

Trastornos graves de la conducción cardiaca e implante de marcapasos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Roberto Barriales-Villa^a, Raúl Centurión-Inda^a, Xusto Fernández-Fernández^a, Martín F. Ortiz^a, Luisa Pérez-Álvarez^b, Isabel Rodríguez García^a, Manuel Hermida-Prieto^a y Lorenzo Monserrat^b

^aInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). A Coruña. España.

^bComplejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). A Coruña. España.

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de trastornos graves de la conducción cardiaca en una cohorte de 451 pacientes con miocardiopatía hipertrófica, describiendo las características y la evolución de aquellos que requirieron marcapasos. En 48 pacientes (11%) se implantó un marcapasos: 20 casos por disfunción del nodo sinusal y 28 casos por trastorno de la conducción auriculoventricular. Las bradiarritmias primarias (las no relacionadas con bloqueo auriculoventricular iatrogénico o ablación terapéutica del nodo auriculoventricular) fueron causa de implante en 36 pacientes (8%). En un 18% se detectó un marcapasos en al menos otro miembro de la familia.

En nuestra serie, encontramos una elevada prevalencia de trastornos graves de la conducción cardiaca que determinaron el implante de marcapasos. Los trastornos severos de la conducción en la miocardiopatía hipertrófica tienen también una presentación familiar.

Palabras clave: Miocardiopatía. Hipertrofia. Marcapasos. Bloqueo cardiaco.

Severe Cardiac Conduction Disturbances and Pacemaker Implantation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

The aims of this study were to determine the prevalence of severe cardiac conduction disturbances in a cohort of 451 patients with hypertrophic cardiomyopathy and to describe the characteristics of, and outcomes in, those who required a permanent pacemaker. A pacemaker was implanted in 48 patients (11%): 20 had sinus node dysfunction and 28 had an atrioventricular conduction disturbance. Primary bradyarrhythmia (which was not related to iatrogenic atrioventricular block or therapeutic ablation of the atrioventricular node) was the reason for permanent pacemaker implantation in 36 patients (8%). In 18% of cases, at least one other family member had a permanent pacemaker. In this patient series, a high prevalence of severe cardiac conduction disturbance leading to permanent pacemaker implantation was observed. Severe cardiac conduction disturbance in hypertrophic cardiomyopathy may also have a familial component.

Key words: Cardiomyopathy. Hypertrophy. Pacemakers. Heart block.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La complicación más importante en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la muerte súbita. A pesar de que en la mayoría de los pacientes la causan las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular [FA]), también

puede producirse por trastornos de la conducción cardiaca (TSC)¹. Mientras que existen múltiples estudios sobre la prevalencia, los determinantes y el valor pronóstico de las taquiarritmias (supraventriculares o ventriculares), prácticamente no hay datos sobre la prevalencia y la relevancia de los trastornos graves de la conducción en pacientes con MCH^{2,3}.

Los objetivos de este trabajo son el análisis de la prevalencia de TSC que determinaron el implante de marcapasos (MP) en una amplia cohorte consecutiva de pacientes con MCH y la descripción de las características y la evolución de los pacientes a los que se implantó un MP.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes portadores de MP implantados por bradicardia o TSC sintomá-

Financiación: el Dr. Xusto Fernández-Fernández recibe financiación de la Red de Investigaciones Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto Carlos III de Madrid; el Dr. Martín F. Ortiz recibe financiación de la Fundación Carolina-BBVA. Este estudio ha recibido financiación del proyecto FIS 2005: PI050377, Instituto Carlos III de Madrid.

Correspondencia: Dr. R. Barriales Villa.
Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC). Hospital Marítimo de Oza.
As Xuvias, s/n. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com

Recibido el 17 de marzo de 2009.

Aceptado para su publicación el 6 de agosto de 2009.

ticos en una cohorte de pacientes adultos con MCH controlados desde el año 1995 en una consulta especializada. El diagnóstico de MCH se realizó por la presencia de un ventrículo izquierdo con espesor parietal máximo $\geq 1,5$ cm en ausencia de enfermedad capaz de producir la hipertrofia observada. En pacientes con antecedentes familiares (AF) de MCH, se consideró diagnóstico un grosor $\geq 1,3$ cm y/o las alteraciones electrocardiográficas compatibles con MCH^{4,5}.

El protocolo incluye evaluación clínica al menos anual, árbol familiar, ECG, ecocardiograma, Holter y ergometría. Se extrajo sangre periférica para estudio genético (tras consentimiento informado). Se empleó una plataforma diagnóstica que incluía más de 600 mutaciones relacionadas con MCH descritas hasta el momento. Se realizó criba de enfermedad de Fabry (EF) evaluando en sangre la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A (EAGA). Ante la sospecha de enfermedad de depósito, se realizaron valoraciones clínicas y analíticas de afección de otros órganos.

Las indicaciones de implante de MP se clasificaron en:

1. Disfunción del nodo sinusal (DNS):

- DNS primario: síndrome bradicardia-taquicardia (SBT).
- DNS secundario: bradicardia sinusal secundaria a fármacos (usados para el tratamiento de las taquiarritmias y/o la obstrucción subvalvular aórtica).

2. Trastornos de la conducción auriculoventricular (AV):

- Bloqueo auriculoventricular (BAV) primario: de primer grado; de segundo y tercer grado; FA lenta.
- BAV secundario: por ablación terapéutica con intención de tratar las arritmias supraventriculares; BAV iatrogénico, vinculado a miectomía o ablación septal.

En cuanto a las causas de muerte, fueron catalogadas como cardíacas o no cardíacas según la información documentada en la historia clínica.

RESULTADOS

De un total de 451 pacientes con MCH (el 64% varones; media de edad, 53 años; seguimiento medio, $5,2 \pm 1,3$ años), requirieron implante de MP 48 (11%). Las características se resumen en la tabla 1. Se describieron AF de MCH en 23 pacientes (48%); en 11 (23%) había AF de muerte súbita y en 9 (18%), AF de implante de MP.

TABLA 1. Características de la población con marcapasos

Edad (años)	58 \pm 13
Mujeres	26 (58)
Fibrilación o aleteo auricular	29 (64)
NYHA II	21 (46)
NYHA III	19 (42)
Palpitaciones	32 (71)
Síncope	20 (44)
Gradiente ≥ 30 mmHg	16 (35)
Fracción de acortamiento $\leq 25\%$	5 (11)
Grosor parietal máximo (mm)	21 \pm 5

NYHA: New York Heart Association.

Los datos expresan media \pm desviación estándar o n (%).

Modo de estimulación

El modo de estimulación seleccionado fue DDDR (30), VVIR (16) y AAI (1, cambiado por VVIR a los 8 años). En un paciente con indicación de MP se implantó un desfibrilador (DAI) por prevención primaria debido a los factores de riesgo que presentaba, y en 5 casos en los que se había implantado un MP, éste fue sustituido por un DAI durante el seguimiento por prevención primaria.

Indicaciones de implante de marcapasos (fig. 1)

Las bradiarritmias primarias fueron causa de implante de MP en 36 pacientes (75%), mientras que las causas secundarias a alguna de las terapias aplicadas a estos pacientes se presentaron en 12 casos (25%).

En los pacientes con MP se realizaron 8 procedimientos intervencionistas que conllevan riesgo de BAV completo o lo buscan. Así, se realizaron 4 ablaciones del nodo AV y posterior implantación de MP, por FA rápidas con mala repuesta a tratamiento médico, y 4 implantaciones de MP tras miectomías.

Eventos durante el seguimiento

En un seguimiento medio de 5,9 años se produjeron eventos en 10 pacientes (2 trasplantes y 8 muertes: 3 por insuficiencia cardíaca, 1 por insuficiencia renal, 1 por insuficiencia hepática, 1 por neogástrica y 1 de causa desconocida). La mortalidad total (muerte por todas las causas o trasplante) fue del 3,4% por año.

Estudio genético

Se identificaron mutaciones en 15 pacientes (31%) (tabla 2). En un paciente con actividad baja de la EAGA se encontró una mutación en el gen *GLA* (alfa-galactosidasa A) vinculada con EF. En otro,

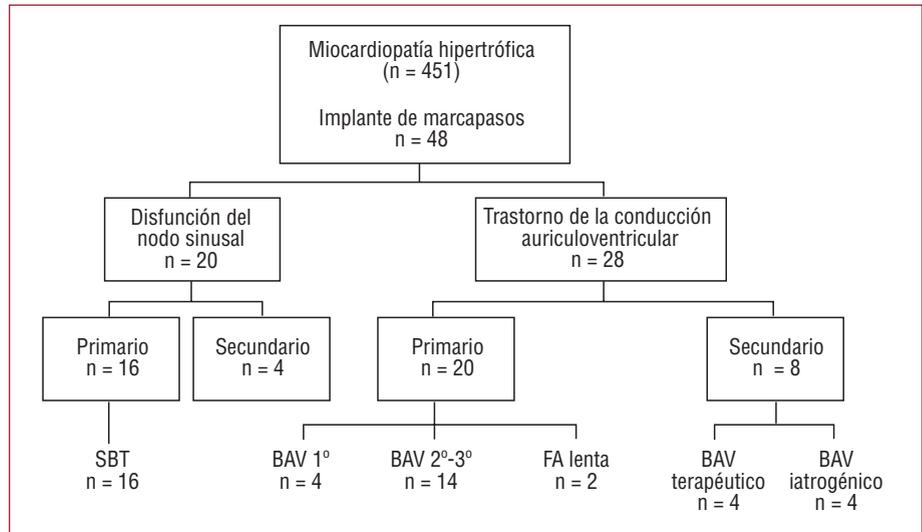


Fig. 1. Indicaciones de implante de marcapasos. BAV: bloqueo auriculoventricular de primero, segundo y tercer grado; FA: fibrilación auricular; SBT: síndrome bradicardia-taquicardia.

con MCH apical, una mutación en el gen *PKP2* (plakofilina-2) vinculada con el desarrollo de displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD). En este caso se buscaron mutaciones vinculadas con el desarrollo de DAVD porque el padre del paciente era portador de una miocardiopatía compatible con ese fenotipo.

DISCUSIÓN

Se ha considerado que los ritmos lentos son complicaciones poco comunes en la MCH y que el BAV es una complicación poco frecuente. No obstante, se han publicado casos aislados en los que la forma de presentación de la MCH fue por TSC⁶⁻⁸, así como alguna serie que describe mutaciones en el gen *PRKAG2* relacionadas con MCH, síndrome de Wolf-Parkinson-White y TSC⁹. En alguno de esos casos se señala la posible agregación familiar de los TSC¹⁰⁻¹⁴.

Sin embargo, en la MCH, pese a ser la miocardiopatía descrita en población general más frecuentemente, no hay estudios sistemáticos publicados sobre TSC e implante de MP. La mayoría de las revisiones publicadas sobre MCH y MP hacen referencia al uso de éstos desde el punto de vista terapéutico (para el tratamiento de la obstrucción subaórtica y de los síntomas asociados con ella) o como tratamiento de las complicaciones producidas por otros procedimientos terapéuticos (como las miectomías o las ablaciones septales)^{1,2}. En nuestra serie hemos encontrado una alta prevalencia de TSC que llevaron a la implantación de MP (11%). Si no consideramos a los pacientes que requirieron MP por DNS secundaria a fármacos o por BAV iatrogénico o por ablación terapéutica del nodo AV, fueron 36 (8%) los pacientes que sufrieron algún

TABLA 2. Mutaciones encontradas en nuestra serie

Gen	Mutaciones
<i>MYBPC3</i>	K504del (g10957-10959delAAG)
<i>MYBPC3</i>	A216T* (g3898G>A)
<i>MYBPC3</i>	E542Q (g11071G>C)
<i>MYBPC3</i>	Q327fs (g7364delG)
<i>MYBPC3</i>	R502Q (g10952G>A)
<i>MYBPC3</i>	K600fs (g12413delA)
<i>MYH7</i>	R870H (g13271G>A)
<i>MYH7</i>	I736T (g12347T>C)
<i>MYH7</i>	G768R (g12707G>A)
<i>MYH7</i>	M388T (g8803T>C)
<i>ACTC</i>	E101K (g2263G>A)
<i>ACTC</i>	E101K (g2263G>A)
<i>ACTC</i>	E101K (g2263G>A)
<i>GLA</i>	L89P (g4050T>C)
<i>PKP2</i>	S329fs (g18954delT)

ACTC: gen que codifica la actina cardiaca (secuencia de referencia [SR]: NC_000015.8 gi51511731; 3-3-2006); *GLA*: gen que codifica la alfa galactosidasa A (SR: NC_000023.9 gi:89161218; 30-8-2006); *MYBPC3*: gen que codifica la proteína C de unión a la miosina cardiaca (SR: U91629.1 gi:2920822; 1-3-1998); *MYH7*: gen que codifica la cadena pesada de la betamiosina cardiaca (SR: X52889.1 gi:29726); *PKP2*: gen que codifica la plakofilina-2 (SR: NC_000012.10 gi:89161190; 3-3-2008).

*Esta variante aparece también en 1 de 248 controles pertenecientes a un grupo de hipertensos mayores de 45 años sin hipertrofia (patogenicidad dudosa). Entre paréntesis, nomenclatura de la mutación según código de nucleótido.

TSC que requirió el implante de MP. Se trata de una población relativamente joven (media, 58 años), sintomática (síncope, 44%) y en su mayor parte con función ventricular conservada (89%).

Si consideramos el grado funcional y la mortalidad cardiovascular, ambos fueron superiores a los declarados por Elliott et al¹⁴ (0,5%) en su cohorte de 956 pacientes con MCH; así, en nuestra serie hay mayor porcentaje en grado funcional III y IV de la New York Heart Association (NYHA) (el 42 frente

al 3% de Elliott) y la mortalidad cardiovascular fue del 2,1% al año, frente al 0,5%. Estas diferencias probablemente se deban a que nuestros pacientes con MCH y MP tienen una media de edad mayor (58 ± 13 años) que la serie de Elliott (42 ± 15 años), pero también a que los TSC puedan ser un marcador de severidad en la MCH.

El 18% de los pacientes de nuestra serie tenían al menos un familiar (de primero o segundo grado) portador de MP. Así, hemos identificado una misma mutación, la E101K en el gen de la actina cardíaca, en 3 casos índice (portadores de MP) de familias que inicialmente se consideró no relacionadas y que posiblemente tengan un origen común. Nuestro estudio muestra la existencia de una agregación familiar de los TSC en la MCH. Nos indica a su vez que estos trastornos pueden formar parte de la expresión fenotípica de la MCH. Las implicaciones clínicas de este hecho son evidentes: en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con MCH, no sólo debemos estar alerta ante la presencia de taquiarritmias (supraventriculares o ventriculares), sino que debemos buscar y esperar que haya TSC o vayan a producirse.

Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo en el que las indicaciones de implantación de MP no han sido establecidas *a priori*, e incluso alguna se ha llevado a cabo en otros centros hospitalarios, con lo que pueden introducirse sesgos en las indicaciones de implantación. De todos modos, se trata de una población sintomática que en gran parte precisó tratamiento con fármacos no cronotrópicos y a la que, debido a la presencia de bradiarritmias/taquiarritmias previas, se implantó MP.

En cuanto al estudio genético, éste no ha sido completo, ya que sólo se han estudiado algunas mutaciones (ya descritas) en los principales genes implicados, por lo que no se ha podido establecer posibles correlaciones genotipo-fenotipo. De esta manera no se ha estudiado el gen *LAMP2* y sólo se han estudiado algunas mutaciones en el gen *PRKAG2*, ambos relacionados con la hipertrofia cardíaca y los TSC.

CONCLUSIONES

En nuestra serie de pacientes con MCH encontramos una elevada incidencia de TSC que determina el implante de MP. En este grupo hay una

agregación familiar evidente (18%). Los TSC parecen formar parte de la expresión fenotípica de la MCH. Se necesitan nuevos estudios que confirmen esta asociación y estudios genotipo-fenotipo que aclaren la vinculación de algunas mutaciones con los TSC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:1881-91.
2. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J*. 1980;43:245-51.
3. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:873-9.
4. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:775-85.
5. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, 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.
6. Tamura M, Harada K, Ito T, Enoki M, Takada G. Abrupt aggravation of atrioventricular block and syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Dis Child*. 1995;73:536-7.
7. Rosen KL, Cameron RW, Bigham PJ, Neish SR. Hypertrophic cardiomyopathy presenting with 3rd-degree atrioventricular block. *Tex Heart Inst J*. 1997;24:372-5.
8. Yes IM, Bayata S, Susam I, Duncal H, Postaci N. Rare association of hypertrophic cardiomyopathy and complete atrioventricular block with prompt disappearance of outflow gradient after DDD pacing. *Europace*. 1999;1:280-2.
9. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:922-30.
10. Albanesi Filho FM, Ginefra P, Castier MB, Da Rocha PJ, De Albuquerque DC. Familial complete atrioventricular block in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 1992;59:209-13.
11. Cicek D, Camsari A, Doven O. Familial hypertrophic cardiomyopathy complicated by complete atrioventricular block. *Acta Cardiol*. 2004;59:71-4.
12. Doven O, Cicek D, Pekdemir H, Camasari A, Parmaksiz T, Gokhan V, et al. Abnormal His-Purkinje system conduction leading to complete atrioventricular block in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J*. 2004;45:347-52.
13. Bahl A, Saikia UN, Talwar KK. Familial conduction system disease associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;125:e44-7.
14. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92:785-91.