están asintomáticos.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía hipertrófica es una patología de origen genético cuya prevalencia en la población general es alta (aproximadamente 2/1.000) y con una historia natural heterogénea. Aunque en las series iniciales la mortalidad comunicada era de 3-4%/año estaba probablemente alterada al tratarse de series de pacientes seleccionados que provenían de hospitales de referencia. Parece más real para todo el grupo una mortalidad de 1%/año, por lo que en general el pronóstico de esta enfermedad es mejor que el descrito inicialmente.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos, no existiendo datos del beneficio del tratamiento médico, aunque la tendencia es tratar aquellos con hipertrrofia masiva (≥ 35 mm) y los gradientes ≥ 35 mm. Los pacientes sintomáticos en los que el tratamiento médico no es efectivo suponen un porcentaje pequeño de los mismos. Aquellos pacientes con ICC severa y sin gradiente tienen opciones terapéuticas limitadas, estando la mayoría de ellos abocados al trasplante cardíaco. El pequeño grupo formado por los pacientes sintomáticos con gradiente ≥ 50 mmHg que no responden al tratamiento médico es el subsidiario de tratamiento quirúrgico.

En los últimos años se ha propuesto la estimulación secuencial con marcapasos DDD como alternativa al tratamiento quirúrgico¹⁵⁻¹⁷. La alteración en el patrón de estimulación ventricular produciría una disminución del gradiente aórtico y una mejoría de la sintomatología del paciente. A pesar de ello no existen en la actualidad evidencias para aconsejar la estimulación DDD como tratamiento de primera elección en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática refractaria¹⁸⁻²². La mejoría sintomática parece relacionada con el efecto placebo siendo los beneficios objetivos escasos, con una disminución moderada de los gradientes. La experiencia además está limitada a pocos centros, y no existen datos sobre el seguimiento a largo plazo. Únicamente podría plantearse la estimulación con marcapasos DDD en pacientes con elevado riesgo quirúrgico, hospitalares con escasa experiencia quirúrgica o quizás como parte de estudios aleatorizados frente a la cirugía.

Con respecto a la inducción de un IAM septal de manera percutánea mediante la inyección de etanol en la primera septal²³ hay todavía muy poca experiencia acumulada. Además de la morbi-mortalidad descrita no se conocen los efectos a largo plazo sobre la incidencia de arritmias y la función VI residual.

La cirugía actúa sobre las distintas alteraciones fisiopatológicas: Elimina el gradiente en el TSVI, corrige la insuficiencia mitral, disminuye la isquemia (tanto la debida a la desproporción masa ventricular/flujo sanguíneo como la debida a enfermedad coronaria), mejora la función diastólica (al disminuir la masa ventricular y al alargar el período de relajación isovolumétrica) y disminuye la incidencia de arritmias secundarias a la isquemia y a la dilatación auricular²⁴⁻²⁸. Son varias las series que han demostrado el efecto beneficioso de la cirugía en los pacientes con sintomatología refractaria, tanto a corto como a largo plazo, con seguimientos que superan los 20 años¹¹⁻¹⁴.

La cirugía debe ser el tratamiento estándar en los pacientes con sintomatología refractaria al tratamiento médico y la referencia con que debe compararse cualquier tratamiento alternativo propuesto. La técnica quirúrgica de elección es la miectomía sep-

tal por vía aórtica reservándose la SVM para aquellos pacientes con menos hipertrofia septal (< 18 mm), miectomía fallida o deterioro estructural de la válvula mitral. Por ello la cirugía estaría indicada en los siguientes casos:

- Grado funcional de la NYHA $\geq III$ con gradiente pico en reposo > 50 mmHg o con gradiente pico > 50 mmHg con provocación farmacológica, tras latido ectópico o tras 5 minutos de ejercicio.
- Insuficiencia mitral por anomalías anatómicas intrínsecas de la válvula.
- Enfermedad coronaria severa revascularizable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirklin JW: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. En: Kirklin JW, Barratt-Boyces BG, editores. *Cardiac Surgery*. Churchill: Livingstone; 1993. pp. 1239-62.
2. Hammond GL y Letsou GU: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. En: Arthur E. Baue. *Glen's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Appleton & Lange; 1996. pp. 1995-2003.
3. Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP y Teare D: Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 1960; 22: 403.
4. Brugada J: Muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 991-6.
5. Kirklin JW y Ellis FH Jr: Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 739.
6. Morrow AG: Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 423-30.
7. Castedo E, Tebar E, Téllez JC, Roda J, Serrano-Fiz S, García Montero C y cols.: Tratamiento quirúrgico de la miocardiopatía hipertrófica obstrucción mediante técnica videoasistida. A propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 684-6.
8. Cooley DA y Garrett JR: Septoplasty for left ventricular outflow obstruction without aortic valve replacement: a new technique. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 445.
9. Cooley DA, Wukasch DC y Leachman RD: Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg* 1976; 17: 380.
10. Herreros J, Fulquet E, Flórez S y Echevarría JR: La cirugía de resección en la miocardiopatía hipertrófica: ¿Una herramienta infraestimada? *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 372-80.
11. Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM y Cosgrove DM: Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 195-208.
12. Schulte HD, Bircks WH, Loesche B, Codehardt EAJ y Schwartzkopff B: Prognosis of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after transaortic miectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 709-17.
13. Robbins RC y Stinson EB: Long-term results of left ventricular myotomy and miectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 586-94.
14. Schönbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM y cols.: Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal miectomy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1207-14.
15. Jeanrenaud X, Coy JJ y Kappenberger L: Effects of dual chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
16. Fananapazir L, Epstein ND y Curiel RV: Long-term results of DDD pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.
17. Betocchi S, Lossi MA y Piscione F: Effects of dual chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on dyastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 498-502.
18. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N y cols.: Pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-56.
19. Linde C, Gadler F, Kappenberger L y Rydén L: Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 903-7.
20. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna RJ, Rakowski H, Josephson ME y Kieval RS: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
21. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK y Tajik AJ: Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 191-6.
22. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows Ch, Ferguson TB y cols.: ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmics devices. Report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (Committee on pacemaker implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175-209.
23. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK y Strick S: Percutaneous transluminal myocardial ablation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: acute results on 3 months follow-up in 25 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 31: 252-8.
24. Diodati JG, Schenke WH, Waclawiw MA, McIntosh CL y Cannon RO: Predictors of exercise benefit after operative relief of left ventricular outflow obstruction by myotomy-myectomy procedure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1617-21.
25. Cannon RO, Dilsizian V y O'Gara PT: Impact of surgical relief of outflow obstruction on thallium perfusion abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1039-45.
26. Cannon RO, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO y Epstein SE: Effect of surgical reduction on left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow and myocardial metabolism in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 766-75.
27. Curtius JM, Stoecker J, Loesche B, Welzlau R y Schultz D: Changes of the degree of hypertrophy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy under medical and surgical treatment. *Cardiology* 1989; 76: 255-73.
28. Massuyama T, Pellesken U, Stinson EB y Popp RL: Improvement in left ventricular dyastolic filling by septal myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3: 196-204.