

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* 72

Suplemento  
*Supplement* 1

Enero-Marzo  
*January-March* 2002

*Artículo:*

Estimulación con marcapasos en  
las miocardiopatías dilatada e hipertrófica:  
¿Se debe estratificar su indicación?

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

## *Estimulación con marcapasos en las miocardiopatías dilatada e hipertrófica: ¿Se debe estratificar su indicación?*

Mauricio López Meneses,\* Sergio Olvera Cruz\*\*

### **Resumen**

En los últimos años han surgido nuevas e inusitadas indicaciones para la estimulación permanente con marcapasos, hay estudios clínicos que han demostrado mejoría clínica en diversas enfermedades. Se han usado tanto en la insuficiencia cardiaca congestiva de la miocardiopatía dilatada como en la obstrucción de la miocardiopatía hipertrófica. En ambos casos existen fundamentos fisiopatológicos para usarlos y experiencia clínica que los avala, no obstante aún siguen siendo controversiales. En la miocardiopatía dilatada y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con retraso en la conducción intraventricular, la despolarización anormal de los ventrículos, condiciona asincronía ventricular. El marcapaso tricameral (biventricular, más estimulación auricular), tiene como objetivo la sincronización ventricular. El estudio MUSTIC, que es un ensayo clínico, controlado, aleatorio, demostró mejoría en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida, con incremento en el tiempo de llenado diastólico. Es necesario esperar los resultados a largo plazo de varios estudios multicéntricos en proceso, para valorar el impacto en la eficacia, seguridad y reducción de la mortalidad. La miocardiopatía hipertrófica obstrutiva (MHO), se puede tratar con diferentes estrategias que incluyen tratamiento farmacológico, marcapaso doble cámara, cirugía y ablación septal transcatéter con alcohol. El marcapaso doble cámara condiciona mejoría clínica y en diferentes variables hemodinámicas en pacientes muy sintomáticos. Sin embargo, los resultados de los estudios multicéntricos aleatorios PIC y M-PATHY, no han demostrado resultados concluyentes en relación con el beneficio a largo plazo. Mas aún la correlación entre la reducción del gradiente intraventricular y la mejoría clínica es controversial. Es probable que la estimulación con marcapaso tenga un efecto placebo impor-

### **Summary**

PACING FOR HYPERTROPHIC AND DILATED CARDIOMYOPATHIES. IS IT NECESSARY TO STRATIFY INDICATIONS?

New indications for permanent cardiac pacing have been developed in recent years, with numerous studies demonstrating improved clinical outcomes in many disorders. These techniques have been used in hypertrophic obstructive cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy, and many physiological bases and clinical studies justify their application. In dilated cardiomyopathy and heart failure with intraventricular conduction delay, abnormal electrical depolarization of the heart results in mechanical asynchrony of the ventricles. Tricameral pacing (atrial-based biventricular) offers an alternative and conditions ventricular synchronization. The MUSTIC study, a controlled, randomized, crossover study, showed promising results, significantly improving exercise tolerance and quality of life, and increasing in diastolic ventricular filling period. Several ongoing randomized, controlled clinical trials should provide more definitive data on safety, efficacy, and decreased mortality. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy has many therapeutic approaches such as, medical treatment, dual chamber pacing, surgery, and transcatheter septal ablation. Dual chamber pacing has been shown to improve symptoms and hemodynamic variables in patients severely symptomatic. However, randomized clinical trials (PIC and M-PATHY) have not shown conclusive evidence regarding the long-term benefit from pacing in these patients. Moreover, relationship between reduction in the intraventricular gradient and improvement of symptoms is controversial; there might be a significant placebo effect. Cardiac pacing is an alternative therapy for selected patients with hy-

\* Médico adjunto séptimo piso.

\*\* Jefe del Servicio de Consulta Externa.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).  
Correo electrónico: maulm@yahoo.com

tante. El uso de marcapasos es una alternativa en esta enfermedad, pero debe hacerse una selección muy cuidadosa de los pacientes que pueden beneficiarse.

**Palabras clave:** Miocardiopatía dilatada. Miocardiopatía hipertrófica. Estimulación con marcapasos. Insuficiencia cardiaca congestiva. Sincronización ventricular.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy. Hypertrophic cardiomyopathy. Permanent pacing. Congestive heart failure. Ventricular synchronization.

**E**n la última década, las indicaciones de la estimulación permanente del corazón se han ampliado de tal forma que se han aplicado en enfermedades diversas que están muy lejos del simple bloqueo AV completo, o de la enfermedad del seno y se han propuesto para mejorar la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) de algunos pacientes con miocardiopatía dilatada, y para reducir el gradiente en el tracto de salida del VI (TSVI) y los síntomas de la miocardiopatía hipertrófica. En efecto, el poder aplicarlo a diversos grupos de pacientes ha estado favorecido por los grandes avances tecnológicos y por el mejor conocimiento de la fisiopatología de las diferentes patologías cardíacas.

El propósito de este artículo es revisar la experiencia clínica y las expectativas futuras en la estimulación con marcapasos en las miocardiopatías dilatada e hipertrófica.

### **Marcapaso permanente en la miocardiopatía dilatada**

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por una disfunción sistólica importante y tiene múltiples causas. Las más comunes son la isquémica, la idiopática y la secundaria a miocarditis.<sup>1</sup> En este apartado nos referiremos a la miocardiopatía dilatada y a la insuficiencia cardíaca congestiva como la misma entidad para fines prácticos.

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es cada vez mayor. Por un lado se dispone en los últimos años de nuevas intervenciones que han incrementado la sobrevida del enfermo (cardioversor automático implantable, revascularización coronaria, y nuevas generaciones de fármacos cada vez más eficaces como los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores beta adrenérgicos); y por otro la mayor esperanza de vida del ser humano. La fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la ICC resultan de la interacción de diversos elementos que dependen de la etiología, las altera-

pertrófica cardiomiopathy, but very careful screening of patients is mandatory.

ciones hemodinámicas y los mecanismos compensadores. Otros componentes que tienen gran relevancia son las arritmias, los trastornos de la conducción auriculo-ventricular e interventricular. Se sabe que las bradiarritmias son una causa común de muerte en pacientes con ICCV; asimismo, hasta un 53% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen retardo en la conducción auriculo-ventricular, que puede deteriorar aún más su estado clínico por los siguientes mecanismos: a) retardo en la despolarización; b) contracción asincrónica de los ventrículos; c) reducción del tiempo de llenado de los ventrículos; d) aumento de la duración de la insuficiencia mitral y tricuspídea. Son múltiples los factores pronósticos implicados en la mortalidad de la ICC, uno de ellos recientemente descrito por Shamim y cols. es el tiempo de duración del QRS mayor de 140 milisegundos (ms). Éste se ha demostrado, aumenta la mortalidad hasta en un 40%.

El beneficio potencial de la estimulación con marcapasos es la corrección de la disincronía ventricular a través de una despolarización eléctrica sincrónica. Hochleitner y cols.<sup>2</sup> fueron los primeros en informar mejoría en los síntomas y en la fracción de expulsión del VI en 16 pacientes con miocardiopatía dilatada grave, tratados con marcapaso doble cámara utilizando un retraso AV de 100 ms. Los pacientes fueron seguidos durante 5 años. La mejoría clínica significativa se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento o hasta la muerte, con una disminución en la clase funcional valorada por la escala de la New York Heart Association (NYHA) y aumento en la fracción de expulsión. Desgraciadamente estudios subsecuentes que también incluyeron grupos pequeños de pacientes no pudieron reproducir los hallazgos de Hochleitner. Gold y cols. en 1996 en un grupo de 12 enfermos con ICC refractaria clase III y IV, utilizaron estimulación VDD con un retraso de 100 ms en comparación con la estimulación VVI a 40 l pm; no

observaron beneficio hemodinámico a pesar de que la gran mayoría tenían bloqueo AV de primer grado.<sup>3</sup>

Los mecanismos potenciales que pueden explicar la falta de mejoría de la estimulación bicameral son: la secuencia de activación anormal en el ápex del ventrículo derecho; el movimiento paradójico del septum interventricular; alteración en la función diástólica e incremento en la concentración sérica de catecolaminas. La estimulación tricameral (biventricular y auricular) ha surgido como una alternativa a la estimulación bicameral. Los primeros estudios de pequeñas series de pacientes demostraron que era superior a la estimulación ventricular derecha o izquierda aislada en la mejoría de clase funcional. La estimulación biventricular tiene las siguientes ventajas: permite la eyeción de los dos ventrículos antes de que ocurra la repolarización del septum; la activación simultánea biventricular con un retraso AV óptimo pre-determinado, resulta en un mayor tiempo de llenado y evita o disminuye la regurgitación mitral diastólica y sistólica.

El primer estudio que lo informó fue el PATCH-CHF (del inglés *Pacing Therapies for Congestive Heart Failure*), que fue un ensayo clínico aleatorio, ciego, cruzado, que incluyó a 27 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, disfunción sistólica severa y QRS ensanchado mayor de 100 mseg. Se implantaron electrodos endocárdicos en la aurícula derecha y VD, así como un electrodo epicárdico en el VI. Demostraron que la estimulación biventricular o del VI aislada incrementaba la presión ventricular izquierda, así como la presión de pulso comparada con la estimulación del VD ( $p < 0.01$ ).

Recientemente se publicó el estudio MUSTIC (del inglés *Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study Investigator*), que es un estudio multicéntrico aleatorio, cruzado en 15 centros de Europa.<sup>4</sup> Se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva principalmente de causa idiopática o isquémica con una fracción de expulsión menor del 35%, un diámetro diástolico del VI mayor de 60 mm en clase funcional III de la NYHA. Su ritmo de base era sinusal con un QRS mayor de 150 ms, que recibían tratamiento médico óptimo. El diseño consistió en un primer periodo de estabilización de la ICC, implantación del marcapasos y 4 semanas después aleatorización para dos modalidades de estimulación: estimulación tricameral o marcapaso inactivo (AAI, sólo como centinela). Cada periodo dura-

ba 12 semanas y al término, cambiaban a la otra modalidad. Las evaluaciones clínicas, consumo directo de oxígeno, caminata durante 6 minutos y cuestionario de calidad de vida (cuestionario de Minnesota) se hicieron al inicio y al final de los dos períodos de cruzamiento. Se incluyeron 67 pacientes, 50 hombres con una edad promedio de 63 años. Sólo 58 pacientes completaron las dos fases; la duración del QRS basal fue de  $174 \pm 20$  mseg y el retraso AV que se consideró óptimo fue de  $108 \pm 43$  mseg.

Los resultados más sobresalientes fueron que en la fase activa la distancia caminada fue 23% mayor ( $375 \pm 83$  vs  $424 \pm 83$  metros)  $p < 0.004$ ; en el cuestionario de Minnesota el puntaje disminuyó un 32% (a menor puntaje mejor calidad de vida) y el consumo máximo de oxígeno se incrementó un 8% ( $p = ns$ ). Asimismo, en la primera fase fue mayor el número de hospitalizaciones con marcapaso inactivo y al final de la fase de cruzamiento el 85% de los pacientes prefirieron la fase de marcapaso activo ( $p < 0.001$ ). Durante todo el periodo del estudio sólo se reportaron 3 muertes, por lo que se consideró un tratamiento seguro. Es un estudio prometedor, con un diseño sólido, el inconveniente es que el seguimiento clínico no fue mayor a 6 meses.

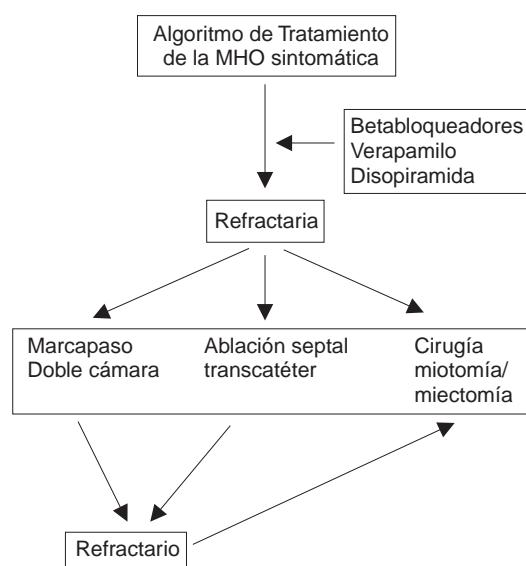
Por otra parte, la estimulación tricameral puede ser útil con terapia asociada a desfibrilación, cuando se usan estos dispositivos en pacientes con QRS prolongado, insuficiencia cardiaca muy sintomática y arritmias ventriculares malignas. Para evaluar estos resultados promisorios varios estudios clínicos están en marcha como el MIRACLE (del inglés *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation*); su subgrupo el estudio MIRACLE-ICD (del inglés *MIRACLE-Implantable Cardiac Desfibrillator*) y el estudio VIGOR *Congestive Heart Failure Trial*. Estos estudios aportaran información más sólida acerca de seguridad, eficacia y el efecto en la sobrevida a largo plazo en esta nueva modalidad terapéutica en pacientes de alto riesgo que están recibiendo tratamiento médico óptimo para la ICC.<sup>5</sup> Con la información que disponemos en la actualidad, los potenciales candidatos para recibir estimulación con marcapaso tricameral están resumidos en la *Tabla I*.

### **Estimulación con marcapasos en la miocardiopatía hipertrófica**

La miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO) en un trastorno hereditario heterogéneo,

**Tabla 1.** Potenciales candidatos para tratamiento con marcapasos en pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca congestiva.

- Insuficiencia cardiaca congestiva clase funcional III/IV según la NYHA
- Insuficiencia cardiaca refractaria a tratamiento médico óptimo
- Fracción de expulsión menor del 35%, diámetro diastólico del VI > 60 mm, en ritmo sinusal
- Prolongación del tiempo de conducción intraventricular (mayor de 120 ms)
- Indicación clase I para estimulación con marcapasos (p. ej. bloqueo AV completo, bloqueo trifascicular)



**Fig. 1.** Algoritmo actual del tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstrutiva.

que tiene una prevalencia mayor de la que antes se pensaba, aproximadamente 1 por cada 500 adultos. Su presentación clínica es variable y los síntomas principales son: disnea, palpitaciones y en algunos casos angina y síncope. En el 25% de los casos hay obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, que se explica por 2 mecanismos: 1. hipertrofia septal y estenosis del tracto de salida del VI con generación de fuerzas de Venturi, provocando movimiento anterior de la mitral (MAS); 2. desplazamiento anterior del aparato valvular mitral.<sup>6</sup>

Los síntomas dependen principalmente del grado de obstrucción al tracto de salida del VI y en el momento actual existen 4 estrategias terapéuticas: el tratamiento farmacológico con betabloqueadores, calcio-antagonistas y disopiramida; el tratamiento quirúrgico (miotomía/mielectomía

septal) que se considera clase I; la ablación septal por alcohol transcatéter; y por último la estimulación con marcapaso bicameral (*Fig. 1*).

Las primeras observaciones con la estimulación con marcapaso, son las informadas en 1967 por Hassentein y Wolter, que demostraron que la estimulación en el ápex del VD reducía el gradiente en el TSVI hasta en un 56%; sin embargo, asociado con importante reducción en la presión aórtica y en la fracción de expulsión. Estos resultados fueron confirmados por Duck y cols., que reportaron cambios hemodinámicos similares en una serie de 21 pacientes. Jeanrenaud y cols. demostraron que en los pacientes con MHO, la estimulación auricular sincronizada con la estimulación apical en el VD reducía el gradiente subaórtico en un 43% sin alterar la presión sistémica o el gasto cardíaco, con mejoría clínica significativa.

Otros potenciales mecanismos además de la reducción del gradiente intraventricular que pueden explicar la mejoría clínica, incluyen la disminución en la insuficiencia mitral; la regresión en la hipertrofia ventricular izquierda; la mejoría en el perfil neurohumoral; disminución del péptido atrial natriurético; y el desplazamiento a la derecha de la curva de presión-volumen ventricular.

La eficacia del marcapaso en la MHO depende de la adecuada posición del electrodo en la punta del ventrículo derecho, así como de la duración óptima del intervalo auriculoventricular. En efecto, el electrodo apical del VD altera la secuencia de activación ventricular preexitando el septum interventricular y ampliando el TSVI. Por otra parte el intervalo AV durante la estimulación con MCP debe ser menor que el intervalo AV nativo asegurando una captura ventricular completa, pero lo suficientemente largo para permitir el vaciamiento auricular y evitando una disminución significativa del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica.

Existen múltiples estudios, que han demostrado en su gran mayoría beneficio con la estimulación con marcapaso. El estudio PIC (del inglés *Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*) incluyó 83 pacientes con MHO en 12 centros europeos, que eran refractarios a tratamiento médico, con gradiente en el TSVI mayor de 30 mmHg y con un consumo miocárdico de oxígeno menor del 85% del esperado. El diseño al igual que en otros estudios con marcapaso fue cruzado con dos modalidades de estimulación:

DDD vs AAI durante 2 períodos de 12 semanas cada uno. Se evaluaron los diámetros parietales por ecocardiograma, la prueba de esfuerzo y el cuestionario de calidad de vida (Minnesota). Se observó que con la estimulación DDD hubo una reducción del 51% en el gradiente del TSVI (23-51%), con mejoría en la clase funcional del 63% (NYHA); sin embargo, no se observó una mejoría global en la tolerancia al ejercicio, excepto en aquellos con limitación funcional severa (caminata por protocolo de Bruce menor de 10 minutos). Llamó la atención que el 28% de los pacientes percibió mejoría subjetiva con la estimulación AAI, lo que puede traducir un efecto placebo significativo.<sup>7</sup>

En el estudio M-PATHY que incluyó a 48 pacientes con características clínicas similares y con un diseño cruzado similar al estudio PIC, reportaron que el gradiente en el TSVI disminuyó un 57% en 40% de los pacientes, sin embargo, sorprendió que en el 43% restante se mantuvo sin cambio y en algunos se incrementó. Asimismo, no hubo cambios en los espesores parietales ni en el consumo miocárdico máximo de oxígeno. Un hallazgo relevante fue que el grupo de mayor beneficio fue en los pacientes mayores de 65 años.<sup>8</sup>

Con la evidencia que contamos actualmente, no hay duda que hay pacientes que tienen una mejoría clínica significativa, pero surge la interro-

gante ¿Porqué no todos los pacientes mejoran? Algunos de los potenciales mecanismos son: acortamiento excesivo del intervalo AV que reduce el llenado diastólico; estenosis fija subvalvular; anomalías primarias de la válvula mitral; y predominio de la disfunción diastólica. Podemos concluir que los beneficios a largo plazo del MCP en la MHO son aún controversiales. La pobre correlación entre la reducción del gradiente del TSVI y la mejoría sintomática implica un importante efecto placebo u otros potenciales mecanismos que aún no conocemos. Por otra parte el uso de marcapasos no ha afectado la mortalidad total en los pacientes con riesgo de muerte súbita arrítmica. Es necesario caracterizar e identificar con mayor precisión el subgrupo de pacientes que puede beneficiarse considerando la gran heterogeneidad de la enfermedad. Con la evidencia clínica actual que disponemos los pacientes que más podrían beneficiarse, son aquellos que son refractarios o intolerantes a tratamiento médico, los de alto riesgo para tratamiento quirúrgico, aquellos que tienen alguna otra indicación de marcapaso y pacientes de edad avanzada con pobre clase funcional.<sup>9</sup>

No debemos perder de vista las otras estrategias de tratamiento, en especial la ablación septal transcatéter con alcohol que hasta el momento ha tenido resultados promisorios.

## Referencias

- PETERS RW, GOLD MR: *Pacing for patients with congestive heart failure and dilated cardiomyopathy*. Cardiol Clin 2000; 18: 55-66.
- HOCHLEITNER M, HORTNAGL H, CHOI-KEUNG NG, HORTNAGL H, GSCHNITZER F, ZECHMANN W: *Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1990; 66: 198-202.
- GOLD MR, FISHER ML, GOTTLIEB SS: *Failure of short atrioventricular delay pacing to improve hemodynamic function in patients with congestive heart failure*. Heart Web 1996; 2: 100-103.
- CAZEAU S, LECLERCO CH, LAVERGNE T, WALKER S, VARMA CH, LINDE C, ET AL: *Effects of Multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. N Engl J Med 2001; 344: 873-80.
- BRYCE M, SPIELMAN S, GREENSPAN A, KOTLER M: *Evolving indications for permanent pacemakers*. Ann Int Med 2001; 134: 1130-1141.
- SORAJJA P, ELLIOTT PM, McKENNA WJ: *Pacing in hypertrophic cardiomyopathy*. Cardiol Clin 2000; 18: 67-79.
- KAPPENBERGER L, LINDE C, DAUBERT C, BRECKER SJ: *Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A randomized crossover study*. Eur Heart J 1997; 18: 1249-1256.
- MARON BJ, NISHIMURA RA, McKENNA WJ, RAKOWSKI H, JOSEPHSON ME, KIERAL RS: *Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug refractory symptomatyc patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, cross-over study (M-PATHY)*. Circulation 1999; 99: 2927-2933.
- O'ROURKE R: *Cardiac pacing: An Alternative Treatment for selected patients with hypertrophic cardiomyopathy and adjunctive therapy for certain patients with dilated cardiomyopathy*. Circulation 1999; 100: 786-788.