

Miocardopatía hipertrófica obstructiva y estimulación secuencial auriculoventricular. Resultados agudos y seguimiento a largo plazo. Siete años de experiencia

Juan C. Tascón, Agustín Albarrán, Felipe Hernández, Manuel Alonso, Javier Andreu, Raúl Coma^a, Jesús Rodríguez^a, Pedro Hernández, María Lázaro y Raúl Gascuña

Servicio de Cardiología y ^aUnidad Coronaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción y objetivos. Existe controversia sobre el tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva severa con estimulación secuencial.

El objetivo de este estudio es valorar los efectos de la estimulación sobre la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, su repercusión en la fisiopatología y el efecto que el cambio en la misma pueda tener en la evolución clínica y la clase funcional de los pacientes sin respuesta al tratamiento médico.

Pacientes y métodos. Estudiamos a 34 pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva en clase funcional III-IV, con edades comprendidas entre 31 y 83 años (media, 64 ± 11), siendo el 62% mayores de 65 años. El protocolo del estudio incluyó Holter, eco-Doppler basal, post-estimulación, a los 6 meses y al finalizar el seguimiento, así como estudio hemodinámico completo con coronariografía basal y con estimulación. El seguimiento fue de 36 ± 20 meses (rango, 6-74). En cuatro pacientes no se obtuvo respuesta. Treinta pacientes recibieron un marcapasos permanente. Se ha realizado estudio de la función sistólica y diastólica hemodinámico angiográfico y con eco-Doppler.

Resultados. La estimulación redujo el gradiente subaórtico de 95 ± 38 a 39 ± 28 mmHg ($p < 0,001$), la presión sistólica de 207 ± 38 a 164 ± 30 mmHg ($p < 0,001$) y la telediastólica del ventrículo izquierdo de 23 ± 7 a 14 ± 5 mmHg ($p < 0,001$), la presión de enclavamiento pulmonar de 19 ± 7 a 14 ± 5 ($p < 0,001$) y la del circuito derecho, así como la fracción de eyección del 79 ± 6 al $71 \pm 6\%$ ($p < 0,001$) y la insuficiencia mitral. Se produjo incremento del llenado rápido inicial del $39 \pm 11\%$ al $52 \pm 10\%$ ($p < 0,001$) y disminución del llenado final del ventrículo izquierdo del $36 \pm 10\%$ al $24 \pm 10\%$ ($p < 0,001$). Se incrementó la velocidad de la onda E de $0,83 \pm 0,3$ a $0,92 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) y la relación E/A de $0,93 \pm 0,4$ a $1,6 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), con reducción de la onda A de $0,93 \pm 0,3$ a $0,66 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), del tiempo de hemipresión de 95 ± 34 a 66 ± 19 ms ($p < 0,001$) y del tiempo de desaceleración del llenado ventricular de 320 ± 90 a 221 ± 57 ($p <$

$0,01$). Todos los pacientes mejoraron en su clase funcional, lo que permitió reducir la medicación. Se produjeron 2 fallecimientos de origen cardiológico.

Conclusiones. La estimulación en pacientes seleccionados es capaz de disminuir el gradiente subaórtico, las presiones de llenado ventricular y capilar pulmonar, y la severidad de la regurgitación mitral, mejorando la función diastólica alterada. Al mejorar la función diastólica y la clase funcional es posible disminuir el tratamiento médico. Es una alternativa válida al tratamiento quirúrgico, con menor morbilidad que la cirugía, particularmente en pacientes de edad avanzada.

Palabras clave: *Miocardiopatía. Marcapasos. Diástole. Cateterismo cardíaco.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1028-1039)

Effects of Dual-Chamber Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Immediate Results and Long Term Follow-Up. A 7-Year Experience

Background. Sequential pacing as a primary treatment for patients with severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy is still under controversy. In this study we sought to evaluate the effects of pacing on left ventricular systolic and diastolic function, its repercussion on pathophysiology and the possible changes in clinical evolution and functional class in patients who didn't respond to medical therapy.

Patients and methods. Thirty-four patients with severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy in functional class III-IV underwent evaluation. The mean age was 64 ± 11 years. Sixty-two per cent were over 65. The study protocol included Holter monitoring, baseline echo-Doppler, during pacing, at 6 months and at the end of follow-up, and a complete catheterization and coronary angiography. Mean follow-up time was 36 ± 20 month (range 6-74). In four patients sequential pacing was ineffective and the protocol had to be discontinued. Thirty patients received a permanent dual-chamber pacemaker and systolic and diastolic function were evaluated by hemodynamic, angiographic and eco-Doppler studies.

Results. Long-term stimulation reduced the subaortic gradient from 95 ± 38 to 39 ± 28 mmHg ($p < 0,001$), left ventricular systolic pressure from 207 ± 38 to 164 ± 30

Correspondencia: Dr. J.C. Tascón Pérez.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.

Recibido el 18 de mayo de 1999.

Aceptado para su publicación el 18 de febrero del 2000.

ABREVIATURAS

MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
 AV: auriculoventricular.
 VI: ventrículo izquierdo.
 GC: gasto cardíaco.
 SAM: movimiento sistólico anterior.

mmHg ($p < 0.001$) and left ventricular end-diastolic pressure from 23 ± 7 to 14 ± 5 mmHg ($p < 0.001$), pulmonary capillary wedge pressure from 19 ± 7 to 14 ± 5 mmHg ($p < 0.001$), ejection fraction from 79 ± 6 to $71 \pm 6\%$ ($p < 0.001$) and mitral insufficiency. Diastolic function improved with an increase in early filling from 39 ± 11 to $52 \pm 10\%$ ($p < 0.001$) and E/A relation from 0.93 ± 0.4 to 1.6 ± 0.8 ($p < 0.001$), and a reduction in late filling from the left ventricle from $36 \pm 10\%$ to $24 \pm 10\%$ ($p < 0.001$). The speed of the E wave increased from 0.83 ± 0.3 to 0.92 ± 0.3 ($p < 0.001$) and we observed a reduction of the A wave from 93 ± 0.3 to 0.66 ± 0.2 ($p < 0.001$), pressure-half time from 95 ± 34 to 66 ± 19 ms ($p < 0.001$) and we observed deceleration time from 320 ± 90 to 221 ± 57 ($p < 0.01$). All patients have improved their functional class, allowing a reduction in pharmacological therapy. Two exits of cardiological origin occurred.

Conclusions. Sequential AV pacing in selected patients with severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy can reduce subaortic gradient, pulmonary capillary wedge, left ventricular filling pressures and the severity of mitral regurgitation, and improve the markedly altered diastolic function. The significant symptomatic improvement allows a reduction in medical treatment. Thus, it represents a viable alternative to open-heart surgery, particularly in elderly patients, with lower morbidity and mortality rates.

Key words. *Cardiomyopathy. Pacing. Diastole. Catheterization.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1028-1039)

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La sintomatología de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MHO) severa ha sido atribuida a la obstrucción o a la insuficiencia mitral y disfunción diastólica que acompaña a esta afección¹⁻³.

Los pacientes severamente sintomáticos han sido tratados con múltiples fármacos²⁻⁵ o con cirugía cuando la respuesta a los mismos era ineficaz⁶⁻¹⁶.

La cirugía es eficaz para el control de la sintomatología a expensas de una morbimortalidad no despreciable, alcanzando una mortalidad del 15% en pacientes mayores de 65 años¹⁰. No obstante, un 30% de los pacientes persisten con síntomas, que son incapacitantes en un 14%^{2,8}. En la actualidad se ha conseguido disminuir de forma significativa la mortalidad quirúrgica,

fundamentalmente en centros especializados, pero aun así persiste en el 2-4% de pacientes menores de 65 años¹²⁻¹⁶. Últimamente se está utilizando con éxito la necrosis septal mediante alcohol, con resultados prometedores pero con una morbimortalidad similar a la quirúrgica, siendo la complicación más frecuente el bloqueo auriculoventricular (AV) completo, que requiere la implantación de un marcapaso permanente¹⁷⁻²².

A partir de 1975, Hassenstein et al²³ introdujeron la estimulación AV como tratamiento de la MHO al observar la disminución del gradiente con la estimulación artificial. En 1978, Duport et al²⁴, en un paciente en fibrilación auricular, demostraron una disminución significativa del gradiente y una mejoría en la clase funcional con estimulación ventricular. Posteriormente, otros autores han demostrado la eficacia de la estimulación secuencial en pacientes en ritmo sinusal, o bien la estimulación ventricular en pacientes en fibrilación auricular²⁵⁻⁴².

Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico, la necrosis septal o la estimulación AV no han demostrado hasta el momento mejoría en la supervivencia de estos pacientes.

Se ha cuestionado si la estimulación AV era o no eficaz como tratamiento de la MHO severa, debiéndose sus resultados a efecto placebo, e incluso si su efecto pudiera ser perjudicial a largo plazo, causando dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (VI) así como disfunción diastólica⁴³⁻⁴⁷.

El objetivo de este estudio es valorar los efectos de la estimulación AV sobre la función sistólica y diastólica del VI, disminución del gradiente e insuficiencia mitral, así como su repercusión en la fisiopatología de la MHO severa, y el efecto que el cambio en la misma pueda tener en la evolución clínica y la clase funcional de los pacientes sin respuesta al tratamiento médico.

PACIENTES Y MÉTODOS

En el período comprendido entre octubre de 1991 y febrero de 1998 hemos estudiado a 34 pacientes con MHO en ritmo sinusal y clase funcional III-IV a pesar de tratamiento médico correcto, con edades comprendidas entre 31 y 83 años (media, 64 ± 11), siendo el 62% mayores de 65 años, 11 varones y 23 mujeres. De cada paciente se obtuvo el consentimiento informado. Seis pacientes tenían historia previa de hipertensión arterial, encontrándose normotensos en el momento de ser incluidos en el estudio. Ocho pacientes tenían antecedentes familiares documentados de MHO.

Se realizó estudio clínico y eco-Doppler, que confirmó el diagnóstico de MHO con obstrucción severa (> 50 mmHg) en todos los pacientes. En el estudio clínico se valoró la clase funcional según la clasificación de la NYHA y la angina según la clasificación canadiense, la presencia de síncope, presíncope, crisis

de disnea paroxística nocturna y la existencia o no de edemas.

Se realizó eco-Doppler basal, a las 24 h del implante del marcapasos definitivo, a los seis meses y al finalizar el seguimiento. Se valoró la velocidad máxima subaórtica, así como la velocidad al 20% de la sístole ventricular, el gradiente pico, gradiente medio, movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (0 a 4) según la clasificación utilizada por Fananapazir et al³⁵, la existencia o no de colapso valvular aórtico, el grosor del septo y la pared posterior, los volúmenes telediastólico y telesistólico y la fracción de eyección del VI. La insuficiencia mitral se valoró de 0 (ausente) a 3 (severa).

En el estudio de la función diastólica se analizaron la velocidad pico de la onda E, la velocidad pico de la onda A, la relación E/A, el tiempo de hemipresión, el tiempo de desaceleración del llenado mitral y el tiempo de relajación isovolumétrica, así como los índices de la función diastólica, valorada por métodos no invasivos⁴⁸⁻⁶⁵. En los pacientes que pasaron a fibrilación auricular no se valoró la relación E/A.

En el Holter de 24 h se analizó la presencia de arritmias supraventriculares, episodios de fibrilación auricular paroxística, bloqueos AV y arritmias ventriculares para descartar este tipo de arritmias como causa de síncope o presíncope, disfunción del marcapasos definitivo o arritmias provocadas por el mismo.

Todos los pacientes recibían tratamiento con beta-bloqueadores o calcioantagonistas, excepto un enfermo que, por intolerancia a ambos fármacos, solamente seguía tratamiento con antiarrítmicos. Una paciente había sido intervenida 3 años antes, practicándose una miomectomía del septo interventricular, y se encontraron en clase funcional III de la NYHA y con gradiente subaórtico mayor de 80 mmHg.

El cateterismo cardíaco derecho e izquierdo con coronariografía se realizó bajo anestesia local y sin interrumpir la medicación. Se utilizó un catéter de Swan-Ganz para la toma de presiones en el circuito derecho y la medición del gasto cardíaco (GC) por termodilución. Se tomaron presiones simultáneas del VI y la aorta con un catéter *pig-tail* de doble luz colocado en el ápex de VI.

La ventriculografía izquierda se filmó en oblicua anterior derecha a 30°, a 25 imágenes por segundo, para valorar los volúmenes por el método de Candela y Dodge⁶⁶. El grado de insuficiencia mitral fue valorado de 0 (ausente) a 3 (severa). La eyección inicial se calculó como el volumen eyeccionado en el 30% inicial del período eyectivo y el porcentaje de eyección inicial como el porcentaje del volumen inicial respecto a la eyección total. El volumen de llenado rápido inicial se calculó al 30% inicial del período diastólico y su porcentaje respecto al volumen de llenado total. Igualmente, el volumen de llenado final se calculó en el 50% final del período diastólico y su porcentaje respecto al llenado diastólico total con objeto de valorar

la contribución auricular al llenado ventricular⁶⁷⁻⁷⁵. Cinco pacientes presentaban constricción sistólica medioventricular.

La coronariografía se efectuó con al menos cuatro proyecciones para la coronaria izquierda y dos para la derecha.

Terminado el estudio basal se efectuó estimulación AV en modo DDO, con un electrodo colocado en la orejuela derecha y otro en el ápex de ventrículo derecho, conectados a un estimulador secuencial externo Medtronic 5375. Se programaron intervalos AV decrecientes desde el 75% del PR basal hasta 50 ms. Se estimó como respuesta satisfactoria la reducción del gradiente en al menos el 30% sin disminución del GC. En dos pacientes con un gradiente basal en el momento del estudio hemodinámico menor de 30 mmHg se efectuó una provocación con infusión continua de isoproterenol. Se consideró intervalo de estimulación óptimo el intervalo AV más largo con el cual se objetivó la máxima reducción del gradiente. Se estimuló con este intervalo durante 5 min para alcanzar la estabilización hemodinámica, midiéndose de nuevo las presiones del circuito derecho e izquierdo y el GC. Se repitió la ventriculografía izquierda bajo estimulación, con el intervalo AV óptimo.

El índice del período eyectivo se calculó según la fórmula de Weissler, para valorar el grado de obstrucción real al tracto de salida del VI^{76,77}.

Las medidas de las variables cuantitativas basales y con estimulación AV fueron comparadas por medio de la prueba de la t de Student para medias dependientes. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. Los valores se expresan como la media \pm DE.

Si la respuesta fue satisfactoria se procedió a la implantación de un marcapasos definitivo en modo DDD, con el intervalo AV óptimo obtenido en el estudio hemodinámico. Cuatro pacientes no respondieron satisfactoriamente a la estimulación AV, bien por persistencia de gradientes severos o por incremento de los mismos, con descenso de la presión aórtica, por lo que se suspendió el protocolo de estudio.

El seguimiento se efectuó con controles periódicos, clínicos, eco-Doppler y Holter. Se analizaron los resultados agudos, los obtenidos a los 6 meses de seguimiento y a la finalización del seguimiento en los 30 pacientes con respuesta favorable a la estimulación AV.

RESULTADOS

El seguimiento fue de 6 a 74 meses (media 36 ± 20 meses) (2 pacientes menos de un año, cuatro de 1-2 años, cuatro de 2-3 años y 20 pacientes más de 3 años).

Resultados hemodinámicos agudos

La estimulación AV redujo de forma inmediata el gradiente subaórtico, la presión sistólica y telediastóli-

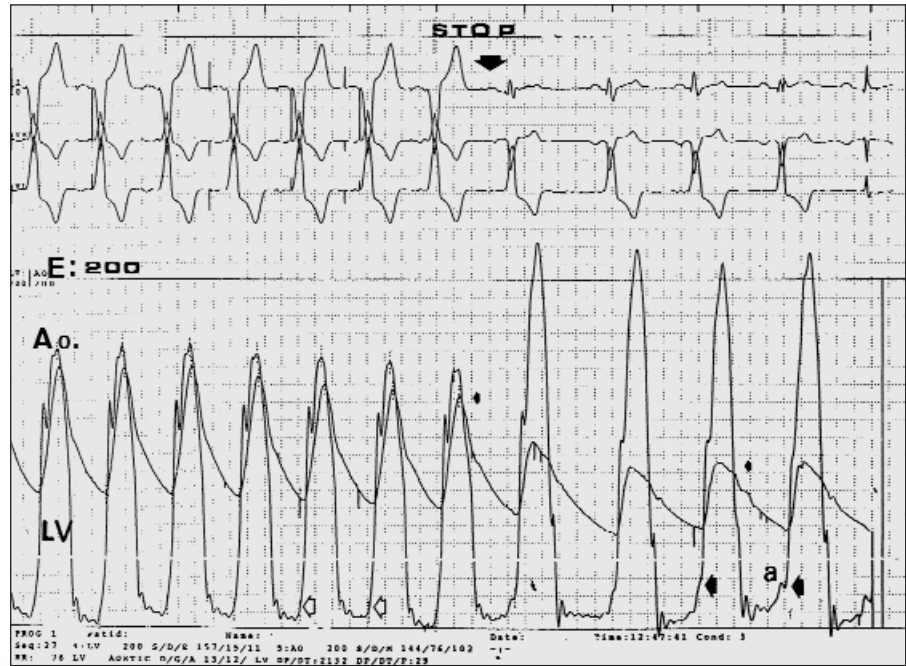


Fig. 1. Reparición del gradiente al interrumpir la estimulación auriculoventricular. E: escala; Ao.: presión aórtica; LV: presión ventricular izquierda; STOP: stop estimulación AV; flechas blancas: presión telediastólica de VI con estimulación; flechas negras: presión telediastólica de VI sin estimulación AV; a: contracción auricular.

TABLA 1. Resultados hemodinámicos agudos (n = 30)

		Basal	Estimulación AV	p
Frecuencia cardíaca	lat/min	68 ± 16	76 ± 15	0,001
Intervalo AV	ms	197 ± 25	128 ± 26	0,001
Índice del período eyectivo	ms	523 ± 26	491 ± 30	0,001
Gradiente pico	mmHg	95 ± 38	39 ± 28	0,001
Presión sistólica VI	mmHg	207 ± 38	164 ± 30	0,001
Presión telediastólica VI	mmHg	23 ± 7	14 ± 5	0,001
Presión sistólica Ao	mmHg	112 ± 20	125 ± 16	0,001
Presión diastólica Ao	mmHg	63 ± 13	70 ± 11	0,01
Gasto cardíaco	lat/min	3,9 ± 1,2	4 ± 1,1	NS
PCP media	mmHg	19 ± 7	14 ± 5	0,001
Presión sistólica pulmonar	mmHg	43 ± 16	34 ± 12	0,001
Presión diastólica pulmonar	mmHg	20 ± 7	15 ± 5	0,001
Presión telediastólica VD	mmHg	8 ± 4	6 ± 4	0,01
Presión aurícula derecha media	mmHg	7 ± 3	5 ± 4	0,05

Ao: aorta; AV: auriculoventricular; n: número de pacientes; NS: no significativo; p: significación estadística; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

ca del VI y el índice del período eyectivo. Simultáneamente se incrementaron las presiones sistólica y diastólica aórtica, desapareciendo en la mayoría de los pacientes la morfología bimodal (fig. 1) sin cambios significativos del GC. En el circuito derecho se objetivó una disminución de las presiones capilar pulmonar media, sistólica y diastólica pulmonar, telediastólica del ventrículo derecho y media de la aurícula derecha (tabla 1).

El intervalo AV óptimo osciló entre 90 y 180 ms (127 ± 26), siendo los intervalos menores de 90 ms menos eficaces. El 50% de los pacientes respondieron

TABLA 2. Resultados angiográficos agudos (n = 30)

Variable	Medida	Basal	Estimulación AV	p
Insuficiencia mitral	Grado			
	0-3	1,53 ± 1,2	0,78 ± 1	0,001
Volumen telediastólico de VI	ml	136 ± 34	132 ± 33	NS
Volumen telesistólico de VI	ml	27 ± 8	36 ± 10	0,001
Volumen de eyección	ml	109 ± 33	95 ± 27	0,001
Fracción de eyección	%	79 ± 6	71 ± 6	0,001
Eyección inicial (30% sístole)	%	49 ± 13	34 ± 14	0,001
Llenado inicial (30% diástole)	%	39 ± 11	52 ± 10	0,001
Llenado final (50% diástole)	%	36 ± 10	24 ± 10	0,001
Volumen de eyección/segundo	CC/S	272 ± 99	258 ± 73	NS
Velocidad de acortamiento circunferencial	ml/s	1,39 ± 0,31	1,28 ± 0,29	0,05

CC/S: circunferencias/segundo; AV: auriculoventricular; grado 0-3: grados de insuficiencia mitral; n: número de pacientes; p: significación estadística; VI: ventrículo izquierdo.

a intervalos AV entre los 110 y 125 ms. En 4 pacientes su intervalo óptimo era de 90 a 100 ms y 6 precisaron de intervalos superiores a 125 ms.

El volumen telediastólico no varió de forma significativa, ni tampoco el volumen de eyección por segundo. El volumen telesistólico se incrementó y la fracción de eyección se redujo, así como el volumen de eyección y la velocidad de acortamiento circunferencial. El volumen y el porcentaje de eyección inicial disminuyeron con la estimulación AV. El llenado rápido inicial se incrementó, disminuyendo el llenado diastólico final (tabla 2).

La insuficiencia mitral se redujo con la estimulación en la mayoría de los pacientes. Destaca la desaparición

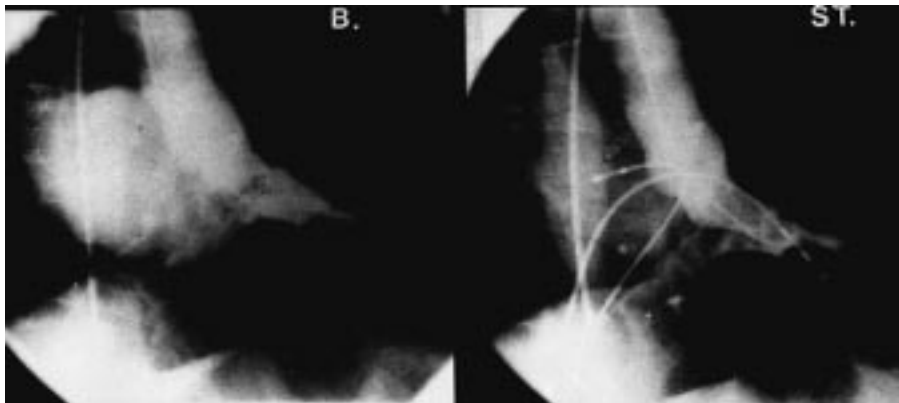


Fig. 2. Ventriculografía izquierda en sístole en oblicua anterior derecha de 30°. B: basal. Demuestra insuficiencia mitral severa; ST: desaparición de la insuficiencia mitral con estimulación AV.

TABLA 3. Comportamiento de la insuficiencia mitral (n = 30)

Grado	Angiografía		Eco-Doppler	
	Basal	Estimulación AV	Basal	Estimulación AV
0	6	14	3	6
I	6	8	10	16
II	9	5	13	7
III	9	3	4	1

Grado: grado de insuficiencia mitral valorado de 0 a III; n: número de pacientes.

de la insuficiencia mitral en 5 de ellos, siendo basalmente en dos de ellos de grado severo y la disminución en otro de grado 3 a 1 (fig. 2). En la mayoría de

los pacientes se redujo en al menos 1 grado. En cinco enfermos no se modificó el grado de insuficiencia mitral con la estimulación en fase aguda. Dos pacientes tenían insuficiencia mitral de grado II y tres de grado III (tabla 3).

La coronariografía fue normal en 28 pacientes. En un caso se apreció una lesión del 50% de la arteria descendente anterior. Otro enfermo presentaba una lesión severa proximal en las arterias circunfleja y coronaria derecha, así como lesiones no significativas en la arteria descendente anterior. En este paciente se efectuó primero dilatación de las arterias circunfleja y coronaria derecha con implantación de *stent* en ambas, con buen resultado inicial, antes de la implantación del marcapasos definitivo. Ambas dilataciones no evidenciaron reestenosis en el control a los 6 meses.

TABLA 4. Resultados del eco-Doppler comparando la situación basal y a lo largo del seguimiento (n = 30)

Medidas		Basal		p basal-		Final del		p basal-final	
		Basal	24 h	24 h	6 meses	6 meses	seguimiento	seguimiento	
Frecuencia cardíaca	lat/min	66 ± 10	67 ± 7	NS	67 ± 7	NS	66 ± 6	NS	
Intervalo PR	ms	197 ± 25	127 ± 26	0,001	128 ± 30	NS	128 ± 30	NS	
Diámetro diastólico	cm	4,4 ± 1	4,6 ± 0,98	NS	4,4 ± 0,8	NS	4,5 ± 0,7	NS	
Diámetro sistólico	cm	2,5 ± 1	2,6 ± 0,9	NS	2,6 ± 0,7	NS	2,4 ± 0,6	NS	
Grosor septo	cm	2,3 ± 0,6	2,2 ± 0,7	NS	1,9 ± 0,3	0,01	1,8 ± 0,3	0,001	
Grosor pared posterior	cm	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,4	NS	1,3 ± 0,3	NS	1,3 ± 0,3	NS	
Fracción eyección	%	77 ± 12	75 ± 14	NS	74 ± 9	NS	77 ± 9	NS	
Velocidad subaórtica	m/s	5,1 ± 1,2	3,2 ± 1,1	0,001	2,7 ± 1	0,001	2,5 ± 0,8	0,001	
Velocidad 20% sístole	m/s	2,7 ± 0,7	1,6 ± 0,4	0,001	1,4 ± 0,4	0,001	1,5 ± 0,4	0,001	
Gradiente pico	mmHg	111 ± 47	48 ± 30	0,001	33 ± 24	0,001	26 ± 19	0,001	
Gradiente medio	mmHg	59 ± 29	25 ± 16	0,001	17 ± 12	0,001	14 ± 10	0,001	
Colapso aórtico	+/-	28	4		2		2		
SAM	0-4	2,8 ± 1	0,9 ± 0,9	0,001	0,8 ± 0,8	0,001	0,65 ± 0,9	0,001	
Insuficiencia mitral	0-3	1,6 ± 0,9	0,9 ± 0,5	0,001	0,88 ± 0,6	0,001	0,78 ± 0,5	0,001	
Velocidad E	ms	0,8 ± 0,3	0,94 ± 0,3	0,01	0,96 ± 0,3	0,001	0,92 ± 0,3	0,001	
Velocidad A	ms	0,93 ± 0,3	0,81 ± 0,24	0,01	0,78 ± 0,3	0,01	0,66 ± 0,2	0,001	
Relación E/A		0,93 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,001	1,4 ± 0,6	0,001	1,6 ± 0,8	0,001	
THP	ms	95 ± 34	86 ± 38	NS	81 ± 29	NS	66 ± 19	0,001	
TD	ms	320 ± 90	284 ± 79	NS	266 ± 83	NS	221 ± 57	0,01	
TRIV	ms	102 ± 28	104 ± 22	NS	103 ± 19	NS	93 ± 22	NS	

Final del seguimiento (6-74 meses); SAM: movimiento sistólico anterior mitral; n: número de pacientes; THP: tiempo de hemipresión; TD: tiempo de deceleración; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Resultados con eco-Doppler agudos y en el seguimiento

Con la estimulación AV se objetivó que la frecuencia cardíaca, el diámetro diastólico, el diámetro sistólico, el grosor de la pared posterior y la fracción de eyección no variaron. El grosor del septo interventricular disminuyó en el seguimiento (tabla 4).

El colapso aórtico desapareció en todos los pacientes excepto en 2, en los cuales se han mantenido gradientes superiores a 60 mmHg.

El movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral disminuye con la estimulación AV, sin cambios significativos posteriores. Un comportamiento similar tuvo la insuficiencia mitral, destacando la desaparición de la misma en 3 casos y la reducción en el resto en al menos un grado, salvo un paciente con insuficiencia de grado severo, en el que no ha variado a lo largo del seguimiento (tabla 3).

La velocidad máxima subaórtica obtenida por Doppler, así como la velocidad al 20% de la sístole ventricular, disminuyeron de forma significativa tras la implantación del marcapasos definitivo. El gradiente pico disminuyó con la estimulación AV y posteriormente se redujo a los 6 meses, sin cambios significativos en el seguimiento (fig. 3).

En el estudio de la función diastólica hemos objetivado un incremento en la velocidad de la onda E y una disminución de la velocidad de la onda A, así como un aumento de la relación E/A y una reducción del tiempo de desaceleración. En el seguimiento se objetivó una mejoría progresiva del tiempo de hemipresión y del tiempo de desaceleración. No se han constatado cambios significativos en el tiempo de relajación isovolumétrica (tabla 4 y fig. 4).

Resultados clínicos

Basalmente 29 pacientes se encontraban en clase funcional III-IV de la NYHA (13 de ellos en insuficiencia cardíaca congestiva) y 19 presentaban angina de grado III-IV de la clasificación canadiense. Ocho habían presentado síncope y 7 presíncope de esfuerzo (tabla 5). Seis pacientes tenían historia previa de fibrilación auricular (FA) y a todos ellos se les había efectuado cardioversión, encontrándose en el momento del estudio en ritmo sinusal.

Ocho pacientes presentaron episodios repetidos de fibrilación auricular (seis tenían historia previa), efectuándose cardioversiones repetidas. Cinco enfermos (17%) no mantuvieron el ritmo sinusal, pasándose el modo de estimulación de DDD a VVI. En dos de ellos se efectuó ablación del nodo A-V y en 3 se consiguió el control de la conducción AV con fármacos. En dos pacientes se llevó a cabo la reprogramación del marcapasos, pasando el nuevo intervalo AV en uno de ellos de 125 a 140 ms y en otro de 120 a 90 ms.

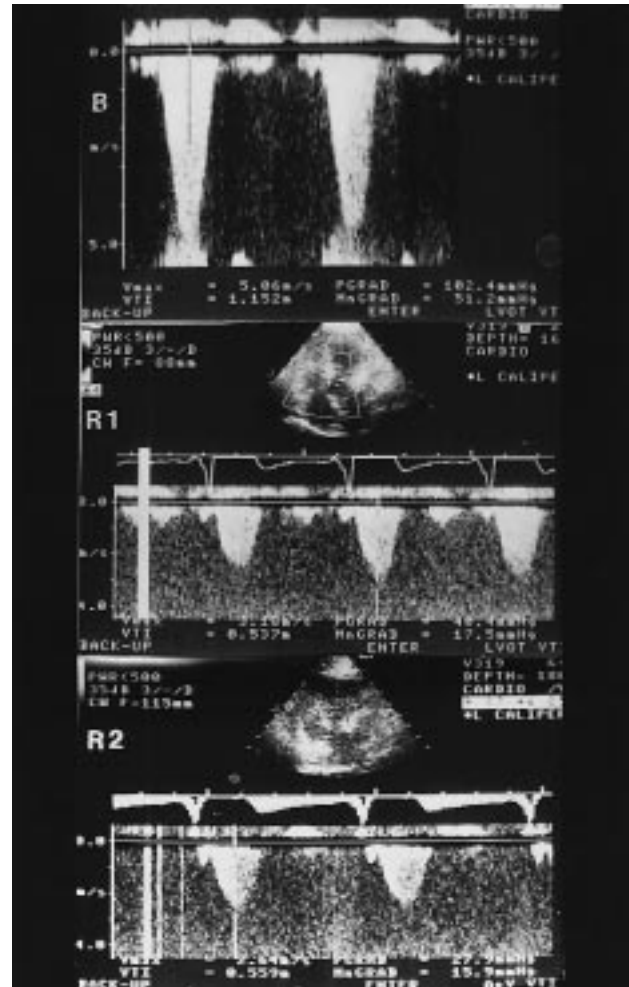


Fig. 3. Gradiente subaórtico valorado por Doppler; B: gradiente basal; R1: gradiente a los 6 meses de seguimiento; R2: gradiente al final del seguimiento.

En todos los pacientes desaparecieron los episodios de síncope, presíncope, crisis de DPN y edemas. La clase funcional mejoró, pasando la mayoría de los pacientes a clase funcional I-II, persistiendo tan sólo cuatro casos en clase funcional III (13%) y uno en clase IV. La angina desapareció en prácticamente todos los pacientes (tabla 5).

La evolución clínica permitió disminuir la medicación en la mayoría de los enfermos. Antes del estudio, 23 pacientes precisaban tratamiento con betabloqueadores a una dosis media de 217 ± 106 mg. Al final del seguimiento, 21 pacientes seguían con betabloqueadores a dosis de 126 ± 71 mg. El tratamiento con diuréticos se pudo suspender en 9 casos. En dos pacientes se suspendió totalmente la medicación, manteniendo el resto tratamiento con verapamilo.

En el Holter de 24 h basal tan sólo 6 pacientes evidenciaban crisis recortadas de taquicardia paroxística supraventricular. En ninguno se apreciaron arritmias ventriculares severas, ni en situación basal ni a lo largo

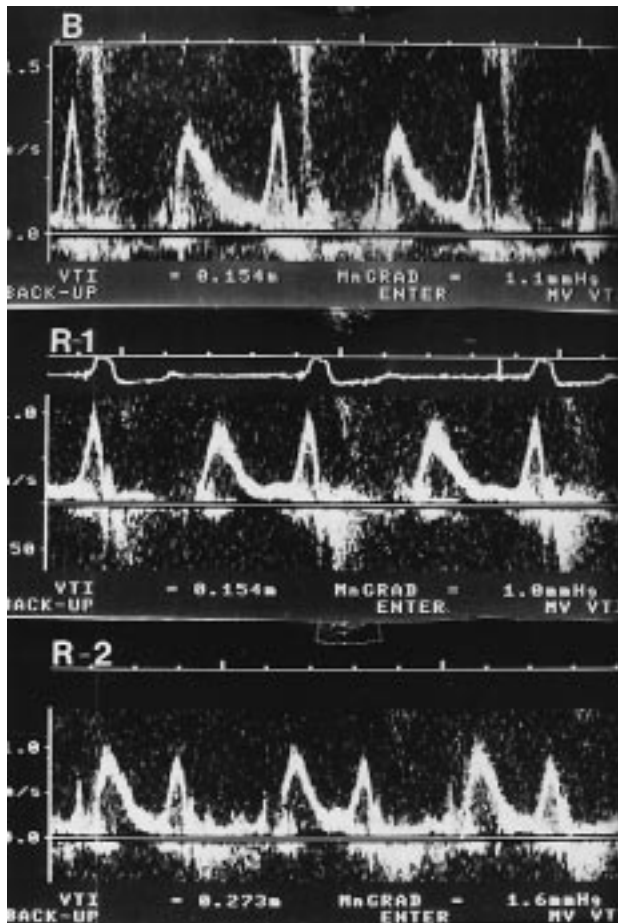


Fig. 4. Llenado mitral. B: basal; R-1: a los 6 meses de seguimiento; R-2: final del seguimiento.

del seguimiento. En repetidos estudios se objetivaron crisis de fibrilación auricular paroxística en un paciente y en dos crisis recortadas de taquicardia paroxística supraventricular. No se detectaron arritmias secundarias al marcapasos.

Se produjeron 4 fallecimientos, uno de ellos por muerte súbita a los 40 meses de seguimiento, otro debido a hematoma retroperitoneal secundario a biopsia renal a los 36 meses, otro a los 43 meses por shock cardiogénico secundario a crisis hipertensiva y entrada en fibrilación auricular y el último por enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa a los 7 meses de la implantación del marcapasos definitivo. Este paciente era el único que persistía en clase funcional IV a los 6 meses del seguimiento y había dejado de presentar episodios de angina. Para la evaluación del seguimiento en estos cuatro pacientes se utilizó el último control ecocardiográfico y clínico realizado.

De los cuatro pacientes que no respondieron a la estimulación AV, uno fue remitido al servicio de cirugía, efectuándose miomectomía septal; dos pacientes, uno en clase funcional III y otro en clase funcional IV, rechazaron la intervención quirúrgica y siguen trata-

TABLA 5. Evolución clínica (n = 30)

	Basal	6 meses	Final seguimiento
Angina	I	8	25
	II	3	3
	III	4	2
	IV	15	0
Disnea	I	1	14
	II	0	11
	III	6	4
	IV	23	1
Síncope	8	0	0
Presíncope	7	0	0
DPN	22	1	0
Edemas	12	3	0

DPN: disnea paroxística nocturna; n: número de pacientes.

miento médico, y una paciente no subsidiaria de tratamiento quirúrgico murió a los 15 días en shock cardiogénico.

DISCUSIÓN

La estimulación AV modifica la fisiopatología de la MHO, variando el gradiente y la insuficiencia mitral y, en consecuencia, la función diastólica de esta entidad, con su consecuente repercusión sobre la sintomatología.

Gradiente y función sistólica

Los trabajos de Maron et al^{2,3,78} y otros autores^{68,79-82} evidencian dos mecanismos fundamentales que generan el gradiente en la MHO. La eyección de más del 50% del volumen total en la primera parte de la sístole ventricular y la succión de la válvula mitral por efecto Venturi. Este mecanismo produce tracción sobre la válvula mitral, generándose el SAM mitral al inicio de la sístole ventricular^{79,80}. El SAM mitral origina una auténtica obstrucción en el tracto de salida del VI y, en consecuencia, una mala aposición mitral, con diferentes grados de insuficiencia de la misma^{81,82}.

Con la estimulación AV hemos objetivado una disminución del volumen eyectado en la sístole inicial (tabla 2). En el eco-Doppler se correlaciona con una disminución de la aceleración en el tracto de salida del VI, con una reducción de la velocidad al 20% del inicio de la eyección, del SAM y de la insuficiencia mitral (tablas 3 y 4), modificando así el mecanismo de obstrucción en la MHO demostrado por Pollick et al^{79,80}. Igualmente, la estimulación AV, al producir acinesia septal, podría incrementar el tracto de salida ventricular. Estos hallazgos, que confirman las hipótesis de otros autores^{28,31,35,36}, disminuyen el efecto Venturi y, en consecuencia, el SAM mitral y la obstrucción al tracto de salida del VI, con disminución del gradiente y del índice del período eyectivo. La reducción de la insu-

ficiencia mitral confirma su carácter funcional en la mayoría de los pacientes con MHO, como previamente han descrito Klues et al^{81,82}. La disminución del SAM y la insuficiencia mitral son significativas en las primeras fases del seguimiento, no modificándose posteriormente a pesar de la progresiva disminución del gradiente y la posible remodelación ventricular (tabla 4).

A lo largo del seguimiento hemos podido comprobar la disminución progresiva del gradiente subaórtico (tabla 4 y fig. 3) y del grosor del septo interventricular, confirmando así los resultados descritos con anterioridad y que pueden ser debidos a la remodelación ventricular, como apuntan Fananapazir et al^{35,42} y Glikson et al⁴⁰. No hemos encontrado una explicación lógica a la disminución del grosor del septo sin una reducción concomitante del grosor de la pared posterior, siendo más lógico que la respuesta hubiera sido la inversa.

El que de forma aguda exista una disminución de la fracción de eyección, y no se confirme en el seguimiento con ecocardiografía, puede deberse a que se trata de técnicas distintas o a la disminución significativa de la medicación inotropa negativa que precisaban estos pacientes.

Por otra parte, se confirman los resultados de Fananapazir et al³⁵ de que la estimulación AV en la MHO no produce deterioro de la función ventricular, objetivando que los diámetros diastólico y sistólico y fracción de eyección del VI no cambian significativamente en el seguimiento, sin que se confirme la posibilidad de que la estimulación a largo plazo produzca dilatación ventricular y deterioro de la función contráctil⁴⁶.

Función diastólica

La función diastólica alterada en la MHO, con disminución del llenado rápido inicial e incremento de la contribución auricular^{2,3,59-65}, mejora con la estimulación AV produciéndose un incremento en el llenado rápido inicial y una disminución de la contribución auricular al llenado total del VI (tabla 2). Esto se acompaña de reducción de la presión telediastólica del VI, así como de una disminución de la presión de enclavamiento pulmonar y del circuito derecho (tabla 1 y fig. 1).

No se producen cambios en la precarga dado que la presión media de aurícula derecha permanece sin cambios, y tampoco en el gasto cardíaco, pues el incremento que encontramos puede deberse al aumento en la frecuencia cardíaca necesario para capturar aurícula y ventrículo (tabla 1).

Los resultados hemodinámicos agudos se correlacionan con los obtenidos por eco-Doppler, comprobándose que la función diastólica del VI mejora de forma significativa con la estimulación AV, tanto en las primeras fases del seguimiento como a lo largo del mismo. El incremento en la velocidad de la onda E y la disminución en la velocidad de la onda A, con aumento de la relación E/A, se correlaciona y confirma

los resultados hemodinámicos agudos, con mejoría del llenado rápido inicial y disminución de la contribución auricular al llenado total del VI (tabla 4 y fig. 4). En el seguimiento se objetiva un mayor incremento de la relación E/A a expensas de la disminución de la onda A, descartando en principio el posible efecto de pseudo-normalización de la función diastólica, ya que el incremento de la velocidad de la onda E y la disminución del THP y TD, con tendencia a normalizarse, no demuestran características del patrón restrictivo descrito por Appleton et al y otros autores^{56,57,64} (tabla 5 y fig. 4). El tiempo de relajación isovolumétrica, aunque tiene tendencia a disminuir en el seguimiento, no cambia de forma significativa. El hecho de que no se modifique significativamente a pesar de la disminución de la insuficiencia mitral podría indicar una mejoría de la relajación ventricular.

La mejoría de la función diastólica se puede justificar por la importante disminución del gradiente que puede, por sí mismo, mejorar la relajación ventricular, al disminuir las cargas sistólicas tardías, como ha sido descrito por Brutsaert et al⁸³. Wigle et al⁸⁴ han demostrado que la relajación ventricular se retrasa en la MHO si existe gradiente subaórtico. Igualmente, se ha demostrado la mejoría del llenado ventricular a largo plazo tras la miectomía ventricular, comportándose en este caso como la estenosis aórtica valvular una vez resuelta la obstrucción con cirugía⁸⁵⁻⁸⁷. La reducción del gradiente, con disminución de las cargas sistólicas, justificaría la mejoría de la relajación, con un incremento del llenado rápido inicial y una disminución de la presión telediastólica del VI y del circuito derecho.

El hecho de que Nisimura et al^{43,44} y Betocchi et al⁴⁵ hayan encontrado un deterioro de la función diastólica y un incremento de las presiones pulmonares con la estimulación AV, creemos que se debe solamente a la selección de pacientes. En nuestra serie, el gradiente pico y la reducción obtenida con la estimulación eran mayores que las obtenidas por estos autores, lo cual puede justificar por sí mismo la diferencia en los resultados obtenidos.

Sintomatología

La mayoría de los pacientes pasaron de clase funcional III-IV de la NYHA a clase funcional I-II. De los 13 pacientes que inicialmente se encontraban en insuficiencia cardíaca congestiva, tres se encuentran en clase funcional III, ocho en II y dos en I, desapareciendo las crisis de DPN y los signos de fracaso derecho. Un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa permaneció en clase funcional IV para disnea, pero desaparecieron los signos de insuficiencia cardíaca y episodios de angina (tabla 5). Dos pacientes permanecieron con gradientes superiores a 60 mmHg. Su mejoría se puede justificar por la reducción del gradiente (basal mayor de 100 mmHg), disminución de la

insuficiencia mitral y mejoría de la función diastólica. En ambos se produjo una reducción significativa de la presión telediastólica de VI en el estudio agudo.

La angina ha desaparecido en prácticamente todos los pacientes, posiblemente por la disminución del consumo de oxígeno del miocardio, al reducirse la presión sistólica y telediastólica ventricular y, en consecuencia, la tensión sobre la pared miocárdica^{3,88,89}. También ha desaparecido el síncope o presíncope, así como la disnea paroxística nocturna y los edemas. La etiología del síncope en la MHO es multifactorial y en él se encuentran implicados varios mecanismos, como las arritmias supraventriculares y ventriculares, los bloqueos auriculoventriculares y la disfunción de los barorreceptores intramiocárdicos^{3,89,90}. Gilligan et al⁹⁰ hacen hincapié en la importancia que pueden tener las altas presiones intraventriculares presentes en esta afección y su relación con la disfunción de los barorreceptores intramiocárdicos. La estimulación AV puede abolir varios de los mecanismos del síncope en la MHO al disminuir la presión intraventricular, corregir los bloqueos auriculoventriculares y estabilizar el ritmo auricular.

A lo largo del seguimiento, sólo se han producido dos ingresos por insuficiencia cardíaca secundaria a entrada en fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. El resto de los pacientes han permanecido estables a pesar de las repetidas entradas en fibrilación auricular de ocho de ellos. En cinco enfermos no se ha podido mantener el ritmo sinusal, efectuándose en dos de ellos ablación del nodo AV. En estos cinco pacientes no se ha producido incremento del gradiente subaórtico, manteniéndose tres de ellos en clase funcional I y dos en clase funcional II.

La estimulación AV ha permitido reducir la medicación en la mayoría de los pacientes. Ha disminuido de forma significativa las necesidades de betabloqueadores, aunque se han mantenido en la mayoría de los pacientes con objeto de optimizar la estimulación AV e impedir la taquicardización.

Se han producido dos fallecimientos de origen cardíaco. Uno por muerte súbita en una paciente que se mantenía en clase funcional I a los 40 meses de seguimiento y otro por shock cardiogénico por crisis hipertensiva y entrada en fibrilación auricular a los 43 meses en un paciente que se mantenía en clase funcional II. Dado el escaso número de pacientes no se pueden extraer conclusiones sobre el efecto de la estimulación AV en la supervivencia en la MHO.

El estudio con Holter pre y postimplantación no puso de manifiesto en ningún paciente episodios de fibrilación auricular mantenida ni arritmias ventriculares sostenidas que permitiesen prever la entrada en fibrilación auricular o el episodio de muerte súbita.

En los pacientes con MHO severa que han respondido a la estimulación AV hemos objetivado que se produce una disminución del gradiente subaórtico, la cual

es progresiva en el seguimiento. Por otra parte, mejoran la función diastólica y la insuficiencia mitral. Esta respuesta sería la causa fundamental de la mejoría clínica obtenida en los pacientes con MHO y estimulación AV, tal como ya ha sido apuntado por otros autores²⁸⁻³⁵. No hemos apreciado diferencias en la respuesta a la estimulación entre los pacientes con morfología característica de MHO y aquellos con constricción sistólica medioventricular.

Creemos que el estudio hemodinámico agudo es de gran utilidad en la identificación de los pacientes que se pueden beneficiar de este tipo de terapéutica. Es cierto que algunos enfermos sin respuesta inicial pueden tener una respuesta tardía, como han descrito Fannapazir et al³⁵, lo que hemos comprobado con la mejoría progresiva de estos pacientes. No obstante, existen otras modalidades terapéuticas que se pueden utilizar con mayor éxito en pacientes sin una clara respuesta al tratamiento con la estimulación secuencial, como la cirugía o la necrosis septal.

Limitaciones del estudio

No se ha realizado una valoración objetiva de la capacidad funcional de los pacientes con ECG de esfuerzo y consumo de O₂ en situación basal y después de la estimulación AV. Esto se debe a la mala clase funcional de los pacientes tratados y a que ocho de los primeros 12 enfermos incluidos en el estudio presentaban insuficiencia cardíaca congestiva y, por tanto, incapacidad manifiesta para la realización de una prueba de esfuerzo. Por otra parte, la mejoría de la clase funcional es evidente y el seguimiento lo suficientemente prolongado como para descartar dentro de lo posible el potencial efecto placebo de la estimulación AV, como se ha apuntado en algunos estudios^{40,43,47}.

CONCLUSIONES

En nuestra serie de pacientes previamente seleccionados, la estimulación AV en la MHO severa es capaz de disminuir el gradiente, la insuficiencia mitral y las presiones de llenado del VI y capilar pulmonar. Por otra parte, mejora la función diastólica severamente alterada en esta afección. Todo esto se sigue de una mejoría evidente en la clase funcional, permitiendo una disminución significativa del tratamiento depresor miocárdico y con diuréticos en estos pacientes.

Es una alternativa válida al tratamiento quirúrgico o la necrosis septal, siempre que se realice una selección previa de los posibles candidatos a esta modalidad terapéutica, con una menor morbimortalidad que la cirugía.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido posible gracias a la inestimable colaboración de las DUE: Inés Álvarez, Antonia Cavadas, Bego-

ña Fernández Elorriaga, Josefina Iglesias, Pilar Reguera y Carmen Villamor, del Servicio de Cardiología, y B. Martínez y M.J. Martínez, de la Unidad Coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964; 29-30 (Supl 4): 3-119.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993; 28: 639-704.
- Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 780-789 y 844-852.
- McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416.
- Pollick C. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy II. Non-invasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1252-1255.
- Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M, Turina J, Jenni R, Turina M et al. Long-term follow-up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 634-642.
- McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 487-494.
- Krajcer Z, Leachman RD, Cooley DA, Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation* 1989; 80 (Supl 1): 57-64.
- Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg* 1976; 17: 380-387.
- Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 97: 666-674.
- Behrs MM, Tajik AJ, Seward JB, Giuliani ER, McGoon DC. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: ten- to 21-year follow-up after partial septal myectomy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1160-1166.
- McCully RB, Nisimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94: 467-471.
- Brunner La Schönbeck MH, Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM et al. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1207-1214.
- Delahaye F, Jegaden O, de Gevigney G, Genoud JL, Perinetti M, Montagna P et al. Postoperative and long-term prognosis of myotomy-myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: influence of associated mitral valve replacement. *Eur Heart J* 1993; 14: 1229-1237.
- Schulte HD, Bircks WS, Loesse B, Godehardt EA, Schwartzkopff B. Prognosis of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after transaortic myectomy. Late results up to twenty-five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 709-717.
- Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994; 90: 1781-1785.
- Torre de la JM, Sánchez N, Riesco F, Ruiz B, Ochoteco A, Zueco J et al. Inducción de infarto septal como alternativa terapéutica en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva: nuevas observaciones a propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 339-342.
- Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK, 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: 252-258.
- Lakkis NM, Nagueh SF, Kleiman NS, Killip D, He ZX, Veraqui MS et al. Echocardiography-guided ethanol septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 17: 1750-1755.
- Kim JJ, Lee CW, Park SW, Hong MK, Lim HY, Song JK et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1220-1223.
- Gietzen FH, Leuner ChJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Hegselmann J, Strunk-Mueller C et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1342-1354.
- Kern MJ, Rajjoub H, Bach R. Hemodynamic rounds series II. Hemodynamic effects of alcohol-induced septal infarction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1999; 47: 221-228.
- Hassenstein P, Storch HH, Schmitz W. Erfahrungen mit der schrittmacher dauerbehandlung bei patienten mit obstruktiver kardiomyopathie. *Thoraxchirurgie* 1975; 23: 496-498.
- Duport G, Valeix B, Lefevre J, Nebunu J-C, Bouteau J-M, Garcia-Duport M et al. Intérêt de la stimulation ventriculaire droite permanente dans la cardiomyopathie obstructive. *Nouv Presse Med* 1978; 32: 2868-2869.
- Gardiner P, Gold RG, Williams DO. Beneficial effects of acute and chronic atrially triggered ventricular pacing (ATVP) in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [resumen]. *Pace* 1983; 6: A38.
- Duck HJ, Hutschenreiter W, Pankau H, Trenckmann H. Vorhoffsynchrone ventrikelstimulation mit verkürzter a.v. Verzögerungszeit als therapieprinzip der hypertrophischen obstruktiven kardiomyopathie. *Z Gesamte Inn Med* 1984; 39: 437-447.
- Erwin J, McWilliams E, Gearty G, Maurer B. Haemodynamic assessment of dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy using radionuclide ventriculography [resumen]. *Br Heart J* 1986; 55: 507.
- McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B, Maurer B. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988; 9: 893-898.
- McDonald K, O'Sullivan JJ, King G, Conroy R, Maurer B. Dual chamber pacing improves ventricular filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy [resumen]. *Eur Heart J* 1989; 10 (Supl): 401.
- Ovadia M, Clyne C, Tripodi D, Fananapazir L. Dual chamber permanent pacing is an alternative to surgery in hypertrophic cardiomyopathy with severe left ventricular outflow obstruction [resumen]. *Circulation* 1990; 82: 333.
- McDonald KM, Maurer B. Permanent pacing as treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 108-110.
- Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-2161.
- Tascón J, Albarrán A, Pérez-Carasa M, Andreu J, Rodríguez J, Coma R et al. Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva refractaria al tratamiento médico con estimulación DDD. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 294-302.

34. Albarrán A, Tascón J, Perez-Carasa M, Lombera F, Andreu J, Alonso M et al. Mejoría de la función diastólica ventricular en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva tratada con estimulación aurículo-ventricular [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl 2): 2742.
35. Fananapazir L, Epstein N, Curiel R, Panza J, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-2742.
36. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-1323.
37. Blanch P, Soto A, Tomos P, Bosch R, Evangelista A, Soler J, Marcapasos VVI en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 455-457.
38. Tascón J, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Lombera F, Escribano P et al. Respuesta hemodinámica inmediata a la estimulación bicameral en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva severa. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 815-822.
39. Tascón J, Albarrán A, Alonso M, Andreu J, Hernández F, Sánchez V et al. Enfoque terapéutico en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva severa con enfermedad coronaria multivascular. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 343-347.
40. Glikson M, Hayes DL, Nishimura RA. Newer clinical applications of pacing. *J Cardiovasc Electrophys* 1997; 8: 1190-1203.
41. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-1256.
42. Fananapazir L, McAreavey D. Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 259-264.
43. Nishimura RA, Trusty RN, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-441.
44. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 421-430.
45. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, Boccalatte M, Pace L, Golino P et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 498-502.
46. Nishimura RA, Danielson GK. Dual chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: has its come? [editorial]. *Br Heart J* 1993; 70: 301-303.
47. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kievit RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-2933.
48. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 2: 426-440.
49. Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russel D, Clark S, Allfie A et al. Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1263-1271.
50. DeMaria AN, Wiisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction: role of transmitral Doppler recordings. *J Am Coll Cardiol* 1987; 5: 1106-1107.
51. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, Bellotti P, Tramarin R, Pozzoli M et al. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1985; 72: 310-316.
52. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-1692.
53. Myreng Y, Smith O. Assessment of left ventricular relaxation by doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant isovolumic relaxation. *Circulation* 1990; 81: 260-266.
54. Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, McKenna WJ, Oakley C. Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 536-540.
55. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic index in subject with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 327-336.
56. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 157-168.
57. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajick AJ. Subject review. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-81.
58. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajick AJ. Subject review. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 181-204.
59. Roudaut R, Gosse Ph, Dallochio M. Étude de la diastole ventriculaire par écho-Doppler cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1988; 81: 1535-1542.
60. Shah PM, Pai RG. Diastolic heart failure. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 783-845.
61. Spirito P, Maron B, Bonow R. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 518-526.
62. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985; 71: 543-550.
63. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733-742.
64. Bryg RJ, Pearson AC, Williams GA, Labovitz AJ. Left ventricular systolic and diastolic flow abnormalities determined by Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 925-931.
65. Friedman BJ, Drinkovic N, Miles H, Shih WJ, Mazzoleni A, DeMaria AN. Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of doppler and gated blood pool scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1348-1354.
66. Candela H, Dodge HT. The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968; 75: 315-334.
67. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis: a cineangiographic and hemodynamic study. *Am Heart J* 1967; 73: 4-16.
68. Sasson Z, Henderson M, Wilansky S, Rakowski H, Wigle ED. Causal relation between the pressure gradient and left ventricular ejection time in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1275-1279.
69. Sugrue DD, McKenna WJ, Dickie S, Myers MJ, Lavender JP, Oakley CM et al. Relation between left ventricular gradient and relative stroke volume ejected in early and late systole in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment with radionuclide cineangiography. *Br Heart J* 1984; 52: 602-609.
70. Bonow RO. Left ventricular ejection dynamics and outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1280-1282.

71. Wilson WS, Criley JM, Ross RS. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis: a cineangiographic and hemodynamic study. *Am Heart J* 1967; 73: 4-16.
72. Adelman A, Mc Loughlin J, Marquis Y, Auger P, Wigle ED. Left ventricular cineangiographic observations in muscular subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969; 24: 689-697.
73. Lardani H, Serrano J, Villamil R. Hemodynamics and coronary angiography in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1978; 41: 476-481.
74. Hammermeister KE, Warbasse JR. The rate of change of left ventricular volume in man. *Circulation* 1974; 49: 739-747.
75. Mancini GBJ, Slutky RA, Norris SL, Bhargava V, Ashburn WL, Higgins CB. Radionuclide analysis of peak filling rate, filling fraction and time to peak filling rate. *Am J Cardiol* 1983; 51: 43-51.
76. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am J Cardiol* 1969; 23: 577-599.
77. Garrard CL, Weissler AM, Dodge HT. The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation* 1970; 42: 455-462.
78. Maron BJ, Gottdiner JS, Arce J, Rosing DR, Wesley YE, Epstein SE. Dynamic subaortic obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Duppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1-8.
79. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* 1984; 69: 43-49.
80. Pollick C, Morgan CD, Gilbert BW, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: The temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and the pressure gradient. *Circulation* 1982, 66: 1087-1094.
81. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1651-1660.
82. Klues HG, Roberts WC, 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: 1188-1197.
83. Brutsaert DL, Rademaker FE, Stanislas U. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190-196.
84. Wigle ED, Chrysohou A, Bigelow W. Results of ventriculomyotomy in muscular subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1963; 11: 572-586.
85. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation* 1984; 69: 855-865.
86. Murakami T, Otto M, Hess OM, Gage JE, Grimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986; 73: 1162-1174.
87. Kennedy JW, Doces J, Stewart DK. Left ventricular function before and following aortic valve replacement. *Circulation* 1977; 56: 944-950.
88. Cannon III RO, McIntosh CL, Schenke WH, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 766-775.
89. O'Gara PT, Desanctis RW, Powel WMJ. Miocardiopatía hipertrófica. En: Eagle KA, Haber E, Desanctis RW, Goral Auste W, editores. *La práctica de la cardiología. Normas del Massachusetts General Hospital* (2.ª ed.). Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1991; 940-965.
90. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Chan WL, Oakley C. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. *Circulation* 1992; 85: 2140-2148.