



Universidad
de Alcalá

TESIS DOCTORAL

**Estado de la Insuficiencia Mitral
en Europa. Papel diagnóstico del
orificio regurgitante.**

Juan Manuel Monteagudo Ruiz

Director: José Luis Zamorano Gómez

**Programa de Doctorado en
Ciencias de la Salud**

Universidad de Alcalá

Alcalá de Henares, 2020

A mis padres Ana Mari y Luis

A mi hermana Anabel

A mi madrina Encar

Agradecimientos

El camino hacia esta Tesis Doctoral ha sido largo y sinuoso. Su realización hubiera del todo sido imposible sin aquellas personas especiales que me han estimulado, apoyado y acompañado durante esta andadura. Así pues, me gustaría expresar mi agradecimiento más profundo:

A mis padres, por su apoyo incondicional, dedicación y sacrificio, por sus consejos. Su ejemplo me ha enseñado a no rendirme.

A mi hermana y mi madrina, por estar siempre presentes, por su paciencia y por creer en mí.

A mi director, José Luis Zamorano, por su inextinguible capacidad motivadora. Su dirección, experiencia, apoyo y talento para visualizar el futuro han hecho posible este trabajo.

A Marcelo Sanmartín, por haber despertado mi interés por la investigación y el estudio, por su ayuda y su consejo.

A Covadonga Fernández-Golfín, José Luis Moya, José Julio Jiménez Nácher y Alejandra Carbonell, por descubrirme el apasionante mundo de la imagen, por su capacidad docente y su ánimo.

A Manuel Jiménez Mena, Eduardo González, Isabel Rayo, Asunción Camino, Miguel Castillo y Sara Fernández, por su generosidad y por haber sido mis maestros en la práctica clínica.

A Ana y Álvaro, por su compañerismo y por ser como son. No podría haber tenido dos mejores compañeros.

A mis residentes mayores, por haberme ofrecido un modelo a seguir tanto profesional como personalmente. A todo el servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, por haberme enseñado a perseguir la excelencia, sin olvidar el valor humano.

A todos ellos, GRACIAS.

Contenido

1. Resumen	13
Introducción	13
Objetivos	14
Métodos	14
Resultados	15
Conclusiones	16
2. Summary	19
Introduction	19
Aims	20
Methods	20
Results	21
Conclusions	22
3. Introducción	25
Definición y clasificación	25
Epidemiología	28
Etiología	30
Diagnóstico	41
Tratamiento	48
4. Hipótesis	59

5. Objetivos	59
Objetivos primarios	59
Objetivos secundarios	60
6. Métodos	63
Primera fase (Nacional)	63
Población de estudio	63
Centros participantes.....	63
Ecocardiografía	64
Consideraciones éticas.....	65
Recogida de datos.....	65
Variables de estudio	66
Clasificación	70
Segunda fase (Europea)	73
Población de estudio	73
Centros participantes.....	73
Recogida de datos.....	74
Variables de estudio	74
Tercera fase (Seguimiento).....	77
Población de estudio	77
Ecocardiografía	77
Eventos clínicos.....	78

Análisis estadístico	78
7. Resultados.....	81
Primera fase (Nacional)	81
Características basales	81
Insuficiencia mitral significativa.....	81
Insuficiencia aórtica en pacientes con insuficiencia mitral	82
Insuficiencia mitral mixta.....	84
Comparación entre insuficiencia mitral primaria y secundaria	84
Criterios anatómicos para el implante de MitraClip.....	88
Secunda fase (Europea)	94
Características basales	94
Insuficiencia mitral primaria y secundaria	94
Diferencia entre sexos	96
Aplicabilidad de las guías de práctica clínica actuales.....	98
Tercera fase (Seguimiento).....	100
Características basales	100
Eventos clínicos y supervivencia	103
Grado de insuficiencia mitral y pronóstico	105
8. Discusión	109
Impacto de la insuficiencia mitral en la población	109
Etiologías y mecanismos de insuficiencia mitral	111

Valvulopatías asociadas.....	113
Criterios morfológicos para el implante de MitraClip.....	113
Valor pronóstico del orificio regurgitante en la insuficiencia mitral primaria	117
9. Limitaciones	125
10. Conclusiones.....	127
A los objetivos primarios:	127
A los objetivos secundarios:.....	128
11. Bibliografía	131
12. Anexos	143
Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos electrónico de la primera fase en formato Microsoft Excel.....	145
Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos electrónico de la segunda fase en formato Microsoft Access.....	149
Anexo 3. Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F. Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation? J Heart Valve Dis. 2016 Nov;25(6):724-729.....	153
Anexo 4. Monteagudo Ruiz JM, Fernández-Golfín C, Mesa D, González- Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F. Prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in patients with mitral regurgitation. Echocardiography. 2017 Aug;34(8):1122-1129.	161
Anexo 5. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 May 1;19(5):503-507.	171

Anexo 6. Santoro C, Galderisi M, Esposito R, Buonauro A, Monteagudo JM, Sorrentino R et al. Global longitudinal strain is a hallmark of cardiac damage in mitral regurgitation: the Italian arm of the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Cardiovasc Ultrasound*. 2019 Nov 21;17(1):28. 179

Anexo 7. J M Monteagudo Ruiz, A Gonzalez Gomez, R Hinojar Baydes, E Casas Rojo, A Garcia Martin, J L Moya Mur et al, 5942 Clinical outcomes and prognostic implications of effective regurgitant orifice area. Defining severe mitral regurgitation, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0092, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0092> 191

1. Resumen

Introducción

La insuficiencia mitral es una de las valvulopatías más frecuente en los países desarrollados. Considerando el envejecimiento de la población occidental y el hecho de que la frecuencia y gravedad de la insuficiencia mitral aumenta con la edad, podemos esperar que se produzca un incremento de su prevalencia en los próximos años.

Se han descrito múltiples mecanismos como causa de insuficiencia mitral. La clasificación más frecuente distingue entre insuficiencia mitral primaria y secundaria. Sin embargo, existen escasos datos actuales sobre la prevalencia de la insuficiencia mitral y sus mecanismos y etiologías subyacentes.

La insuficiencia mitral primaria se produce cuando existe una lesión en el aparato valvular mitral y su tratamiento pasa por reestablecer la función valvular, mediante cirugía de sustitución o reparación mitral.

La insuficiencia mitral secundaria se produce en válvulas anatómicamente normales y es debida a una afectación del ventrículo izquierdo. Los resultados quirúrgicos son pobres y no existen estrategias óptimas de diagnóstico y tratamiento. Esto hace de la insuficiencia mitral secundaria una de las necesidades no satisfechas más importantes de la cardiología estructural.

El MitraClip es actualmente el procedimiento percutáneo más extendido para el tratamiento de la insuficiencia mitral. Diversos estudios han mostrado su seguridad y sus beneficios en lo que respecta a reducción de la insuficiencia mitral y recuperación de la clase funcional. Sin embargo, el éxito del procedimiento depende directamente de una selección adecuada del paciente. Los pacientes deben cumplir una serie de criterios ecocardiográficos antes de poder considerarlos para el procedimiento. No se ha estudiado la limitación que representan estos criterios anatómicos ni el papel del ecocardiograma transtorácico en la evaluación de los mismos.

Finalmente, a pesar de que la adecuada valoración del grado de insuficiencia mitral previa al procedimiento es fundamental, existe una controversia importante en lo relativo a la definición de insuficiencia mitral secundaria grave, como queda reflejado por las diferencias entre las guías de prácticas clínica europeas y americanas.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son: 1) Determinar la prevalencia de insuficiencia mitral en una extensa cohorte de pacientes consecutivos referidos para una ecocardiografía; 2) determinar la distribución de insuficiencia mitral primaria y secundaria; 3) Analizar con qué frecuencia los pacientes con insuficiencia mitral significativa satisfacen los criterios anatómicos para el implante de MitraClip y 4) determinar el punto de corte óptimo del orificio regurgitante calculado por método PISA que identifica los subgrupos de pacientes con un riesgo incrementado de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca, tanto en insuficiencia mitral primaria como en secundaria.

Métodos

Se han incluido prospectivamente todos los pacientes remitidos para la realización de una ecocardiografía en los hospitales participantes durante el periodo de reclutamiento. Los pacientes con insuficiencia mitral al menos leve fueron seleccionados para su análisis e incluidos en un formulario de registro de casos.

Los estudios ecocardiográficos se realizaron de acuerdo a la práctica habitual de los laboratorios participantes. La valoración de la insuficiencia mitral se efectuó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular y con acuerdo a un protocolo previamente establecido. La insuficiencia mitral se clasificó en primaria, secundaria o mixta y se describió su gravedad y su etiología. El orificio regurgitante se midió empleando el método PISA.

El subgrupo de pacientes con insuficiencia mitral de grado mayor que leve de nuestro centro fue seguido durante tres años. Se excluyó a los pacientes referidos desde otros centros y a los pacientes clínicamente inestables. Se aplicó la regresión

de Cox para estudiar los predictores de un evento combinado de mortalidad e ingresos hospitalarios. También se empleó un análisis de las curvas ROC con el fin de determinar el punto de corte del orificio regurgitante efectivo.

Resultados

Finalmente se incluyeron un total de 63 463 estudios ecocardiográficos realizados en 19 centros europeos. Se describió insuficiencia mitral de cualquier grado en 15 501 pacientes. En 12 192 (78,7%), la insuficiencia mitral fue leve, en 2 397 (15,5%) moderada y en 912 (5,9%) grave. La edad media fue de 70,6 años (DE = 13,8) y el 49,8% de los pacientes fueron mujeres. El 19,8% de los pacientes estaban sintomáticos en el momento del estudio.

Entre los estudios con insuficiencia moderada o grave, hubo 1 806 pacientes (55,1%) con insuficiencia mitral primaria y 1 001 pacientes (30,1%) con insuficiencia mitral secundaria. La presencia de ambos mecanismos fue descrita en el 14,1% de los estudios.

La forma más frecuente de insuficiencia mitral primaria fue la degenerativa (59,8%), seguida de la enfermedad de Barlow (14,4%), la enfermedad reumática (10,1%), la endocarditis (1,6%) y las afectaciones congénitas (1,5%).

En lo que respecta a la insuficiencia mitral secundaria, la etiología más frecuente fue la isquémica (51,4%), con la miocardiopatía dilatada (31,9%) en segundo lugar. Hasta el 70% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria significativa serían elegibles desde el punto de vista de los criterios anatómicos para el implante de MitraClip.

Se realizó seguimiento a tres años de 115 pacientes con insuficiencia mitral primaria y 71 pacientes con insuficiencia mitral secundaria. En la insuficiencia mitral primaria, el punto de corte óptimo de orificio regurgitante para predecir un evento combinado de muerte cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardíaca fue de 45mm² (sensibilidad 85,7%; especificidad 82,2%). Tras ajustar por clase funcional de la NYHA, enfermedad renal crónica y fracción de eyección, un orificio regurgitante

igual o superior a 45mm² estuvo fuertemente relacionado con el evento combinado (HR 5,65, IC 95% 4,34–56,47, p<0.001).

En la insuficiencia mitral secundaria, el punto de corte obtenido fue de 21mm² (sensibilidad 75,0%; especificidad 61,8%) y el hazard ratio ajustado fue de 2,57 (IC 95% 1,03–6,37, p=0,042).

Conclusiones

Se trata del mayor estudio ecocardiográfico hasta la fecha que analiza la prevalencia y distribución etiológica de la insuficiencia mitral en Europa. La insuficiencia mitral significativa podría estar presente hasta en el 5% de los estudios realizados con indicación clínica. La insuficiencia mitral primaria representa el 55% de los estudios. El impacto de la insuficiencia mitral secundaria se ha incrementado respecto a trabajos previos y actualmente representa el 30% de los pacientes con insuficiencia mitral significativa. En el 15% restante de los casos, se describieron ambos mecanismos, aunque el componente predominante en la mayoría de los casos fue el funcional.

Aunque la aplicabilidad del MitraClip está limitada por la morfología valvular, en este trabajo, hasta el 70% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria presentaban una morfología adecuada para el procedimiento.

Un orificio regurgitante de al menos 45mm² en la insuficiencia mitral primaria y de al menos 20mm² en la insuficiencia mitral secundaria está independientemente asociado con un incremento significativo del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

2. Summary

Introduction

In our environment, mitral regurgitation is one of the most frequent heart valve disease. Its prevalence and severity increase with age, and giving the population ageing in developed countries, an increasing prevalence is expected in the following years.

Multiple mechanisms and aetiologies of mitral regurgitation have been described. The most commonly employed classification divides mitral regurgitation in primary and secondary. Aetiologies and mechanisms of mitral regurgitation have not been sufficiently addressed.

The primary forms are caused by a lesion involving the mitral valve apparatus and its treatment is based on restoring valve function with mitral valve replacement or repair surgery.

In secondary mitral regurgitation, the mitral valve apparatus is normal and mitral regurgitation is due to left ventricle dysfunction. Mitral valve surgery outcomes in patients with secondary mitral regurgitation are poor and an optimal diagnostic and therapeutic approach for secondary forms is one of the most significant unmet need in the field of modern cardiology.

MitraClip procedure is the most generally employed percutaneous approach. Several studies have proven its safety and its benefits regarding improvement of functional class and mitral regurgitation reduction. Careful patient selection is crucial for the success of the procedure and precise anatomical criteria have to be fulfilled. Neither the magnitude of the limitation due to these echocardiographic criteria, nor the role of transthoracic echocardiography in their evaluation have been sufficiently studied.

Finally, though a careful pre-procedure evaluation of mitral regurgitation severity is essential, there is significant controversy regarding the definition of severe

mitral regurgitation, as reflected in the differences between European and American guidelines.

Aims

The aims of this study are: 1) To examine the prevalence of mitral regurgitation in an extensive cohort of patients referred for an echocardiographic study; 2) to determine the distribution of primary and secondary forms of mitral regurgitation; 3) to study how often patients with significant mitral regurgitation fulfil the echocardiographic criteria for MitraClip procedure and 4) to determine the optimal cut-off value of orifice regurgitant area that identifies a subgroup of patients with increased risk of hospitalization for heart failure and cardiac death in primary and secondary mitral regurgitation.

Methods

All consecutive patients referred for an echocardiography in the participant centres during the recruitment period were prospectively included. All patients with at least mild mitral regurgitation were selected and included in the case report form.

Mitral regurgitation evaluation was performed following the recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and according to a previously established protocol. Mitral regurgitation was classified as primary, secondary or mitral regurgitation and severity. Mechanisms and aetiologies of mitral regurgitation were reported. Effective regurgitant orifice area was calculated by the proximal isovelocity surface area (PISA) method.

The subgroup of patients with at least mild mitral regurgitation in our centre were followed up for three years. Clinically unstable patients and patients referred from other centres were excluded. Cox regression was employed to study predictors for the combined end-point. To determine the optimal regurgitant orifice area threshold, ROC curve analysis was performed.

Results

A total of 63463 studies from 19 European centres were finally included. Mean age was 70.6 and women represented 49.8% of the sample. At least mild mitral regurgitation was present in 15501 patients. Mild mitral regurgitation was described in 12192 (78.7%) studies. In 2397 patients (15.5%), mitral regurgitation was moderate and in 912 (5.9%) severe. Globally, 19.8% of patients were symptomatic.

In patients with significant (moderate and severe) mitral regurgitation (n = 3309), primary mitral regurgitation was described in 1806 (55.1%) patients while secondary mitral regurgitation was present in 1010 (30.1%) patients. In 14.1% of the studies, the presence of both mechanisms was described.

The most common aetiologies of primary mitral regurgitation were degenerative disease (59.8%), Barlow disease (14.4%), rheumatic disease (10.1%), endocarditis (1.6%), and congenital disease (1.5%).

Regarding secondary mitral regurgitation, ischaemic was the most common aetiology (51.4%), followed by dilated cardiomyopathy (31.9). In our sample, up to 70% of patients with significant secondary mitral regurgitation had a satisfactory mitral valve anatomy for MitraClip.

A total of 115 patients with primary mitral regurgitation and 71 patients with secondary mitral regurgitation were followed up for three years. In primary mitral regurgitation, the optimal cut-off value of regurgitant orifice area for predicting the combined end-point was 45mm² (Sensitivity 85.7%; Specificity 82.2%). After adjusting for ejection fraction, NYHA class and chronic kidney disease, an orifice regurgitant area of at least 45mm² was associated with cardiac death and admissions due to heart failure (HR 15.7, 95% CI 4.3–56.5, p<0.001).

Regarding secondary mitral regurgitation, the optimal threshold value was 21mm² (Sensitivity 75.0%; Specificity 61.8%) and the adjusted HR was 2.6 (95% CI 1.03–6.4, p=0.042).

Conclusions

This is the largest echocardiographic study to study the prevalence and aetiologies behind mitral regurgitation in Europe. Significant mitral regurgitation may be present in up to 5% of the echocardiograms. Primary mitral regurgitation was present in 55% of the studies. The prevalence of secondary mitral regurgitation was higher than in previous studies, representing up to a third of the patients with significant mitral regurgitation. In 15% of patients, the presence of both mechanism was reported, with the functional component being predominant in most cases.

Even though it has been often stated that the MitraClip procedure is limited because precise echocardiographic criteria have to be met, according to our results, up to 70% of patients with significant secondary mitral regurgitation may have a suitable mitral valve morphology for MitraClip.

An orifice regurgitant area of at least 45mm² in primary mitral regurgitation or of at least 21mm² in secondary mitral regurgitation is independently associated with a significantly increased risk of cardiac death and hospitalization for heart failure.

3. Introducción

Definición y clasificación

La **insuficiencia mitral** es una alteración anatómica o funcional del aparato valvular que produce un cierre defectuoso de la válvula mitral, generando, durante la sístole, un reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda.

Existen múltiples clasificaciones de la insuficiencia mitral. La clasificación más utilizada divide la insuficiencia mitral en dos grupos en función de su mecanismo: insuficiencia mitral primaria e insuficiencia mitral secundaria. Esta es la clasificación recomendada por las guías de práctica clínicas europeas y americanas(1–3).

La **insuficiencia mitral primaria** se produce cuando existe una lesión que afecta a uno o varios de los componentes del aparato valvular mitral, como son los velos, el anillo mitral, las cuerdas tendinosas o los músculos papilares. A este grupo también se lo ha denominado insuficiencia mitral **orgánica**.

La **insuficiencia mitral secundaria** se produce cuando existe remodelado del ventrículo izquierdo y disfunción ventricular que impiden el correcto cierre de la válvula mitral. En este grupo, **la propia válvula suele ser morfológicamente normal**. Sin embargo, existe una combinación de alteraciones de la contractilidad segmentaria, dilatación del anillo mitral, desplazamiento de los músculos papilares y reducción de la fuerza de cierre que evita que la válvula mitral coapte adecuadamente. A esta forma de insuficiencia mitral también se la ha denominado **funcional**.

Carpentier propuso otra clasificación según el mecanismo de insuficiencia que continúa siendo ampliamente utilizada puesto que tiene implicación de cara a las diferentes estrategias quirúrgicas(4):

En la insuficiencia mitral **tipo I de Carpentier** el movimiento de los velos es normal. En este caso la insuficiencia se produce por una dilatación del anillo como ocurre en la miocardiopatía dilatada o debido a la perforación de los velos, como ocurre en la endocarditis.

El **tipo II de Carpentier** se caracteriza por un movimiento aumentado de los velos. Pertenece a este grupo la insuficiencia mitral causada por el prolapso mitral o aquella causada por una elongación o rotura de los músculos papilares o las cuerdas tendinosas.

En el **tipo III de Carpentier** el movimiento de los velos está restringido. Posteriormente se ha clasificado en tipo IIIA cuando está restringida la apertura y IIIB cuando está restringido el cierre valvular. El **tipo IIIA** abarca a la enfermedad reumática, aunque también a formas menos frecuentes como el síndrome carcinoide o la afectación secundaria a la radiación. El **tipo IIIB** lo encontramos en la miocardiopatía dilatada o en la cardiopatía isquémica.

Tabla 3.1. Clasificación de Carpentier y mecanismos de insuficiencia mitral

Grupo de Carpentier	Definición	Lesión	Etiología
Tipo I	Movimiento normal de los velos	Dilatación anular Perforación de los velos	Miocardiopatía dilatada Endocarditis
Tipo II	Movimiento aumento de los velos	Elongación o rotura de las cuerdas o los músculos papilares	Enfermedad degenerativa Enfermedad de Barlow Cardiopatía isquémica Endocarditis
Tipo IIIA	Movimiento restringido durante la diástole	Engrosamiento y calcificación del aparato valvular	Enfermedad reumática Síndrome carcinoide Exposición a la radiación
Tipo IIIB	Movimiento restringido	Dilatación del ventrículo izquierdo y	Disfunción ventricular isquémica

durante la
sístole

desplazamiento de los
músculos papilares

Miocardiopatía dilatada

Las guías americanas de práctica clínica (2,3) enfatizan una clasificación de la de la insuficiencia mitral según su presentación, diferenciando entre formas agudas y crónicas. La **insuficiencia mitral aguda** es menos frecuente que las formas crónicas. Se produce por una lesión repentina en algún componente del aparato valvular mitral, incluyendo los velos, las cuerdas o los músculos papilares. La rápida instauración de una sobrecarga de volumen en el lado izquierdo lleva a una situación de congestión pulmonar y bajo gasto que es **potencialmente letal** y requiere una **intervención urgente**.

Epidemiología

La insuficiencia mitral es **una de las enfermedades valvulares más comunes** en los países de nuestro entorno(5,6). Además, su frecuencia y gravedad **aumenta con la edad**(7). Considerando el envejecimiento de la población previsto para las próximas décadas, debemos esperar una mayor prevalencia de insuficiencia mitral, así como un mayor impacto sobre la salud de la población.

El estudio de la epidemiología de esta entidad es realmente complejo. El diagnóstico de la insuficiencia mitral ha estado sometido a constante cambio en las últimas décadas. La llegada de la ecocardiografía trajo consigo un método de diagnóstico sistemático y reproducible que redefinió esta patología. La irrupción del Doppler color y la mejora técnica de los equipos de ultrasonido aumentaron progresivamente la sensibilidad en la detección de la insuficiencia mitral, así como nuestro entendimiento de este proceso patológico.

Durante todo este periodo, fueron apareciendo trabajos que intentaron abordar el problema de la prevalencia de la insuficiencia mitral. Estos trabajos produjeron **resultados enormemente discordantes**, con **prevalencias** que variaron **entre un 10% y un 70%**(8,9). Como se apuntaba anteriormente, la causa de esta importante discordancia es, por una parte, el uso de muestras pequeñas y de orígenes diversos y por otra, una heterogeneidad extrema en el diagnóstico, con diferentes criterios en lo que respecta tanto a su presencia como a su gravedad, así como **tecnologías cambiantes** que conllevan sensibilidades muy variables.

Los estudios de prevalencia de insuficiencia mitral han utilizado fundamentalmente **dos estrategias**: pequeñas series de voluntarios sanos(7,10–12) y **series de pacientes referidos para la realización de una ecocardiografía**(8,13,14). Además, a finales de la década de los noventa y principios del nuevo milenio se publicaron dos **trabajos poblacionales** basados en las cohortes del estudio Framingham y del estudio Strong Heart(15,16).

Singh y colaboradores estudiaron los sujetos de la cohorte del **Framingham Offspring Study** que tenían una ecocardiografía de aceptable calidad técnica entre 1991 y 1995. Se utilizó Doppler color para determinar la presencia de insuficiencia

mitral, tricúspide o aórtica y el cociente entre el área del jet y el área de la aurícula para determinar el grado de insuficiencia mitral. Se incluyeron un total de 2 881 sujetos, el 54% de ellos mujeres, con una edad media de 54 años (DE=10 años). Se detectó insuficiencia mitral al menos trivial en el 87,7% de los varones y en el 91,5% de las mujeres. El 19% de los sujetos presentaron insuficiencia mitral al menos leve y el **1,6% insuficiencia mitral al menos moderada**. Además se encontró que la edad, la hipertensión y el índice de masa corporal eran determinantes clínicos de la insuficiencia mitral.

Jones y colaboradores estudiaron indios americanos de la cohorte del **Strong Heart Study**. Se incluyeron 3 486 participantes, el 62,4% de ellos mujeres, con una edad media de 60 años. Se utilizó Doppler color para clasificar la insuficiencia mitral en cuatro grados según la altura del jet. Encontraron insuficiencia mitral al menos leve en el 21,3% de los pacientes y **al menos moderada en el 2,1%**. Además se encontró que la edad, el sexo femenino, el índice de masa corporal y a función renal estaban independientemente relacionados con la prevalencia de insuficiencia mitral.

Etiología

La etiología de la **insuficiencia mitral primaria** incluye la enfermedad degenerativa, la enfermedad reumática, la endocarditis, los traumatismos, enfermedades congénita y tóxicos.

En la **insuficiencia mitral primaria degenerativa** la degeneración puede afectar a uno o a los dos velos y a una o varias cuerdas tendinosas. El velo mitral está compuesto por tres capas: la atrialis, una fina capa de colágeno y tejido elástico que se continúa con el endocardio auricular; la esponjosa, una capa intermedia de tejido conjuntivo mixomatoso, compuesto fundamentalmente por proteínas y proteoglucanos y la fibrosa, compuesta por colágeno y que constituye el armazón mecánico de la válvula. Desde el punto de vista histológico se produce una proliferación y engrosamiento de la capa esponjosa del velo, con acumulo de proteoglucanos y glucosaminoglucanos y un debilitamiento de la capa fibrosa, lo que resulta en un velo más débil(17). Debido a la expansión del tejido conjuntivo mixomatoso, se habla de degeneración mixoide. La capa atrialis también presenta engrosamiento y su superficie puede mostrar depósito de plaquetas(17). Se ha demostrado la existencia de anomalías estructurales en todos los componentes del tejido conjuntivo, incluyendo(18):

- Fibras de colágeno en espiral y alteración en el patrón de disposición de los haces de colágeno
- Aumento del número y disminución del tamaño de las fibras elásticas, con un cambio de disposición tanto en el componente amorfo como en las microfibras
- Gran acumulación de proteoglucanos.

La insuficiencia mitral degenerativa constituye un grupo heterogéneo. Se incluyen en esta entidad la **enfermedad mixomatosa difusa** de la válvula mitral o **enfermedad de Barlow** que afecta predominantemente a personas jóvenes y se caracteriza por velos francamente redundantes y prolapso. Esta forma también se asocia a **enfermedades del tejido conjuntivo** como el síndrome de Marfan o de Loeys-Dietz. También se incluye la **deficiencia fibroelástica**, más propia de

pacientes de edad avanzada, con una afectación más localizada, afectando predominantemente al velo posterior.

En ambos casos, los cambios histológicos conllevan una mayor debilidad de los velos y las cuerdas tendinosas. Esta debilidad puede dar lugar a **prolapso** de uno o ambos velos mitrales o una rotura del de una cuerda tendinosa que se traduzca en la **eversión** de un velo y con ello a una insuficiencia mitral significativa.

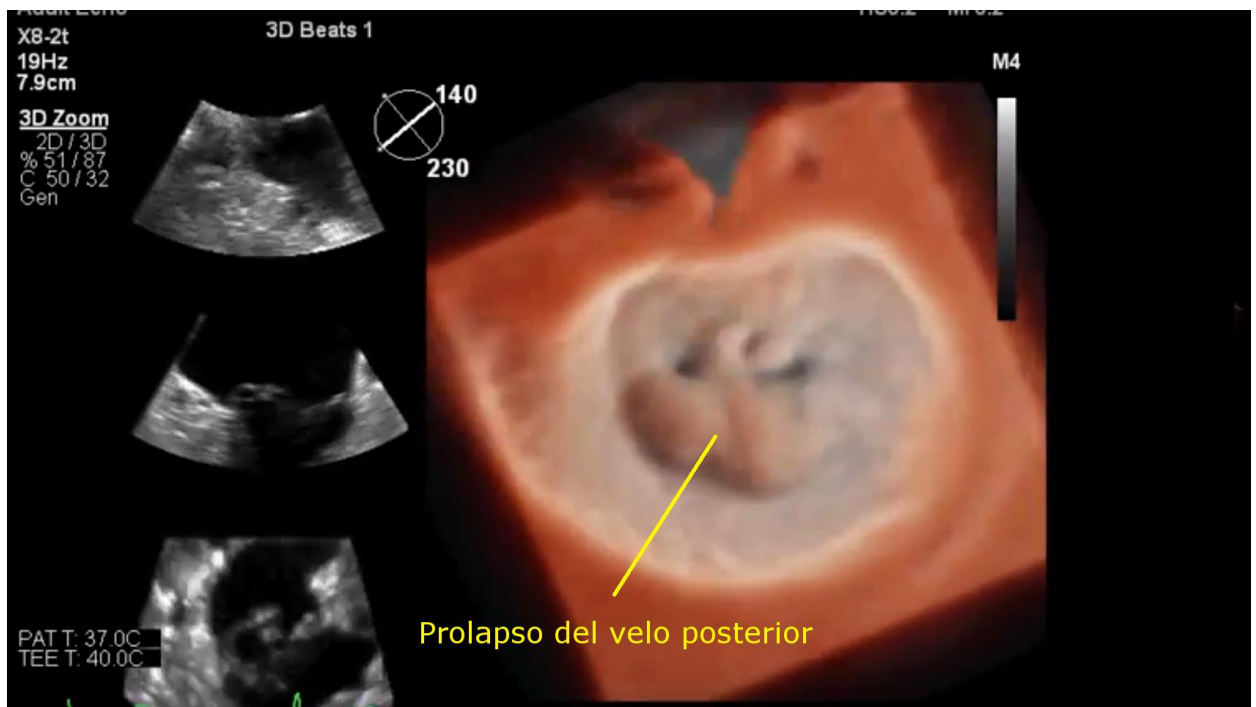


Figura 3.1. Imagen ecocardiográfica 3D que muestra prolapso del velo posterior.

Desde el **punto de vista molecular**, se han descrito numerosos defectos genéticos que dan lugar a degeneración mixomatosa. Se han descrito alteraciones en la regulación del factor de crecimiento transformante beta (**TGF- β**) en pacientes con prolapso valvular mitral(19,20). Estas alteraciones parecen tener un papel fundamental en varias vías de la patogénesis de la enfermedad mitral degenerativa. También se ha descrito el papel del TGF- β en el desarrollo de enfermedad mixomatosa mitral en un modelo de ratón de síndrome de Marfan y la normalización

tras el tratamiento con anticuerpos anti-TGF- β (21). Estos hallazgos tienen interesantes aplicaciones de cara al tratamiento etiológico de esta entidad. El síndrome de Loews-Dietz, un trastorno del tejido conjuntivo también asociado frecuentemente a afectación de la válvula mitral, está causada por una mutación en los genes que codifican subunidades del receptor del TGF- β .

Respecto a la herencia de las formas no sindrómicas, se considera **autosómica dominante con penetrancia variable**. Se han identificado tres loci en los cromosomas 11, 13 y 16(22).

La **enfermedad reumática** continúa siendo una causa importante de insuficiencia mitral, sobre todo en países en vías de desarrollo. Esta enfermedad se produce como consecuencia del daño valvular causado por la **fiebre reumática aguda**, una enfermedad inflamatoria que se presenta unas tres semanas después de una faringitis por estreptococos del grupo A. La fiebre reumática se produce como resultado de una respuesta inmune excesiva en sujetos genéticamente predispuestos. Los antígenos del estreptococo producen la activación del sistema inmune humoral y celular, lo que lleva a la producción de anticuerpos que reaccionan frente a proteínas humanas, causando daño e inflamación (**mimetismo molecular**)(23). La susceptibilidad genética presenta una herencia poligénica, con una penetrancia variable e incompleta(24). El proceso comienza con la unión de los autoanticuerpos a la superficie endotelial, lo que da lugar a la activación del endotelio y lleva a la infiltración de la válvula por parte de los linfocitos T y el inicio de la cascada inflamatoria(25). A nivel local estas células T producen citocinas como interferón γ y factor de necrosis tumoral α e interleucina 10(26). Se ha sugerido un papel especialmente importante de la **interleucina 10** en la modulación inmune y en la progresión y cronificación de la enfermedad reumática(27). La inflamación da lugar a neoangiogénesis, reparación por fibrosis y calcificación.

Aproximadamente **la mitad de los pacientes** que padecen fiebre reumática **desarrollan afectación cardíaca**, sobre todo del endocardio valvular(28). La mayoría de estos pacientes cursan de manera asintomática, pero algunos de ellos presentan una **valvulitis aguda** con insuficiencia grave que requiere un tratamiento

precoz. La forma más frecuente es la **insuficiencia mitral** que se produce por **prolapso del velo mitral anterior, dilatación del anillo y elongación de las cuerdas tendinosas**(29).

Más del 70% de los pacientes que padecieron fiebre reumática en su infancia **podrían desarrollar enfermedad valvular reumática crónica**, que podría ser grave en el 16% de los casos(30). La enfermedad reumática **afecta predominantemente a la válvula mitral**, aunque también pueden verse afectadas las válvulas aórtica y tricúspide. En las formas crónicas, la insuficiencia mitral se suele asociar a estenosis mitral.

La **endocarditis infecciosa** es una etiología menos frecuente de insuficiencia mitral pero que causa **importante morbimortalidad**. Se define como una infección del endocardio cardiaco, en particular, de las válvulas cardiacas. El endocardio es un tejido resistente a la infección, por lo que es necesaria la confluencia de cuatro eventos para iniciar la endocarditis(31):

- **Daño del endotelio** que expone el tejido subyacente, lo que activa la **agregación plaquetaria**, dando lugar a agregados de plaquetas y fibrina que forman vegetaciones tromboticas no bacterianas. Esta lesión puede ser debida al flujo de la sangre, a un jet de regurgitación, a un dispositivo intracardiaco o a una patología predisponente, como una lesión valvular previa.
- Paso del microorganismo de la circulación periférica a la circulación general. El mecanismo más frecuente por el que las bacterias llegan al endocardio valvular es una **bacteriemia transitoria**, que ocurre con **actividades cotidianas** como cepillarse los dientes o masticar(32).
- **Adherencia del microorganismo** a la vegetación y depósito de plaquetas y fibrina que cubren al microorganismo. Los microorganismos que tienen más facilidad para adherirse al endotelio son las **bacterias Gram negativas y los enterococos**, lo que explica que sean los patógenos predominantes en este cuadro.

- Multiplicación del microorganismo en la vegetación.

La proliferación del microorganismo en la válvula puede dar lugar a **alteración en la estructura valvular y rotura de cuerdas** que son los mecanismos por los que se produce la **insuficiencia mitral**. En este caso, la insuficiencia mitral suele ser de mayor gravedad y de instauración más aguda.

Las **malformaciones congénitas** de la válvula mitral también son una causa poco frecuente de insuficiencia mitral. Se ha descrito dilatación congénita del anillo mitral, anomalías de las cuerdas y de los músculos papilares y de los velos. Lo más frecuente es la aparición de una **hendidura en el velo anterior mitral** que condiciona una insuficiencia mitral significativa. La hendidura puede aparecer de manera aislada, asociarse a otras cardiopatías congénitas o aparecer en el contexto de defectos del canal auriculoventricular. Los **defectos del canal auriculoventricular** son un grupo de cardiopatías congénitas que involucran al septo interauricular, al septo interventricular y a las válvulas auriculoventriculares:

- Se habla de un **defecto completo** del canal auriculoventricular cuando hay una ausencia total de fusión de los cojines endocárdicos lo que resulta en una comunicación interauricular, una comunicación interventricular y una válvula auriculoventricular única. El tratamiento ideal es realizar una reparación completa antes del sexto mes de vida. La insuficiencia mitral es una complicación frecuente tras estas intervenciones.

- Se habla de un **defecto parcial** cuando se produce una fusión incompleta de los cojinetes endocárdicos que origina una comunicación interauricular y una hendidura en el velo anterior de la válvula mitral. Los pacientes con insuficiencia mitral significativa son sometidos a una reparación de la válvula mitral con cierre de la hendidura.

Existe una importante asociación entre los defectos del canal auriculoventricular y el síndrome de Down.

Se ha descrito **insuficiencia mitral primaria de origen tóxico**, como consecuencia del consumo de ciertos fármacos y tóxicos:

- Se ha descrito asociación entre enfermedades valvulares, incluida la insuficiencia mitral y el tratamiento con dexfenfluramina y fenfluramina, fármacos supresores del apetito, actualmente retirados del mercado(33).
- La cabergolina y la pergolida, agonistas de la dopamina que son derivados ergóticos, se han relacionado con un incremento del riesgo de desarrollar insuficiencias valvulares(34).

La serotonina, con su capacidad para estimular fibroblastos, parece formar parte del proceso patogénico y es el lazo común entre ambos grupos de fármacos y otros tóxicos bajo sospecha como el 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "éxtasis")(35).

Tabla 3.2. Mecanismos y etiologías de la insuficiencia mitral

Mecanismo	Etiologías	Mecanismo	Etiologías
Insuficiencia mitral primaria	Enfermedad degenerativa	Insuficiencia mitral secundaria	Cardiopatía isquémica
	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Barlow • Deficiencia fibroelástica • Enfermedades del tejido conjuntivo 		<ul style="list-style-type: none"> • Rotura de músculo papilar • Retracción del músculo papilar • Remodelado ventricular izquierdo
	Enfermedad reumática		Miocardiopatía dilatada
	Endocarditis		Miocardiopatía hipertrófica
	Malformaciones congénitas		Amiloidosis cardiaca
<ul style="list-style-type: none"> • Hendidura en velo mitral anterior • Defectos del canal auriculoventricular 	Disincronía ventricular		
Toxicidad			
<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos supresores del apetito • Agonistas de la dopamina • Serotonina 			

En lo que respecta a la etiología, podemos clasificar la **insuficiencia mitral secundaria** en isquémica y no isquémica.

La **cardiopatía isquémica** puede dar lugar a insuficiencia mitral secundaria mediante diversos mecanismos. Por una parte, en el contexto de un **infarto agudo de miocardio**, se puede producir la **rotura de un músculo papilar**. Esto es más frecuente con la oclusión de la arteria coronaria derecha o la circunfleja, con

afectación del **músculo papilar posteromedial**. La rotura de la cabeza del músculo provoca una insuficiencia mitral grave y aguda, con importantes consecuencias hemodinámicas, mientras que la rotura del cuerpo del papilar provoca una insuficiencia mitral masiva que suele ser fatal. El músculo papilar anteromedial recibe doble irrigación, de la arteria descendente anterior y de la circunfleja, por lo que es rara su afectación. También en el contexto de isquemia aguda, las alteraciones de la contractilidad segmentaria pueden provocar tracción sobre el músculo papilar posteromedial, con una restricción del movimiento y un pseudoprolapso del velo anterior como mecanismo de insuficiencia mitral.

Sin embargo, lo más frecuente es la existencia de una **insuficiencia mitral secundaria crónica** como **secuela de un infarto agudo de miocardio**. Tras un infarto inferior, las alteraciones segmentarias en la cara inferior pueden producir insuficiencia mitral a pesar de una función sistólica globalmente preservada. Tras un infarto anterior, es la dilatación y remodelado del ventrículo izquierdo el mecanismo responsable de la insuficiencia mitral. El remodelado del ventrículo izquierdo causa una alteración en la alineación de los músculos papilares, que provoca una tracción de los velos y restricción de su movimiento. Es esta restricción en el movimiento la responsable de la insuficiencia mitral.

La insuficiencia mitral secundaria es una enfermedad del ventrículo y, por tanto, diversas entidades que afectan al ventrículo más allá de la cardiopatía isquémica, pueden producir insuficiencia mitral secundaria. Entre ellas destaca la **miocardiopatía dilatada**. En estos pacientes existe **dilatación del anillo mitral** y **alteración de la geometría de los músculos papilares**. Se trata de ventrículos más esféricos en los que la arquitectura de los músculos papilares provoca que las **cuerdas tendinosas** estén **tensas** y los **velos retraídos**, de manera que la línea de coaptación se encuentra por debajo del plano valvular mitral, hacia la cavidad ventricular. Esta disposición se traduce en una **menor superficie de coaptación** y un **movimiento** de cierre en sístole **restringido**, lo que origina la insuficiencia mitral(36).

En la **miocardiopatía hipertrófica** obstructiva se produce un **movimiento sistólico anterior de la válvula mitral**. Este desplazamiento del velo anterior mitral colabora por una parte a la obstrucción dinámica del tracto de salida y **produce** por

otra **insuficiencia mitral**. Clásicamente, se ha explicado este movimiento de la válvula mitral por el **efecto Venturi** que se produce debido a la aceleración del flujo en el tracto de salida durante la sístole, causado por la prominencia del septo hipertrófico sobre el tracto de salida. Sin embargo, se ha reportado que el movimiento podría empezar antes de la eyección, por lo que no podría ser explicado por el efecto Venturi. Se ha descrito una **alteración de la arquitectura ventricular**, con desplazamiento anteromedial de los músculos papilares, y elongación y desplazamiento hacia anterior de los velos mitrales, lo que alteraría la distribución en la tensión de las cuerdas tendinosas, orientando el movimiento hacia el tracto de salida(37).

La **amiloidosis cardiaca** se asocia con frecuencia a dilatación auricular importante, con la consecuente dilatación anular como mecanismo de insuficiencia mitral. En este mismo sentido, se ha propuesto la dilatación auricular y del anillo mitral en relación con la **fibrilación auricular** como causa de insuficiencia mitral secundaria, así como su mejoría con el mantenimiento del ritmo sinusal(38).

La **disincronía ventricular** también está relacionada con insuficiencia mitral secundaria. Prueba de ello es que se ha descrito una mayor incidencia de insuficiencia mitral en pacientes con **estimulación ventricular por marcapasos con electrodos colocados en ápex de ventrículo derecho** respecto a electrodos colocados en el tracto de salida del ventrículo derecho(39), así como una mejoría del grado de insuficiencia mitral en pacientes sometidos a terapia de resincronización cardiaca(40).

La prevalencia de los mecanismos y etiologías subyacentes a la insuficiencia mitral es un territorio aún poco explorado. No existen estudios poblacionales que analicen globalmente la etiología de la insuficiencia mitral.

En la década de los 70 y 80 se publicaron los primeros estudios que abordaban la **prevalencia del prolapso valvular mitral con ecocardiografía**. Debido a la diversidad en los métodos diagnósticos y en las poblaciones de estudio, se encontraron prevalencias que **variaban entre el 5 y el 35%**(41–43).

Freed y colaboradores(44) estudiaron a los participantes de la cohorte del **Framingham Offspring Study**. Analizaron 3 491 sujetos con ecocardiograma. Se diagnosticó prolapso mitral cuando se detectó un desplazamiento de los velos mitrales respecto al plano valvular durante la sístole superior a 2mm y un grosor mayor a 5mm, medido en el plano paraesternal o apical. Se consideró un prolapso no clásico, si el desplazamiento fue superior a 2mm pero el grosor del velo fue menor de 5mm. También se determinó el grado de insuficiencia mitral en función del cociente entre el área del jet de regurgitación y el área de la aurícula izquierda. El estudio concluyó que el **1,3% de la población** de estudio **presentaba un prolapso mitral clásico y el 1,1% un prolapso no clásico**. Además, se determinó que los participantes con prolapso mitral tenían mayor grado de insuficiencia mitral, pero que en promedio ésta fue trivial o leve.

En la década de los 80 y 90 se publicaron diversos estudios histológicos de válvulas mitrales extirpadas quirúrgicamente(45–48). Estos estudios concluyeron que **la causa más frecuente de reemplazo valvular fue degenerativa**, con una prevalencia de entre el 45-60%, **seguida de enfermedad reumática** (12-40%), patología isquémica (3-13%) y endocarditis (10-12%).

El Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease(5) se llevó a cabo entre abril y junio de 2001 en 92 centros de 25 países. Incluyó prospectivamente un total de 5 001 pacientes con enfermedades valvulares moderadas a severas. La insuficiencia mitral fue la segunda valvulopatía en frecuencia, tras la estenosis aórtica y representó un 31,5% de los pacientes. La etiología más frecuente fue degenerativa (61,3%), seguida de enfermedad reumática (14,2%), cardiopatía isquémica (7,3%), cardiopatía congénita (4,8%), y endocarditis (3,5%).

Marchena y colaboradores se propusieron determinar la prevalencia de los diferentes mecanismos de insuficiencia mitral acorde a la clasificación de Carpentier(49). Utilizando los datos de una búsqueda bibliográfica en Medline de

prevalencias y etiologías de insuficiencia mitral, concluyeron que la insuficiencia mitral tipo I de Carpentier estaba presente en 20 de cada millón de personas en la población adulta de Estados Unidos. Por otra parte hallaron una prevalencia de 15 000 por millón para el tipo II de Carpentier, 10 520 por millón para el tipo IIIa y de hasta 25 250 por millón para el **tipo IIIb, el más frecuente**.

Más recientemente, Toledano y colaboradores(50), estudiaron una cohorte de 276 pacientes referidos para la realización de una ecocardiografía en un centro español entre 2006 y 2008 en los que se diagnosticó insuficiencia mitral. Los autores encontraron que la etiología más frecuente fue degenerativa (42%), seguida de la enfermedad reumática (22%), miocardiopatía dilatada (18%), isquémica (7%) y cardiopatía congénita (7%).

A pesar de ser la clasificación más utilizado, la distribución de insuficiencia mitral primaria y secundaria no ha sido estudiada.

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con insuficiencia mitral están **asintomáticos**, pues los síntomas aparecen en una fase tardía en la historia natural de la enfermedad. El diagnóstico se realiza, por lo general, con la **exploración física** o con un **ecocardiograma** realizado por otro motivo.

La **ecocardiografía transtorácica** tiene un papel central en el diagnóstico de la insuficiencia mitral, así como en establecer su grado y su impacto hemodinámico.

En los pacientes con insuficiencia mitral mayor que leve se debe intentar cuantificar el grado de insuficiencia mitral. Para ello, es necesario integrar los diferentes datos de la ecografía 2D y el Doppler.

El **Doppler color** es el método más utilizado para el diagnóstico de insuficiencia mitral. En términos generales, conforme aumenta el grado de insuficiencia mitral, aumenta el tamaño del jet de color de insuficiencia mitral y la profundidad de este en la aurícula izquierda. Este método presenta **importantes limitaciones**:

- En la insuficiencia mitral aguda, la gran diferencia de presiones puede dar lugar a jets pequeños que pueden llevar a error.
- Los jets de insuficiencia mitral excéntricos también pueden parecer de menor tamaño y pasar desapercibidos.
- Los pacientes con aurículas dilatadas y con presiones de llenado aumentadas pueden presentar jets de menor tamaño que otros pacientes con el mismo grado de insuficiencia mitral y con aurículas con menor presión y de menor tamaño.

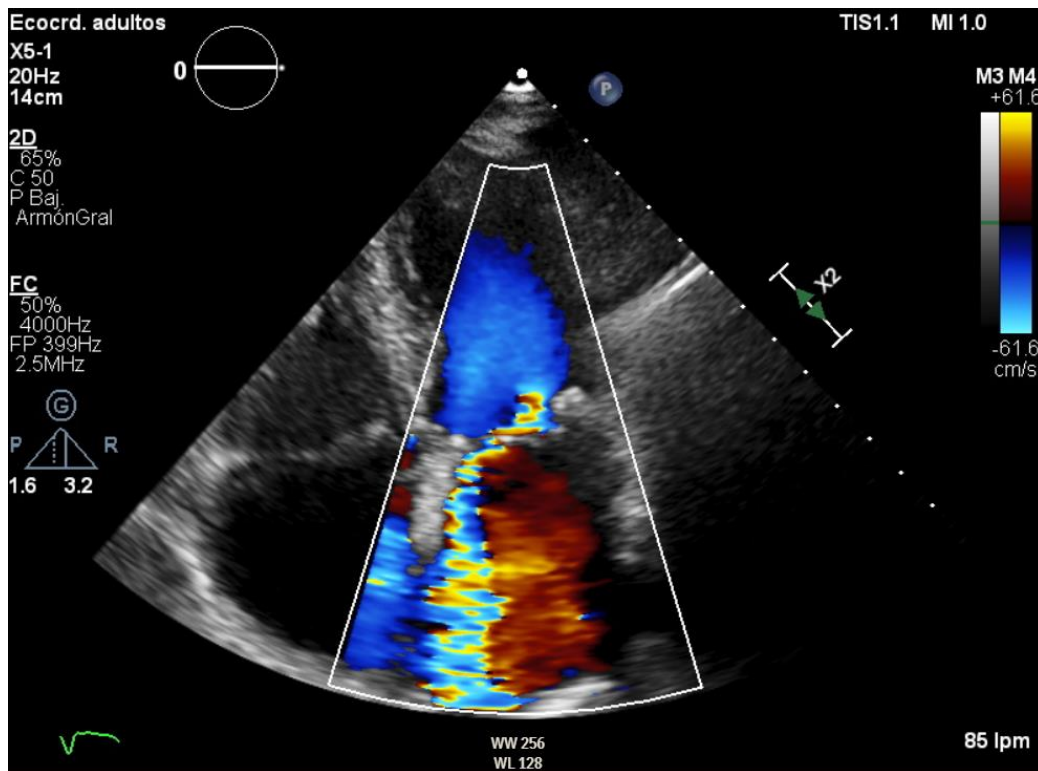


Figura 3.2. Imagen de ecocardiografía 2D que muestra insuficiencia mitral grave excéntrica en plano apical 4 cámaras.

Por tanto, el Doppler color debe usarse solo para el diagnóstico y no se recomienda su uso para establecer el grado de insuficiencia mitral(51). Para este fin se recomiendan métodos más cuantitativos como la vena contracta o el método de flujo convergente.

El término **vena contracta** se refiere al punto en el que el área seccional del flujo es mínima y la velocidad es máxima y refleja el área del orificio regurgitante. La vena contracta se encuentra desplazada ligeramente hacia la aurícula respecto al orificio regurgitante. Se utiliza el Doppler color para identificar el sector más estrecho del flujo, usando planos ortogonales siempre que sea posible. Una vena contracta menor a 3mm indica una insuficiencia mitral leve y una vena contracta mayor a 7mm es indicativa de un insuficiencia mitral grave.

Este método no está carente de limitaciones: el concepto de vena contracta asume un orificio circular. Sin embargo, en el caso de la insuficiencia mitral

secundaria, el orificio es ovalado, por lo que si se mide en dos planos ortogonales, la medida es diferente.

Para valores intermedios entre 3 y 7mm se recomienda confirmar utilizando otro método(51).

El **método** del área de la zona de isovelocidad proximal (**PISA**) es el **más recomendado** actualmente y se basa en el concepto de zona de convergencia proximal. El flujo, cuando se dirige hacia el orificio regurgitante se acelera formando capas concéntricas, que se denominan **zonas de isovelocidad** proximal. Esta denominación se deba a que el flujo presenta la misma velocidad en cada una de dichas zonas. El Doppler color permite estudiar las zonas de isovelocidad proximal en la insuficiencia mitral. Al reducir el límite de Nyquist, el cambio de color producido por el aliasing permite definir una semiesfera que corresponde con una zona de isovelocidad proximal, cuya velocidad corresponde a la velocidad de aliasing. A partir del área de PISA, la velocidad de aliasing y la velocidad máxima de regurgitación mitral se puede calcular el **área del orificio regurgitante**:

$$\text{Área orificio regurgitante} = \frac{\text{Velocidad de aliasing} \cdot \text{Área de PISA}}{\text{Velocidad máxima regurgitante}}$$

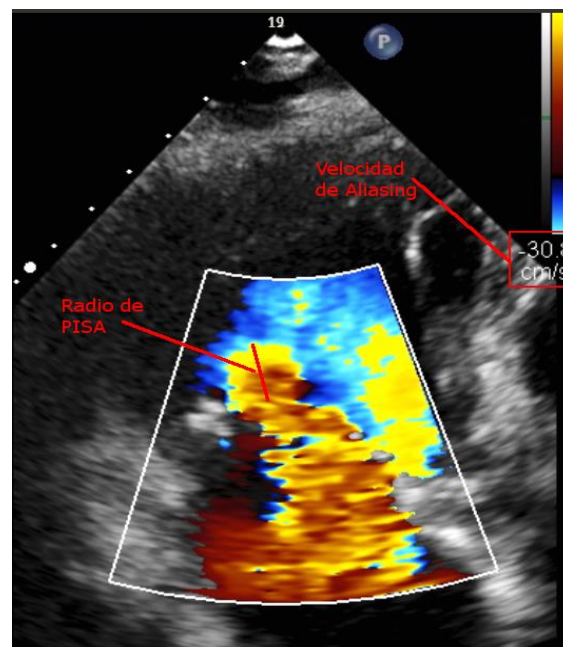


Figura 3.3. Medida del radio de PISA en ecocardiografía 2D.

Atendiendo a las guías europeas para el manejo de enfermedades valvulares, se considera grave una insuficiencia mitral con un orificio regurgitante mayor a 40mm² y un volumen regurgitante mayor a 60ml en el caso de la insuficiencia mitral primaria y mayor a 20mm² y 30ml respectivamente en el caso de la insuficiencia mitral secundaria(1).

El Doppler pulsado permite estimar el volumen regurgitante a partir de la diferencia entre el volumen latido total y el volumen latido efectivo:

$$\text{Volumen regurgitante mitral} = \text{IVT mitral} \cdot \text{Área mitral} - \text{IVT TSVI} \cdot \text{Área TSVI}$$

Este método, denominado **método volumétrico**, es **poco usado** en la actualidad porque consume tiempo y se asocia con imprecisiones importantes.

Otros métodos menos utilizados para establecer el grado de insuficiencia mitral incluyen: el cociente de integral tiempo-velocidad mitral y aórtico, la velocidad E pico, la densidad de la señal del Doppler continuo del jet de regurgitación mitral y el flujo de las venas pulmonares.

En el caso de una insuficiencia mitral aislada, un **cociente integral tiempo-velocidad mitral y aórtico** superior a 1,4 sugiere una insuficiencia mitral grave, mientras un cociente inferior a 1 sugiere una insuficiencia mitral leve. En ausencia de estenosis mitral, una velocidad pico de la onda E superior a 1,5m/s también sugiere una insuficiencia mitral grave.

Una **señal de Doppler continuo** del jet de regurgitación densa y triangular sugiere mayor grado de insuficiencia mitral que una señal tenue.

Por último, con grados crecientes de insuficiencia mitral, disminuye la onda S del **flujo de las venas pulmonares** hasta invertirse en la insuficiencia mitral grave.

La ecocardiografía transtorácica también posibilita evaluar el **impacto hemodinámico** de la insuficiencia mitral.

Esta técnica permite medir las **dimensiones** de la **aurícula izquierda** y del **ventrículo izquierdo**. En la insuficiencia mitral significativa se produce dilatación progresiva de ambas cámaras, de manera que, el tamaño normal de las dos cámaras hace poco probable la existencia de una insuficiencia mitral grave salvo en el contexto agudo. Además, en un **primer estadio**, se produce un **incremento de la fracción de eyección** necesario para mantener el volumen latido. Posteriormente, **la contractilidad puede disminuir irreversiblemente, a pesar de una fracción de eyección en rango de normalidad**. Por tanto, una caída de la fracción de eyección por debajo del 60% en pacientes con insuficiencia mitral grave primaria, es indicación de intervención.

El exceso de flujo hacia las venas pulmonares debido a la regurgitación puede dar lugar a la elevación progresiva de la presión pulmonar. La existencia de insuficiencia tricúspide permite **estimar la presión arterial sistólica pulmonar**.

La progresión de la insuficiencia mitral debe ser valorada con **ecocardiogramas periódicos**. Se recomienda valoración clínica anual y ecocardiograma cada 1-2 años en los pacientes con insuficiencia mitral moderada y valoración clínica semestral con ecocardiograma en los pacientes con insuficiencia mitral grave(1).

La ecocardiografía de esfuerzo o de estrés farmacológico puede desenmascarar síntomas en pacientes supuestamente asintomáticos o con síntomas dudosos.

La **resonancia magnética cardíaca** permite calcular el volumen regurgitante y puede tener un papel importante en aquellos pacientes en los que la insuficiencia mitral no se puede valorar adecuadamente por ecocardiografía o en los que los hallazgos sean discordantes.

El **cateterismo** también puede tener su papel en pacientes con discordancia entre el ecocardiograma y la clínica o cuando se sospecha etiología isquémica. Además, está indicado antes de la cirugía valvular en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria.

Además de determinar el grado de insuficiencia mitral y su repercusión hemodinámica, es obligatorio una evaluación cuidadosa de la anatomía y de los mecanismos de la insuficiencia mitral con el fin de **determinar si se trata de una insuficiencia mitral primaria o secundaria**, pues el manejo de ambas entidades es diferentes. En el caso en el que la ecocardiografía transtorácica no proporcione suficiente información, se puede recurrir a la **ecocardiografía transesofágica**.

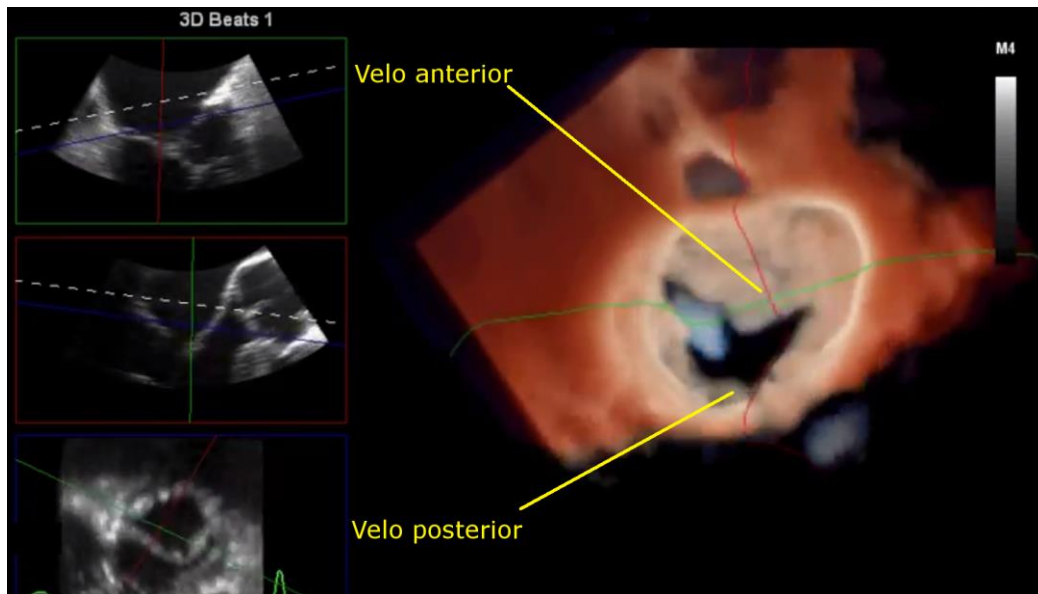


Figura 3.4. Imagen de ecocardiografía 3D que muestra la anatomía de la válvula mitral.

El diagnóstico de **insuficiencia mitral primaria** pasa por demostrar la existencia de una **afectación en el aparato valvular mitral**:

- El **prolapso mitral** se diagnostica cuando existe un desplazamiento sistólico de los velos de al menos 2mm respecto al plano valvular en el eje largo. En general, se produce en válvulas engrosadas y afecta predominantemente al velo posterior.
- La **eversión** de un velo (flail) se diagnostica cuando el extremo de la válvula mitral se invierte haciéndose cóncavo hacia la aurícula y se

asocia con insuficiencia mitral grave. Se puede producir por rotura de una cuerda tendinosa debida a un prolapso o una endocarditis o por una rotura del músculo papilar debida a cardiopatía isquémica.

- La **enfermedad reumática** da lugar a engrosamiento y calcificación de los velos, sobre todo a nivel del borde libre y del aparato subvalvular, lo que se traduce en una restricción al movimiento. Habitualmente se asocia con estenosis mitral.

En la **insuficiencia mitral secundaria** se objetiva **dilatación y remodelado del ventrículo izquierdo** que produce un cambio en la conformación del aparato valvular que lleva a la incompetencia en la coaptación de los velos. **El anillo mitral suele estar dilatado**. Se encuentra en pacientes con cardiopatía isquémica y otras miocardiopatías.

Tratamiento

La insuficiencia mitral aguda, la insuficiencia mitral primaria crónica y la insuficiencia mitral secundaria crónica constituyen entidades con **diferente manejo** terapéutico por lo que deben ser abordadas independientemente.

La **insuficiencia mitral aguda** se produce por un mecanismo de rápida instauración, como la rotura de una cuerda tendinosa, un músculo papilar u otro componente del aparato valvular. Causas frecuentes son la enfermedad degenerativa, un infarto agudo de miocardio o una endocarditis bacteriana. En este contexto, la súbita sobrecarga de volumen da lugar a congestión pulmonar y bajo gasto, que con frecuencia pueden llevar a una inestabilización hemodinámica del paciente.

En lo que respecta al manejo de la insuficiencia mitral aguda, el tratamiento médico tiene el objetivo de permitir la estabilización del paciente hasta que se pueda realizar la intervención sobre la válvula. Se pueden utilizar(1,3):

- **Vasodilatadores** como el nitroprusiato o la nicardipina, con el objetivo de disminuir la poscarga y así facilitar la salida del volumen latido hacia la aorta y disminuir el flujo hacia la aurícula, disminuyendo así la insuficiencia mitral. Su uso está limitado por la hipotensión sistémica.
- **Diuréticos**, fundamentalmente furosemida intravenosa, con el objetivo de disminuir la congestión pulmonar.
- En el caso de hipotensión e inestabilidad hemodinámica puede ser necesario el tratamiento con **inotrópicos, balón de contrapulsación intraaórtica y asistencia circulatoria mecánica**.

En los pacientes con insuficiencia mitral aguda por **rotura de cuerda tendinosa** en el contexto de una insuficiencia mitral primaria degenerativa, está indicado el **tratamiento quirúrgico precoz**(3). El tratamiento quirúrgico puede consistir en el reemplazo por una prótesis valvular mecánica o biológica o en la reparación valvular. Aunque los datos disponibles son limitados, parecen sugerir un

mejor perfil de supervivencia tardía en los **pacientes sometidos a reparación mitral** respecto a los sometidos a reemplazo valvular, sobre todo a costa de una menor tasa de fenómenos tromboembólicos(52). La reparación fue más efectiva en pacientes con afectación del velo posterior.

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la morbimortalidad de la **endocarditis infecciosa** continúa siendo elevada. Por tanto, estos pacientes deberían ser valorados por un **equipo multidisciplinar** compuesto por cardiólogos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas. El tratamiento fundamental es la antibioterapia, idealmente guiada por antibiograma, aunque en ocasiones puede ser necesario comenzar con tratamiento antibiótico empírico. El tipo y la duración de la antibioterapia deben ser determinados por un especialista en enfermedades infecciosas.

Las guías europeas para el manejo de la endocarditis infecciosa recomiendan la **intervención quirúrgica** en los siguientes supuestos(53):

- La principal indicación para **cirugía urgente** en pacientes con endocarditis infecciosa e **insuficiencia valvular grave** es la presencia de **insuficiencia cardíaca**. También está indicada la cirugía en pacientes sin clínica de insuficiencia cardíaca pero con datos ecocardiográficos de compromiso como una **presión telediastólica del ventrículo izquierdo elevada, presiones elevadas en la aurícula izquierda o hipertensión pulmonar significativa**. La cirugía debe ser emergente en el caso de pacientes en edema agudo de pulmón o shock cardiogénico refractarios, con independencia del estado infeccioso. En pacientes con insuficiencia valvular grave y buena tolerancia, se puede optar por cirugía electiva si son de bajo riesgo quirúrgico o solo tratamiento antibiótico y vigilancia estrecha.
- También está indicada la cirugía en pacientes con fiebre y hemocultivos positivos persistentes a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado y tras excluir abscesos extracardiacos. Dicho de otra manera, en los casos de **infección no controlada**. En general la falta de control del proceso infeccioso se puede deber a la **extensión perivalvular** de la lesión

(abscesos, fístulas...) o a **organismos difíciles de tratar**. Por este motivo, está indicada la cirugía en infecciones por organismos multirresistentes, bacterias Gram negativas, infecciones fúngicas e infecciones por estreptococo aureus en pacientes con válvula protésica.

- Por último, también está indicada la cirugía para **prevenir embolismos** en pacientes con vegetaciones persistentes de más de 10mm, a pesar de tratamiento antibiótico, si ya han tenido un fenómeno embólico previo (clínico o silente). Además, se puede considerar en pacientes con vegetaciones de más de 15mm, aisladas, aún en ausencia de fenómenos embólicos previos. La cirugía por esta indicación debe ser precoz, puesto que es en las fases tempranas cuando existe mayor riesgo de embolismo.

La cirugía tiene el objetivo de **eliminar el tejido afectado** por la endocarditis y **restaurar la función valvular**. La **reparación de la válvula mitral** parece tener **mejores resultados** a corto y largo plazo comparado con el reemplazo valvular mitral, también en el seno de la endocarditis infecciosa(54). Algunas series apuntan a que la reparación mitral podría ser factible hasta en el 80% de los casos(55).

En la cardiopatía isquémica, si la insuficiencia mitral aguda se debe a una **rotura de un músculo papilar**, está indicada la cirugía precoz junto con la revascularización miocárdica. En este contexto se ha descrito una mayor mortalidad operatoria que en procedimientos sobre insuficiencia mitral no isquémica, así como una mayor supervivencia de los pacientes sometidos a intervención precoz(56).

Por otra parte, en los pacientes con insuficiencia mitral debida a **isquemia en curso**, la **revascularización** ha demostrado una mejoría de la insuficiencia mitral(57). En la era de la angioplastia primaria se ha descrito que hasta el 12% de los pacientes con infarto agudo de miocardio podrían presentar insuficiencia mitral moderada o grave(58). La insuficiencia mitral constituiría un factor pronóstico y mejoraría hasta en el 40% de los pacientes tras la revascularización percutánea.

En la **insuficiencia mitral primaria crónica**, el tratamiento médico tiene un papel muy limitado y se reserva a pacientes que han sido desestimados de una intervención sobre la válvula mitral. A diferencia de lo que ocurre con la insuficiencia mitral aguda, los datos disponibles son escasos y no permiten recomendar vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(1,3). Sin embargo, en los pacientes que desarrollan **insuficiencia cardiaca** y tienen una **fracción de eyección inferior al 60%**, parece razonable el **tratamiento de la disfunción sistólica**, incluyendo betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de los receptores para mineralocorticoides(1,3).

En lo que respecta al **tratamiento quirúrgico** de los pacientes con insuficiencia mitral primaria crónica grave, está indicado en los pacientes **sintomáticos**, siempre que la fracción de eyección sea superior al 30%. Otras indicaciones quirúrgicas incluyen(1,3):

- Pacientes **asintomáticos con dilatación o disfunción ventricular**, entendida como una fracción de eyección igual o inferior al 60% o un diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo igual o superior a 45mm.
- Pacientes asintomáticos, con función ventricular conservada pero con **fibrilación auricular de nueva aparición**.
- Pacientes asintomáticos, con función ventricular conservada pero con una **presión sistólica pulmonar igual o superior a 50mmHg**.
- Pacientes asintomáticos, con función ventricular conservada, un **diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo de entre 40 y 44mm**, siempre que el **riesgo quirúrgico sea bajo**, la **posibilidad de reparación sea elevada** y, o bien, haya una eversión de un velo, o bien, la aurícula izquierda esté significativamente dilatada en ritmo sinusal ($\geq 60\text{ml/m}^2$).
- Pacientes **sintomáticos refractarios al tratamiento médico**, con **disfunción grave** del ventrículo izquierdo, entendida como una fracción

de eyección inferior al 30% o un diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo superior a 55mm, cuando el **riesgo quirúrgico** sea **bajo**.

Además se puede considerar la cirugía en pacientes con **insuficiencia mitral primaria crónica moderada** que vayan a ser sometidos a una **cirugía cardiaca por otro motivo**(3).

La decisión de optar por el reemplazo valvular mitral o la **reparación** depende fundamentalmente de la **anatomía valvular** y de la **experiencia del equipo quirúrgico**. En general, **la reparación del velo posterior es más factible y duradera** que la reparación del velo anterior o de un prolapso de ambos velos. Sin embargo, las técnicas más recientes que incluyen neocuerdas y anillos de anuloplastia han permitido un aumento de los pacientes candidatos a reparación mitral, sobre todo entre los pacientes con afectación del velo anterior o ambos velos, así como una mayor durabilidad de la reparación(59). Las ventajas potenciales de la reparación incluyen una mejor preservación de la arquitectura ventricular, así como evitar las complicaciones derivadas de las prótesis artificiales, como el riesgo tromboembólico en las prótesis mecánicas y la degeneración en las prótesis biológicas.

Aunque no se dispone de estudios aleatorizados, los estudios observacionales apuntan a **mejores tasas de supervivencia con la reparación**(60). Esta es la razón de que las guías europeas y americanas recomienden la reparación siempre que sea posible(1,3).

La reparación en el caso de la **etiología reumática** continúa siendo poco frecuente a pesar de que hay datos que sugieren que es **factible** y que se asocia a **mejor supervivencia** a largo plazo, aunque con una mayor tasa de reintervenciones(61).

Existe una serie de **parámetros ecocardiográficos que ayudan a identificar pacientes con más riesgo que una reparación no exitosa**(51):

- Una dilatación anular de más de 50mm

- La afectación de tres o más festones, especialmente se está involucrado el velo anterior,
- Calcificación extensa o escasez de tejido valvular.

En el **reemplazo valvular** se puede optar por una prótesis valvular **mecánica** o una prótesis **biológica**. Las prótesis mecánicas se asocian a tratamiento anticoagulante de duración indefinida y suponen un incremento del riesgo tromboembólico y de sangrados. Por otra parte, las prótesis biológicas, debido a la degeneración, tienen una duración limitada pero evitan la anticoagulación, por lo que en general se reservan a mujeres con deseos genésicos, pacientes de edad avanzada o con contraindicación para la anticoagulación por otro motivo. Por otro lado, la resección del aparato subvalvular se ha asociado con una disminución en la función ventricular(62), por lo que, siempre que sea posible, se prefiere preservar el aparato subvalvular.

En los últimos años están cobrando importancia las **técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas**, como la esternotomía parcial, la toracotomía derecha limitada o la cirugía robótica. Los datos disponibles sobre estas técnicas son limitados y sugieren que no hay diferencias significativas respecto a la cirugía tradicional(63).

En este sentido, en los últimos años se han centrado muchos esfuerzos en desarrollar un sistema de **reparación o reemplazo valvular mitral percutáneo**. El primer estudio de fase I que evaluó la factibilidad de un abordaje percutáneo para la reparación percutánea de la válvula mitral comenzó en 2003(64). El sistema se basa en un implante mecánico conocido como **MitraClip** (Abbott Vascular, Menlo Park, California, Estados Unidos). Este sistema aproxima el velo anterior y posterior de la válvula mitral, imitando al procedimiento quirúrgico desarrollado por equipo de Alfieri(65). El estudio EVEREST II fue el primer estudio aleatorizado que comparó el MitraClip con la cirugía valvular mitral(66). Este estudio mostró que el dispositivo era menos efectivo reduciendo la insuficiencia mitral que la cirugía tradicional pero más

seguro. La mayoría de los pacientes fueron pacientes con insuficiencia primaria y bajo riesgo quirúrgico. A raíz de este estudio, el MitraClip se ha convertido en el dispositivo de reparación percutánea de la válvula mitral más extendido a nivel global. Las guías europeas recomiendan considerar el MitraClip en pacientes sintomáticos con insuficiencia mitral primaria grave, anatomía valvular favorable y que un equipo multidisciplinar considera inoperable o de alto riesgo quirúrgico(1).

El abordaje de pacientes con **insuficiencia mitral secundaria crónica** es tangencialmente opuesto al manejo de los pacientes con insuficiencia mitral primaria. Puesto que se trata de una enfermedad fundamentalmente del ventrículo, el primer paso es el tratamiento médico óptimo de la disfunción ventricular(1). En los pacientes asintomáticos con disfunción ventricular el tratamiento incluye betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, se deben incluir también los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (espironolactona o eplerenona), los inhibidores del receptor de la angiotensina y la neprilisina y diuréticos.

Además, la terapia de resincronización cardíaca ha demostrado reducción del área del oficio regurgitante de insuficiencia mitral(67). Este tratamiento está indicado en(68):

- Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección inferior al 35%, sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo, en ritmo sinusal y con un QRS de duración igual o superior a 130ms.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección inferior al 35%, sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo, en ritmo fibrilación y con un QRS de duración igual o superior a 130ms, siempre que se prevea que el paciente revierta a ritmo sinusal o se provea de una estrategia para asegurar la estimulación biventricular.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con un bloqueo auriculoventricular de alto grado e

indicación de estimulación ventricular, con independencia de la clase funcional e incluidos los pacientes en fibrilación auricular.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada con fracción de eyección reducida que tras el implante de un marcapasos, presentan una alta tasa de estimulación ventricular y han presentado empeoramiento de la función ventricular.

Además, los pacientes con cardiopatía isquémica crónica deben someterse a **revascularización** según las indicaciones habituales. La revascularización quirúrgica, con o sin cirugía valvular, parece asociarse con menor mortalidad que el tratamiento médico o la revascularización percutánea en estos pacientes(69).

A diferencia de lo que ocurre en la insuficiencia mitral primaria, no hay datos sólidos que sustenten que una disminución de la insuficiencia mitral secundaria se traduzca en una mejoría pronóstica. Está indicada la cirugía valvular en(1,3):

- Pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave y cardiopatía isquémica que van a ser sometidos a una revascularización miocárdica quirúrgica, siempre que la fracción de eyección sea superior al 30%.
- Pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave sintomática y una fracción de eyección inferior al 30% pero con opción de ser revascularizados y evidencia de viabilidad miocárdica.
- Pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo, incluyendo terapia de resincronización si está indicada, y bajo riesgo quirúrgico.

Además se puede considerar la cirugía en pacientes con **insuficiencia mitral secundaria crónica moderada** que vayan a ser sometidos a una **cirugía cardíaca por otro motivo**(3).

La **decisión entre la reparación y la sustitución** de la válvula mitral es **controvertida**. Las **guías europeas** consideran como **técnica preferida la reparación** con anillo de valvuloplastia para restaurar la coaptación y la competencia valvular(1). Sin embargo, un **ensayo clínico** aleatorizado reciente **no encontró diferencias** a dos años entre la reparación y el reemplazo valvular en pacientes con insuficiencia mitral isquémica grave en lo que respecta a supervivencia y función ventricular. Si halló, en cambio, una **mayor tasa de recurrencia de la insuficiencia mitral** y consecuentemente mayor frecuencia de eventos relacionados con la insuficiencia cardiaca **en los pacientes sometidos a reparación mitral**(70). Este resultado es contrario a los datos disponibles hasta entonces(71). La posible explicación es la mayor frecuencia de cirugía con preservación del aparato subvalvular.

Existe una serie de **parámetros ecocardiográficos que ayudan a identificar pacientes con más riesgo que una reparación no exitosa**(51):

- Una distancia de coaptación igual o superior a 1cm.
- Un área de tenting superior a 2,5-3cm².
- Jet de insuficiencia mitral complejos.
- Restricción del velo posterior (ángulo posterolateral mayor a 45°)
- Distancia entre los músculos papilares mayor a 20mm
- Distancia papilar-fibrosa posterior mayor a 40mm.
- Alteraciones de la contractilidad de la pared lateral.
- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo mayor de 65mm, telesistólico mayor a 51mm o volumen telesistólico superior a 140ml.
- Índice de esfericidad sistólico superior a 0,7.

En cuanto a la elección del **tipo de prótesis**, biológica o mecánica, se aplican los mismo preceptos que en la insuficiencia mitral primaria crónica, con la consideración de que es técnicamente más fácil preservar el aparato subvalvular con las prótesis biológicas.

4. Hipótesis

Este trabajo parte de la hipótesis de que existe un grupo importante de pacientes con insuficiencia mitral, compuesto por pacientes con formas secundarias, para los que no existe ni una adecuada estrategia diagnóstica ni un manejo terapéutico óptimo. Este grupo se beneficiaría de una mejora en la estrategia diagnóstica utilizando el orificio regurgitante efectivo calculado mediante el método del área de la zona de isovelocidad proximal y podrían ser candidatos a un tratamiento percutáneo alternativo.

5. Objetivos

Objetivos primarios

- Determinar la prevalencia de insuficiencia mitral en una extensa cohorte de pacientes consecutivos referidos para la realización de una ecocardiografía.
- Determinar la distribución de insuficiencia mitral primaria y secundaria.
- Analizar con qué frecuencia los pacientes con insuficiencia mitral significativa satisfacen los criterios anatómicos para el implante de MitraClip.
- Determinar el punto de corte óptimo del orificio regurgitante efectivo calculado por método del área de la zona de isovelocidad proximal que identifica los subgrupos de pacientes con un riesgo incrementado de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, tanto en insuficiencia mitral primaria como en secundaria.

Objetivos secundarios

- Valorar los mecanismos y etiologías de la insuficiencia mitral.
- Analizar las diferencias en la distribución de insuficiencia mitral en ambos sexos.
- Analizar la asociación de la insuficiencia mitral con otras enfermedades valvulares y sus consecuencias.
- Analizar la aplicabilidad de las guías actuales de práctica clínica en lo que respecta al manejo de la insuficiencia mitral.
- Analizar el papel de la ecocardiografía transtorácica en la valoración de los criterios anatómicos para el implante de MitraClip.
- Valorar el papel de la utilización del orificio regurgitante indexado por el volumen telediastólica.

6. Métodos

Primera fase (Nacional)

Población de estudio

Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes que fueron remitidos para la realización de una ecocardiografía entre febrero y junio de 2015 en los nueve centros españoles participantes. Los centros participantes atienden una población de más de cuatro millones de personas.

Centros participantes

Se contó con la participación de los siguientes centros españoles:

- Hospital Universitario de Santiago de Compostela
- Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Hospital Universitario Virgen del Rocío
- Complejo asistencial universitario de León
- Hospital Universitario Reina Sofía
- Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Hospital Clinic de Barcelona
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Ecocardiografía

La ecocardiografía se realizó de acuerdo a la práctica habitual de los laboratorios participantes. La valoración de la insuficiencia mitral se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular(51). La ecocardiografía transtorácica 2D se utilizó como la prueba de imagen de primera línea. La ecocardiografía transesofágica 2D o 3D se indicó en aquellos pacientes en los que la ecocardiografía transtorácica resultó insuficiente o en pacientes con lesiones complejas. La decisión de realizar ecocardiografía transesofágica se dejó a criterio del ecocardiografista.

Se realizó una valoración cuidadosa de la morfología de la válvula mitral. En función de esta valoración, la insuficiencia mitral se clasificó en primaria, cuando se describieron alteraciones estructurales intrínsecas que afectaban al aparato valvular, o como secundaria, cuando el mecanismo era debido al remodelado del ventrículo izquierdo. En los pacientes con remodelado ventricular y tracción de la válvula mitral así como lesiones valvulares estructurales, la insuficiencia mitral se clasificó como mixta. También se describieron las causas de insuficiencia mitral primaria.

Para establecer el grado de la insuficiencia mitral, se realizó una valoración del jet de insuficiencia por Doppler color en múltiples planos ecocardiográficos. En los casos de insuficiencia mitral leve no se realizó cuantificación ulterior. En las insuficiencias mitrales significativas por Doppler color, se cuantificó el grado de insuficiencia mitral utilizando la vena contracta y el área de orificio regurgitante estimado mediante el método del área de superficie de isovelocidad proximal, cuando fue factible.

La presión sistólica pulmonar se estimó mediante el gradiente de regurgitación tricúspide más la estimación de la presión de la aurícula derecha.

Se reportó la existencia de estenosis mitral, insuficiencia aórtica, estenosis aórtica o insuficiencia tricúspide significativas concomitantes.

En lo que respecta a las dimensiones de la aurícula y del ventrículo izquierdos, se realizaron atendiendo a las recomendaciones conjuntas de la

Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular y la Sociedad Americana de Ecocardiografía(72):

- Las medidas lineales del ventrículo izquierdo se realizaron en el plano paraesternal eje largo. Los valores se obtuvieron prestando atención a la perpendicularidad del eje largo del ventrículo izquierdo y se midieron inmediatamente por debajo del nivel de la punta de los velos de la válvula mitral.
- Las medidas volumétricas del ventrículo izquierdo se realizaron, siempre que fue posible, mediante el método biplano a partir de las medidas que se realizaron en los planos apicales dos y cuatro cámaras.
- En lo que respecta a las medidas lineales de la aurícula izquierda, el diámetro anteroposterior se midió en el plano paraesternal eje largo.
- Las medidas volumétricas de la aurícula izquierda se realizaron trazando el borde endocárdico en uno de los planos apicales.

Consideraciones éticas

Los colaboradores en el estudio se aseguraron de mantener el anonimato de los pacientes. En todos los documentos del estudio y en la base de datos electrónica, los pacientes estuvieron identificados solamente mediante un número de identificación. En los formularios de recogida de datos no hubo referencias que permitieran asociarlos con un paciente determinado. Todos los documentos se almacenaron de forma segura y se aseguró que solo los colaboradores del estudio y el personal autorizado pudieran acceder a ellos. El estudio se realizó conforme a la ley de protección de datos, la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética.

Recogida de datos

Los datos de cada centro participante fueron enviados mensualmente. La recogida de datos se realizó mediante un formulario de recogida de datos electrónico

en formato Microsoft Excel (Anexo 1). En el formulario se habilitaron reglas de validación de datos para disminuir en la medida de lo posible los errores en la recogida. Se reportaron el número total de ecocardiogramas realizados en los centros participantes durante el periodo de reclutamiento. También se incluyeron en el formulario de recogida de datos todos los ecocardiogramas de pacientes con insuficiencia mitral al menos leve.

VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 6.1. Variables de estudio en la primera fase para pacientes con insuficiencia mitral al menos leve.

Variable	Descripción
Fecha de estudio	<i>Fecha en la que se realiza el estudio</i>
Ecocardiograma sucesivo	<i>Es el primer ecocardiograma realizado al paciente. Si/No.</i>
Edad	<i>Edad del paciente en el momento de la inclusión</i>
Sexo	<i>Masculino o femenino.</i>
Peso	<i>Peso en kilogramos.</i>
Talla	<i>Talla en metros.</i>
Ritmo	<i>Ritmo sinusal, fibrilación auricular o ritmo estimulado.</i>
Insuficiencia mitral primaria	<i>Se evidencian lesiones estructurales de la válvula mitral. Si/No.</i>
Insuficiencia mitral secundaria	<i>Se evidencia remodelado del ventrículo izquierdo. Si/No.</i>

Insuficiencia mitral mixta	<i>Se evidencia tanto lesiones estructurales de la válvula mitral como remodelado del ventrículo izquierdo. Si/No.</i>
Etiología de la insuficiencia mitral primaria	<p><i>Etiología de la insuficiencia mitral primaria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Degenerativa</i> • <i>Barlow</i> • <i>Reumática</i> • <i>Endocarditis</i> • <i>Congénita</i> • <i>Otra</i>
Grado de insuficiencia mitral	<p><i>Grado de insuficiencia mitral:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leve</i> • <i>Moderada</i> • <i>Grave</i>
Síntomas	<i>Presencia de síntomas en el momento del diagnóstico. Si/No</i>
Insuficiencia tricúspide significativa	<i>Existencia concomitante de insuficiencia tricúspide de grado mayor que leve. Si/No</i>
Estenosis aórtica significativa	<i>Existencia concomitante de estenosis aórtica de grado mayor que leve. Si/No</i>
Estenosis mitral significativa	<i>Existencia concomitante de estenosis mitral de grado mayor que leve. Si/No</i>
Insuficiencia aórtica significativa	<i>Existencia concomitante de insuficiencia aórtica de grado mayor que leve. Si/No</i>
Diámetro de la aurícula izquierda	<i>Diámetro de la aurícula izquierda en milímetros medido en plano paraesternal eje largo.</i>

Variable	Descripción
Volumen de la aurícula izquierda	<i>Volumen de la aurícula izquierda en mililitros estimado a partir de un plano apical y el diámetro menor de la aurícula.</i>
Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo	<i>Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en milímetros medido en plano paraesternal eje largo.</i>
Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo	<i>Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en milímetros medido en plano paraesternal eje largo.</i>
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo	<i>Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en mililitros estimado mediante el método biplano.</i>
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo	<i>Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo en mililitros estimado mediante el método biplano.</i>
Fracción de eyección	<i>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en mililitros estimada mediante el método biplano.</i>

En los pacientes con insuficiencia mitral al menos moderada se recogieron además los siguientes datos morfológicos de la válvula mitral.

Tabla 6.2. Variables recogidas en pacientes con insuficiencia mitral significativa.

Variable	Descripción
Origen del jet de insuficiencia mitral	<i>Descripción del jet de insuficiencia mitral: Central/lateral/medial/complejo</i>
Profundidad de coaptación	<i>Profundidad de coaptación en milímetros medida como se refleja en la figura 6.1A.</i>
Altura del defecto	<i>Altura del defecto en milímetros medida como se refleja en la figura 6.1B.</i>
Anchura del defecto	<i>Anchura del defecto en milímetros medida como se refleja en la figura 6.1C.</i>
Área valvular mitral	<i>Área valvular mitral en centímetros cuadrados medida como se refleja en la figura 6.1D.</i>
Longitud de coaptación	<i>Longitud de coaptación en milímetros medida como se refleja en la figura 6.1E.</i>
Longitud del velo posterior	<i>Longitud del velo posterior en milímetros medida como se refleja en la figura 6.1F.</i>
Longitud del velo anterior	<i>Longitud del velo anterior en milímetros medida de forma análoga a la medida del velo posterior.</i>
Ausencia de calcificación en la zona de grasping	<i>Ausencia de calcificación en la zona de grasping. Si/No.</i>

Clasificación

Las indicaciones quirúrgicas de la insuficiencia mitral primaria se definieron acorde a las guías de práctica clínica europeas y americanas(1,3):

- Pacientes sintomáticos
- Pacientes asintomáticos con disfunción ventricular (diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo igual o superior a 40mm y/o fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o inferior al 60%).
- Pacientes asintomáticos con hipertensión pulmonar significativa (presión sistólica pulmonar superior a 50mmHg).

Se consideraron pacientes de alto riesgo quirúrgico los pacientes mayores de 80 años, pacientes mayores de 75 años y función ventricular inferior al 40% o pacientes con insuficiencia mitral secundaria y fracción de eyección inferior al 40%.

Los criterios anatómicos de elegibilidad para el MitraClip se definieron de acuerdo al estudio EVEREST(66):

- Independientemente de la etiología, (1) área valvular mitral superior a 4cm²; (2) ausencia de calcificación en el área de grasping; (3) longitud móvil del velo posterior superior a 10mm.
- En la insuficiencia mitral primaria, (4) anchura de la eversión inferior a 15mm y (5) altura de la eversión inferior a 10mm.
- En la insuficiencia mitral secundaria, (4) el jet de insuficiencia mitral debe originarse de la parte central de los velos, y (5) la profundidad de coaptación debe ser inferior a 11mm.

Las figuras 6.1 y 6.2 ilustran los criterios anatómicos de elegibilidad para el MitraClip en insuficiencia mitral primaria y secundaria valorados por ecocardiografía transtorácica.

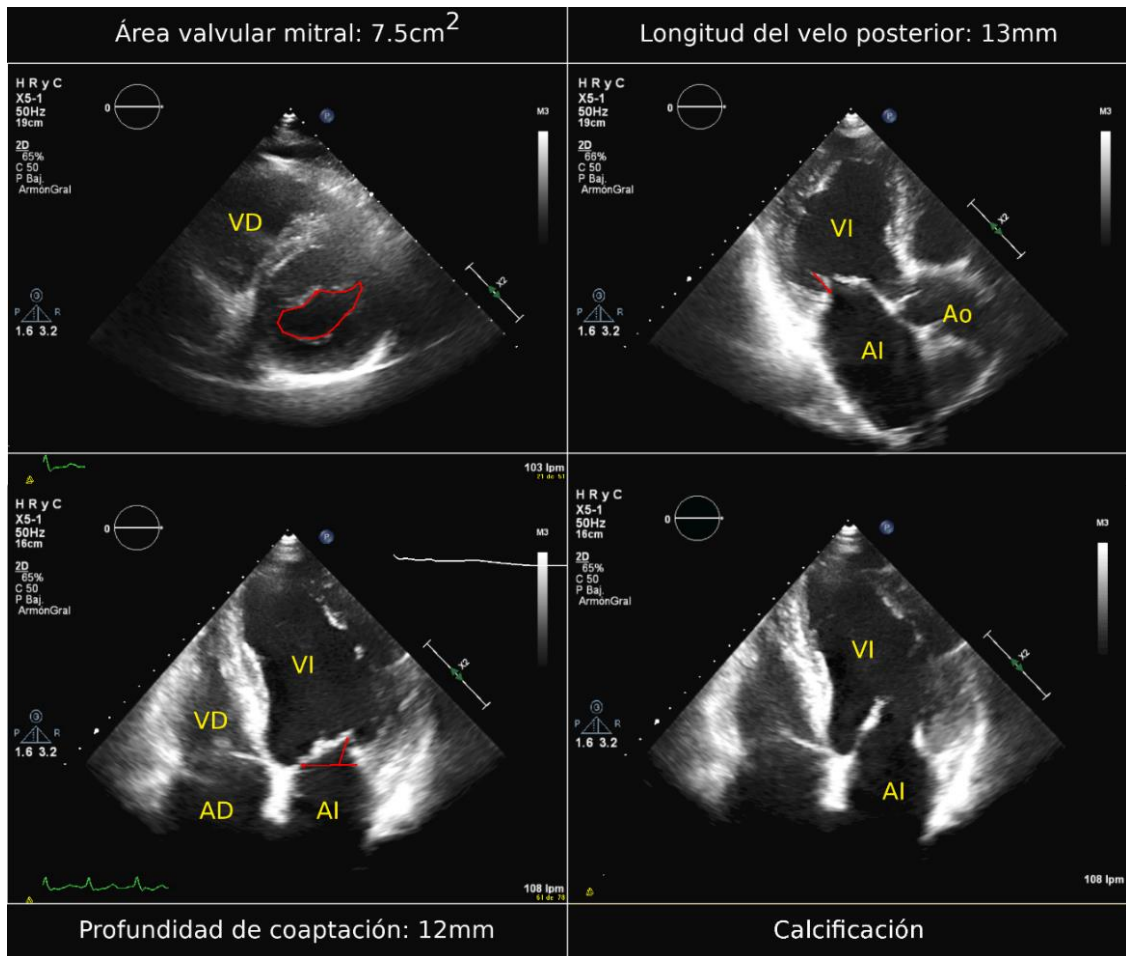


Figura 6.1. Criterios anatómicos de elegibilidad para el MitraClip valorados por ecocardiografía transtorácica. A. Eje corto paraesternal de la válvula mitral ilustrando el área mitral por planimetría. B. Eje largo apical mostrando la medida de la longitud del velo posterior. C. Cuatro cámaras mostrando la medida de la longitud de coaptación. D. Cuatro cámaras mostrando calcificación en el área de grasping.

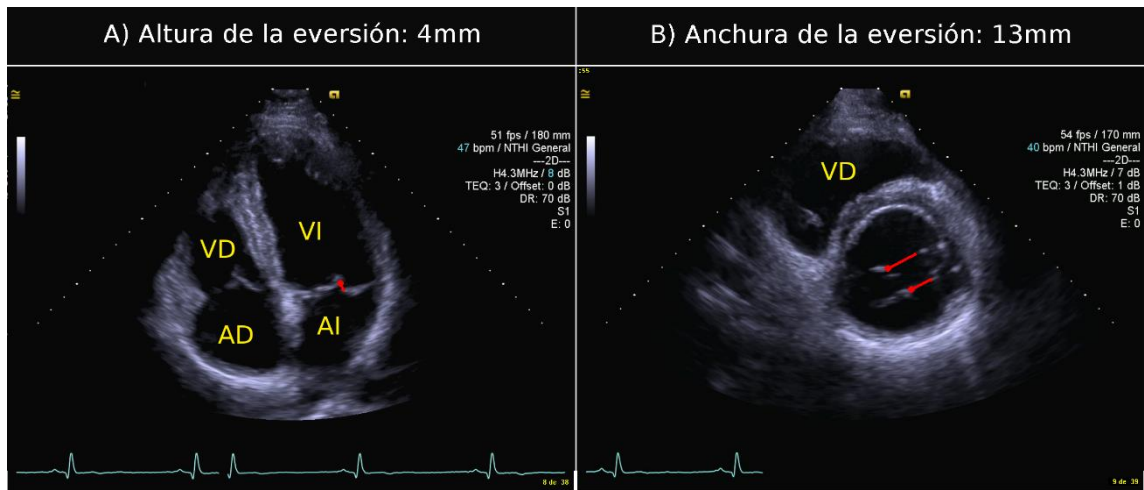


Figura 6.2. Medida de la altura de la eversión (A) y de la anchura (B) por ecocardiografía transtorácica.

Segunda fase (Europea)

Población de estudio

Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes que fueron remitidos para la realización de una ecocardiografía en los centros participantes durante tres meses consecutivos. Los centros participantes atienden una población de más de cuatro millones de personas.

Centros participantes

Se contó con la participación de los siguientes centros internacionales:

- Federico II University Hospital, Naples, Italy
- University Hospital of Padova, Padua, Italy
- St Antonius Hospital, Nieuwegein, Netherlands
- Turku University Hospital, Turku, Finland
- King's College Hospital, London, United Kingdom
- Soroka Medical Center and Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel
- University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.
- Attikon Hospital, Athens, Greece.
- University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland
- Cardiocentro Ticino, Lugano, Switzerland

Recogida de datos

Los datos de cada centro participante fueron enviados mensualmente. La recogida de datos se realizó mediante un formulario de recogida de datos electrónico en formato Microsoft Access (Anexo 1). En el formulario se habilitaron reglas de validación de datos para disminuir en la medida de lo posible los errores en la recogida. Se reportaron el número total de ecocardiogramas realizados en los centros participantes durante el periodo de reclutamiento. También se incluyeron en el formulario de recogida de datos todos los ecocardiogramas de pacientes con insuficiencia mitral al menos leve.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se hicieron los siguientes cambios respecto a la fase previa:

Tabla 6.3. Nuevas variables recogidas en la segunda fase en pacientes con cualquier grado de insuficiencia mitral.

Variable	Descripción
Fecha de nacimiento	<i>Fecha de nacimiento del paciente que permite calcular la edad exacta.</i>
Tipo de estudio	<i>Tipo de estudio realizado: ETT/ETE/Otro</i>
Mecanismo	<i>Mecanismo de la insuficiencia mitral: Primaria/Secundaria/Mixta</i>
Eversión de un velo	<i>Existencia de eversión de un velo. Si/No</i>
Etiología de la insuficiencia mitral secundaria	<i>Etiología de la insuficiencia mitral secundaria:</i> <ul style="list-style-type: none"><i>Isquémica</i><i>Miocardiopatía dilatada</i><i>Otra</i>

Variable	Descripción
Grado de insuficiencia tricúspide	<p><i>Grado de insuficiencia tricúspide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ninguno</i> • <i>Leve</i> • <i>Moderada</i> • <i>Grave</i>
Grado de estenosis aórtica	<p><i>Grado de estenosis aórtica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ninguno</i> • <i>Leve</i> • <i>Moderada</i> • <i>Grave</i>
Grado de estenosis mitral	<p><i>Grado de estenosis mitral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ninguno</i> • <i>Leve</i> • <i>Moderada</i> • <i>Grave</i>
Grado de insuficiencia aórtica	<p><i>Grado de insuficiencia aórtica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ninguno</i> • <i>Leve</i> • <i>Moderada</i> • <i>Grave</i>

En los pacientes con insuficiencia mitral al menos moderada además se añadieron las siguientes variables:

Tabla 6.4. Variables nuevas recogidas en la segunda fase en pacientes con insuficiencia mitral significativa.

Variable	Descripción
Segmento	Segmento de la válvula afectado: <ul style="list-style-type: none">• Segmento 2• Segmento 1 o 3• Perforación o hendidura
Calcificación	Calcificación de la válvula mitral. <ul style="list-style-type: none">• Ninguna• Leve• Significativa

Tercera fase (Seguimiento)

Población de estudio

Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes que fueron remitidos para la realización de una ecocardiografía a nuestro centro entre febrero y mayo de 2015. Los pacientes con insuficiencia mitral de grado mayor que leve fueron seguidos durante tres años. Se excluyó a los pacientes referidos desde otros centros y a los pacientes clínicamente inestables.

Ecocardiografía

Todos los datos ecocardiográficos y Doppler se obtuvieron en formato digital y se almacenaron en un sistema de almacenamiento de imágenes y de comunicación (PACS) para su análisis posterior fuera de línea (Xcelera, Philips Medical Systems, Netherlands).

La evaluación morfológica de la insuficiencia mitral y su clasificación según mecanismo y etiología se realizó como se ha especificado anteriormente (primera fase).

Se realizó una evaluación inicial no cuantitativa de la insuficiencia mitral, valorando el jet de insuficiencia mediante Doppler color y la señal de Doppler continua en múltiples planos ecocardiográficos. En función de esta evaluación inicial se seleccionaron los pacientes con insuficiencia mitral de grado mayor que leve. En estos pacientes se calculó el orificio regurgitante mediante el método de área de superficie de isovelocidad proximal. Para ello, se optimizó el área de interés disminuyendo la profundidad de la imagen y reduciendo el límite de Nyquist a 30-40cm/s. El radio del área de superficie de isovelocidad proximal se midió en mesosístole, utilizando el primer aliasing(51).

Eventos clínicos

El manejo clínico fue determinado en todos los casos por el cardiólogo responsable del paciente y los seguimientos se realizaron dentro de la práctica clínica habitual. El objetivo primario del estudio fue un objetivo compuesto de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca. Se registró los pacientes sometidos a un intervencionismo sobre la válvula mitral, así como la fecha de la intervención. También se obtuvo la mortalidad por otros motivos a partir de la historia clínica.

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral en los estudios observacionales es complejo. En lo que respecta al cálculo de la prevalencia de insuficiencia mitral en la población de estudio, se asumió una prevalencia del 3% según lo sugerido por los estudios previos. Para un intervalo de confianza del 95% y un error relativo del 5%, se calculó una muestra de 49683 pacientes. Dadas las características del estudio se consideró más adecuado un planteamiento temporal. Asumiendo que los 19 centros participantes realizan una media de 1000 estudios mensuales, sería necesario un periodo de reclutamiento de tres meses (57000 pacientes).

Análisis estadístico

Las características basales se expresaron como medias y desviaciones típicas para las variables continuas y como frecuencias y porcentajes en el caso de las variables categóricas.

Para comparaciones entre dos grupos de variables cuantitativas, se utilizó el test de Student. La igualdad de varianzas entre los grupos se evaluó mediante el test robusto de Levene. En los casos de variables desiguales se utilizó la aproximación de Satterthwaite.

Para la comparación de dos proporciones se utilizó el test Z. El test de χ^2 se utilizó para comparación de más de dos proporciones. En el caso de comparaciones múltiples se ajustó utilizando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

En el estudio de seguimiento, se estudió la tasa de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se compararon utilizando la prueba de Mantel-Cox (logrank). El análisis se realizó censurando el seguimiento en el momento de la intervención, en los pacientes sometidos a intervencionismo percutáneo.

Se realizó un modelo de regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox para estudiar la asociación entre los predictores candidatos y el evento combinado de mortalidad cardiovascular e ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca. Para determinar la selección de variables incluidas en el modelo final, se utilizó una estimación retrospectiva paso a paso, considerando un nivel de significación de 0,05 para añadir una variable al modelo y de 0,10 para eliminarla del mismo.

Finalmente, se realizó un análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) para determinar el punto de corte del orificio regurgitante con mejor capacidad predictora para el evento combinado de mortalidad cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardiaca.

Se consideró estadísticamente significativos los valores de p inferiores a 0,05.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software de análisis estadístico Stata, versión 14,1 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

7. Resultados

Primera fase (Nacional)

Características basales

En la primera fase se incluyeron prospectivamente 39855 estudios ecocardiográficos consecutivos. Se detectó insuficiencia mitral al menos leve en 8997 (22,6%) de ellos. La edad media fue de 72,5 años (DE = 13,0 años) y el 51,5% de los pacientes fueron mujeres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 27,4kg/m² (DE=5,2kg/m²). El 68,9% de los pacientes estaban en ritmo sinusal, mientras el 26,5% presentaba fibrilación auricular y el 4,6% un ritmo estimulado.

En lo que respecta al grado de insuficiencia mitral, se describió una insuficiencia mitral leve en el 82,5% de los pacientes (n=7376), moderada en el 11,7% (n=1048) y grave en el 5,8% (n=521). Además se describieron otras enfermedades valvulares concomitantes en 3544 pacientes (39,7%). La enfermedad valvular concomitante más frecuente fue la insuficiencia tricúspide, que estuvo presente en el 21,6% de los pacientes con insuficiencia mitral. Además, el 15,4% de los pacientes presentaron insuficiencia aórtica, mientras que el 11,6% y el 4,3% presentaron estenosis aórtica y estenosis mitral respectivamente.

Insuficiencia mitral significativa

Se describió insuficiencia mitral significativa (moderada o grave) en 1569 de los 39855 estudios ecocardiográficos (3,9%, con un intervalo de confianza al 95% de 3,8-4,1%). La dirección del jet de insuficiencia mitral fue central en aproximadamente la mitad de los casos (49,9%). Se describió un jet medial, lateral o complejo en el 12,7%, 18,9% y 18,5% de los casos respectivamente.

El 52,1% de los pacientes con insuficiencia mitral significativa, presentaron otra enfermedad valvular concomitante de grado mayor que leve.

En lo que respecta a los mecanismos, el 58,8% de los casos fueron clasificados como insuficiencia mitral primaria (n=903), el 23,5% (n=361) como insuficiencia mitral secundaria, mientras un 17,8% (n=273) de los casos fue descrito como formas mixtas de insuficiencia mitral.

La enfermedad degenerativa fue la etiología más frecuente de insuficiencia mitral primaria, suponiendo hasta el 70% de los casos, de los cuales, el 15,8% fueron identificados como enfermedad de Barlow. La enfermedad reumática ocupó el segundo lugar, con el 11,5% de los casos, seguida de la endocarditis (2,3%) y las afectaciones congénitas (1,3%). La etiología, en un 14,9% de los casos, no se correspondió con ninguno de los supuestos anteriores.

Insuficiencia aórtica en pacientes con insuficiencia mitral

La insuficiencia aórtica fue, tras la insuficiencia tricúspide, la valvulopatía concomitante más comúnmente encontrada entre los pacientes con insuficiencia mitral significativa, estando presente en el 17,9% de los mismos. En la tabla presentada a continuación (tabla 7.1) se comparan los pacientes con insuficiencia mitral aislada, que representan el 48% de los pacientes con insuficiencia mitral significativa (n=749) y los pacientes con insuficiencia mitral e insuficiencia aórtica, sin otras valvulopatías asociadas, que representan el 7,6% de los pacientes (n=119):

Tabla 7.1. Comparación entre insuficiencia mitral aislada e insuficiencia mitral asociada a insuficiencia aórtica.

	<i>IM</i> (n=749)	<i>IM+IAO</i> (n=119)	<i>Diferencia</i> <i>media</i> (IC 95%)	<i>P</i> <i>ajustada</i>
Edad (años)	68,3	71,2	-2,9 (-5,6 a -0,2)	0,306
Sexo (% mujeres)	41,3	37,8	3,5 (-5,9 a 12,9)	1

	IM (n=749)	IM+IAO (n=119)	Diferencia media (IC 95%)	P ajustada
Fibrilación auricular (%)	24,6	33,1	-8,4 (-17,5 a 0,5)	0,401
Insuficiencia mitral primaria (%)	57,6	71,8	-14,5 (-23,1 a -5,3)	0,041
Jet central (%)	43,8	50,1	-7,1 (-16,9 a 2,7)	0,764
Diámetro de aurícula izquierda (mm)	26	26	0,1 (-1,2 a 1,3)	1
Volumen de aurícula izquierda (ml)	55	56	-1,6 (-7,7 a 4,6)	1
Diámetro telediastólico del VI (mm)	31	33	-1,8 (-3,0 a -0,6)	0,031
Diámetro telesistólico del VI (mm)	22	23	-1,4 (-2,9 a 0,1)	0,397
Volumen telediastólico del VI (mm)	76	93	-16,8 (-24,8 a -8,9)	<0,001
Volumen telesistólico del VI (mm)	41	48	-6,7 (-13,7 a 0,4)	0,441
Fracción de eyección del VI (%)	53	55	-1,7 (-4,9 a 1,4)	1
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	39	36	3,1 (0,7 a 5,5)	0,124

IC: Intervalo de confianza; VI: Ventrículo izquierdo

Insuficiencia mitral mixta

La prevalencia de insuficiencia mitral mixta varió entre un 1,6% y un 33,5% entre los hospitales participantes como se muestra en la tabla 7.2.

Tabla 7.2. Prevalencia de la insuficiencia mitral mixta en los diferentes hospitales

	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>I</i>	<i>J</i>
Primaria (%)	52,5	72,8	30,8	59,5	67,2	52,1	66,2	61,7	66,9
Secundaria (%)	44,6	23,1	59,2	33,6	24,3	28,9	19,7	11,7	24,6
Mixta (%)	2,9	4,0	10,1	6,9	8,6	19,0	14,1	26,6	8,5

Comparación entre insuficiencia mitral primaria y secundaria

Los resultados de la comparación entre insuficiencia mitral primaria con la insuficiencia mitral secundaria y mixta aparecen reflejados en las tablas 7.3 y 7.4:

Tabla 7.3. Comparación entre insuficiencia mitral primaria e insuficiencia mitral secundaria

	<i>Primaria</i> (<i>n=903</i>)	<i>Secundaria</i> (<i>n=361</i>)	<i>Diferencia</i> <i>media</i> (<i>IC 95%</i>)	<i>p</i> <i>ajustada</i>
Edad (años)	71,9	68,2	3,6 (1,9 a 5,4)	<0,001
Sexo (% mujeres)	56,5	29,7	26,7 (21,0 a 32,5)	<0,001

	Primaria (n=903)	Secundaria (n=361)	Diferencia media (IC 95%)	p ajustada
Fibrilación auricular (%)	38,1	34,2	3,9 (-1,9 a 9,8)	1
Enfermedad valvular concomitante (%)	53,0	43,0	10,0 (3,9 a 16,1)	0,0171
Jet central (%)	43,1	66,2	-23,1 (-29 a -17,1)	<0,001
Diámetro de aurícula izquierda (mm)	28	27	0,8 (0 a 1,6)	0,427
Volumen de aurícula izquierda (ml)	60	55	4,6 (0,2 a 8,9)	0,362
Diámetro telediastólico del VI (mm)	30	34	-3,9 (-4,7 a -3,2)	<0,001
Diámetro telesistólico del VI (mm)	19	27	-7,5 (-8,5 a -6,5)	<0,001
Volumen telediastólico del VI (mm)	64	91	-27 (-33 a -22)	<0,001

	Primaria (n=903)	Secundaria (n=361)	Diferencia media (IC 95%)	p ajustada
Volumen telesistólico del VI (mm)	28	60	-32 (-36 a -27)	<0,001
Fracción de eyección del VI (%)	62	38	24 (22 a 26)	<0,001
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	44	45	-0,9 (-3,2 a 1,3)	1

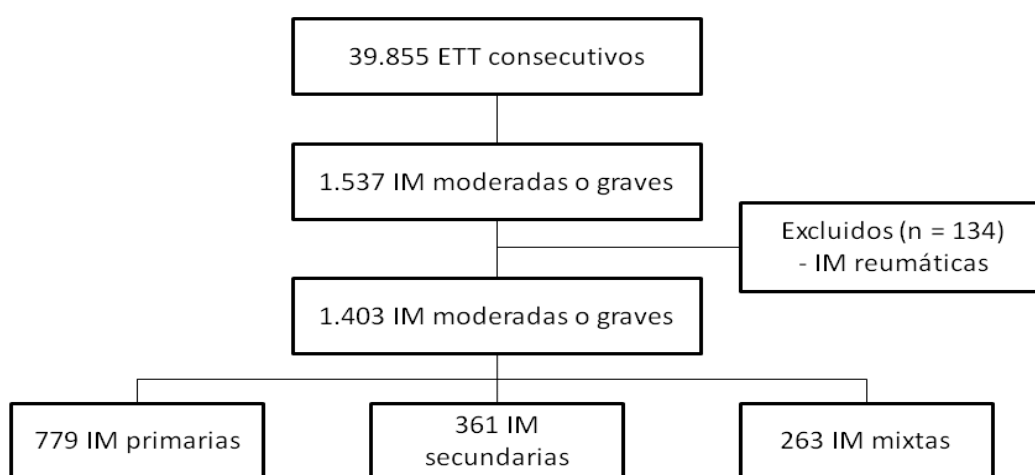
Tabla 7.4. Comparación entre insuficiencia mitral primaria e insuficiencia mitral mixta

	Primaria (n=903)	Mixta (n=273)	Diferencia media (IC 95%)	p ajustada
Edad (años)	71,9	74,4	-2,5 (-4,2 a - 0,8)	0,043
Sexo (% mujeres)	56,5	43,4	13,1 (6,3 a 19,8)	0,002
Fibrilación auricular (%)	38,1	39,6	-1,5 (-8,1 a 5,1)	1

	Primaria (n=903)	Mixta (n=273)	Diferencia media (IC 95%)	p ajustada
Enfermedad valvular concomitante (%)	53,0	61,5	-8,6 (-15,2 a - 1,9)	0,128
Jet central (%)	43,1	49,1	-5,9 (-12,7 a 0,9)	0,533
Diámetro de aurícula izquierda (mm)	28	28	-0,9 (-1,9 a 0,2)	0,517
Volumen de aurícula izquierda (ml)	60	65	-5,7 (-11,1 a - 0,3)	0,356
Diámetro telediastólico del VI (mm)	30	33	-2,4 (-3,3 a - 1,6)	<0,001
Diámetro telesistólico del VI (mm)	19	24	-5,0 (-6,1 a - 3,8)	<0,001
Volumen telediastólico del VI (mm)	64	77	-13 (-19 a -7)	0,001
Volumen telesistólico del VI (mm)	28	47	-19 (-24 a -14)	<0,001
Fracción de eyección del VI (%)	62	46	16 (14 a 18)	<0,001
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	44	48	-4,1 (-6,4 a - 1,7)	0,012

Criterios anatómicos para el implante de MitraClip

Para valorar los criterios anatómicos para el implante de MitraClip se excluyeron de los 1569 pacientes con insuficiencia mitral significativa, los pacientes con enfermedad reumática. Finalmente se analizaron 1403 pacientes, 779 (56%) de los cuales presentaban insuficiencia mitral primaria, 361 (26%) insuficiencia mitral secundaria y 263 (19%) insuficiencia mitral mixta (Figure 7.1). La edad media de estos pacientes fue de 71 años (DE=13,8 años) y el 45% fueron mujeres.



ETT: Ecocardiograma Transtorácico; IM: Insuficiencia Mitral

Figura 7.1. Gráfico de flujo de la selección de pacientes.

Las características ecocardiográficas de estos pacientes están recogidas en la tabla 7.5:

Tabla 7.5. Características ecocardiográficas de los pacientes en los que se analizó los criterios anatómicos para el implante de MitraClip

Características ecocardiográficas	Insuficiencia mitral significativa
Volumen de aurícula izquierda	107mm (± 45.9)
Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo	56mm (± 9.2)
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo	138mm (± 62.3)
Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo	39mm (± 12.0)
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo	77mm (± 53.8)
Fracción de eyección ventricular izquierda	53% (± 17.4)
Presión sistólica pulmonar	44mmHg (± 16.2)

De los pacientes con **insuficiencia mitral primaria**, 362 (46%) presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda por debajo del 60% o un diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo igual o superior a 40mm. Además, se describió hipertensión pulmonar en 180 pacientes (23%). En total, 443 (57%) pacientes tenían indicación quirúrgica. De estos, el 39% eran pacientes de alto riesgo quirúrgico.

En lo que respecta a los criterios anatómicos para el implante de MitraClip, la calcificación en el área de grasping, el área valvular mitral y la longitud móvil del velo posterior, pudo ser evaluada en el 95%, 90% y 91% de los pacientes respectivamente. Se detectó eversión del velo en un 56% de los pacientes. De estos, la altura y la anchura del defecto se pudieron medir en un 35% y 46% de los estudios

respectivamente. Es decir, que solo en uno de cada cinco estudios transtorácicos, se pudo medir correctamente ambos, la altura y la anchura del defecto. La explicación más probable es que se incluyeron todos los estudios ecocardiográficos consecutivos, independientemente de la ventana acústica y por tanto, en los pacientes con una ventana acústica subóptima, algunos aspectos de la valoración morfológica no se pudieron realizar adecuadamente. La tabla 7.6 y la figura 7.2 muestran la frecuencia con la que los pacientes con insuficiencia mitral primaria significativa reúnen los criterios anatómicos para el implante de MitraClip.

Tabla 7.6. Criterios anatómicos para implante del MitraClip en pacientes con eversión de un velo mitral.

Criterio	Eversión de un velo mitral (n=440)	
	Presente	No valorable
<i>Ausencia de calcificación en el área de grasping</i>	73% (n=307)	5% (n=21)
<i>Área valvular mitral > 4 cm²</i>	94% (n=376)	10% (n=42)
<i>Longitud móvil del velo posterior > 10mm</i>	80% (n=319)	9% (n=40)
<i>Anchura del defecto < 15 mm</i>	97% (n=196)	54% (n=238)
<i>Altura del defecto < 10 mm</i>	96% (n=146)	65% (n=288)



Figura 7.2. Criterios anatómicos para el implante de MitraClip en pacientes con eversión de un velo mitral.

La proporción de pacientes con insuficiencia mitral secundaria con edad superior a 80 años fue del 17%. Además, 123 (34%) presentaron disfunción ventricular grave (fracción de eyección inferior al 30%) y 249 (69%) alto riesgo quirúrgico.

En relación a los criterios anatómicos para el implante de MitraClip, se pudieron valorar los cinco criterios (calcificación en el área de grasping, área valvular mitral, longitud móvil del velo posterior, origen de la insuficiencia mitral y profundidad de coaptación) en 299 pacientes (83%). De ellos, 118 pacientes (39%) tenían una morfología valvular considerada óptima para el procedimiento. Los datos desglosados aparecen recogidos en la tabla 7.7 y en la figura 7.3.

Tabla 7.7. Criterios anatómicos para el implante de MitraClip en pacientes con insuficiencia mitral secundaria.

Criterio	Insuficiencia mitral secundaria (n=361)	
	Presente	No valorable
<i>Ausencia de calcificación en el área de grasping</i>	85% (n=288)	7% (n=24)
<i>Área valvular mitral > 4 cm²</i>	95% (n=299)	13% (n=46)
<i>Longitud móvil del velo posterior > 10mm</i>	85% (n=289)	6% (n=22)
<i>Origen en la parte central de los velos</i>	66% (n=233)	2% (n=9)
<i>Profundidad de coaptación < 11mm</i>	84% (n=280)	7% (n=26)

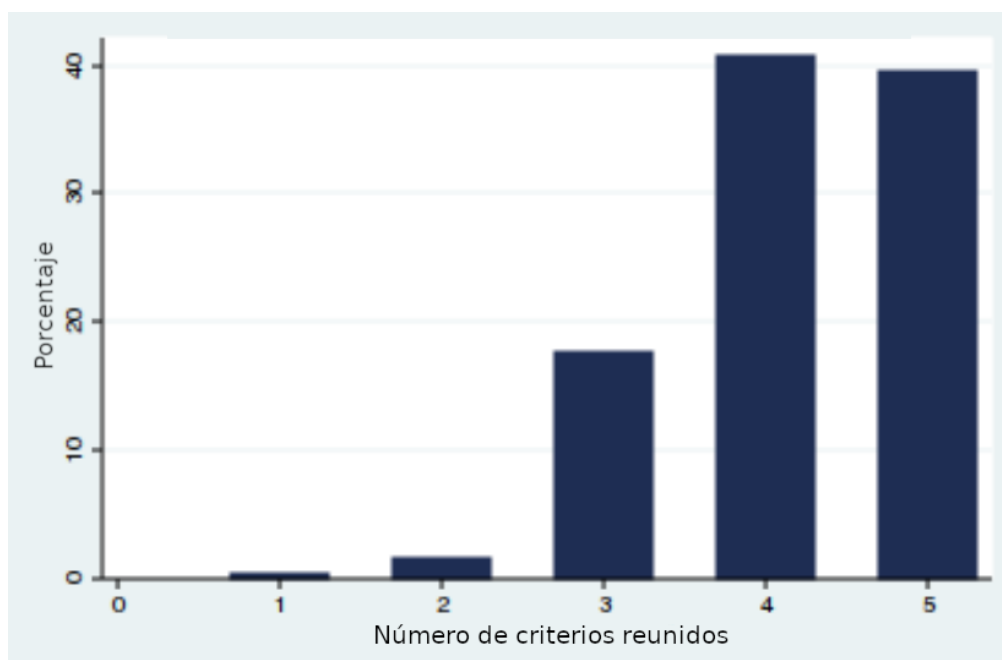


Figura 7.3. Criterios anatómicos para implante de MitraClip en pacientes con insuficiencia mitral secundaria.

La existencia concomitante de ambos mecanismos de insuficiencia mitral se describió en el 19% de los estudios y se consideró como **insuficiencia mitral mixta**. En estos pacientes, el componente predominante fue funcional en la mayoría de los casos, mientras en 63 pacientes (24%) predominó el componente degenerativo. En este grupo se observó una mayor proporción de pacientes ancianos, con un total de pacientes mayores de 80 años del 35%. Se pudieron evaluar todos los criterios con ecocardiograma transtorácico en 176 pacientes (49%) y solo 53 de ellos (30%) presentaron una anatomía óptima para el procedimiento. La tabla 7.8 muestra la frecuencia con la que los pacientes con insuficiencia mitral mixta significativa reúnen los criterios anatómicos para el implante de MitraClip.

Tabla 7.8. Criterios anatómicos para implante de MitraClip en pacientes con insuficiencia mitral secundaria.

Criterio	Predominio del componente degenerativo (n=63)		Predominio del componente funcional (n=200)	
	Presente	NV	Presente	NV
<i>Ausencia de calcificación en el área de grasping</i>	54% (n=32)	14% (n=9)	83% (n=160)	4% (n=8)
<i>Área valvular mitral >4 cm²</i>	94% (n=51)	6% (n=4)	89% (n=166)	7% (n=14)
<i>Longitud móvil del velo posterior >10mm</i>	72% (n=42)	8% (n=5)	79% (n=148)	6% (n=12)
<i>Anchura de defecto <15 mm</i>	100% (n=15)	76% (n=48)	-	-
<i>Altura del defecto <10 mm</i>	96% (n=23)	62% (n=39)	-	-
<i>Origen en la parte central de los velos</i>	-	-	48% (n=94)	3% (n=5)
<i>Profundidad de coaptación <11mm</i>	-	-	89% (n=157)	12% (n=23)

NV: No valorable.

Secunda fase (Europea)

Características basales

Se realizaron un total de 63463 estudios ecocardiográficos consecutivos en los centros participantes durante el periodo de reclutamiento. Se describió cualquier grado de insuficiencia mitral en 15501 pacientes. Se detectó insuficiencia mitral leve en 12192 estudios (78,7%). En 2397 (15,5%) de los estudios se describió una insuficiencia mitral moderada y en 912 (5,9%), una insuficiencia mitral grave. En el momento del estudio, presentaron síntomas el 19,8% de los pacientes. La edad media fue de 70,6 años (DE = 13,8) y el 48,8% fueron mujeres. Además, el 28,5% de los pacientes tenían una enfermedad valvular concomitante de grado al menos moderado, siendo la insuficiencia tricúspide la más prevalente (19,0%), seguida de la estenosis aórtica (8,2%), insuficiencia aórtica (4,8%) y estenosis mitral (1,7%).

Insuficiencia mitral primaria y secundaria

En el subgrupo de pacientes con insuficiencia mitral moderada y grave (n=3309), hubo 1806 (55,1%) casos de insuficiencia mitral primaria y 1010 (30,1%) pacientes con insuficiencia mitral secundaria. La presencia concomitante de ambos mecanismos se describió en un 14,1% de los estudios. En la mayoría de los casos, el componente predominante fue el funcional (figura 7.4). Se realizó ecocardiografía transesofágica en 150 pacientes (4,5%). Presentaban síntomas el 31,6% de los pacientes con insuficiencia mitral primaria significativa y el 46,8% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria significativa.

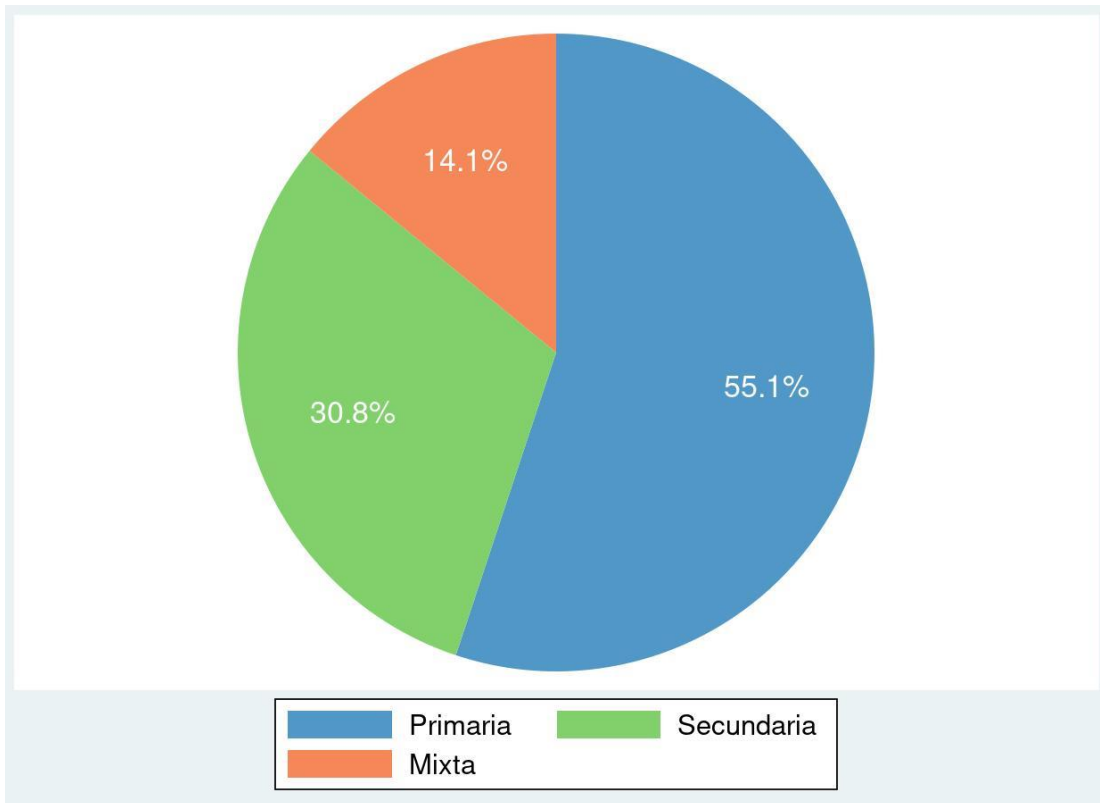


Figura 7.4. Formas de insuficiencia mitral

Atendiendo a la clasificación de Carpentier, el 26,7% de las insuficiencias mitrales presentaban movimiento normal de los velos, el 19,9% tenían prolapso mitral, el 22,4% restricción del movimiento de los velos durante la diástole y la sístole y el 31,1% solo durante la sístole.

La enfermedad degenerativa fue la etiología más frecuente de insuficiencia mitral primaria, con un 74,2% de los casos, de los que el 14,4% fueron descritos como enfermedad de Barlow. A la enfermedad degenerativa le sigue la enfermedad reumática (10,1%), la endocarditis (1,6%) y las patologías congénitas (1,5%).

En lo que respecta a la insuficiencia mitral secundaria, la cardiopatía isquémica fue la etiología más frecuente (51,4%), seguida de la miocardiopatía dilatada (31,9%).

Diferencia entre sexos

En el grupo de pacientes con insuficiencia mitral significativa, ambos sexos estuvieron representados de forma similar con un 53% de varones y un 47% de mujeres. Sin embargo, los mecanismos difieren en ambos sexos. Las mujeres tuvieron, en promedio, una edad 3,1 años superior a la de los varones (72,8 vs 69,7, $p < 0,001$). La disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de eyección menor de 30%) fue más frecuente en los hombres (17,3 vs 8,7, $p < 0,001$) mientras que la calcificación mitral grave fue más común en las mujeres (13,5 vs 6,1, $p < 0,001$). Esto se traduce en una diferente distribución en los mecanismos y etiologías de la insuficiencia mitral como muestra la figura 7.5 y la tabla 7.9.

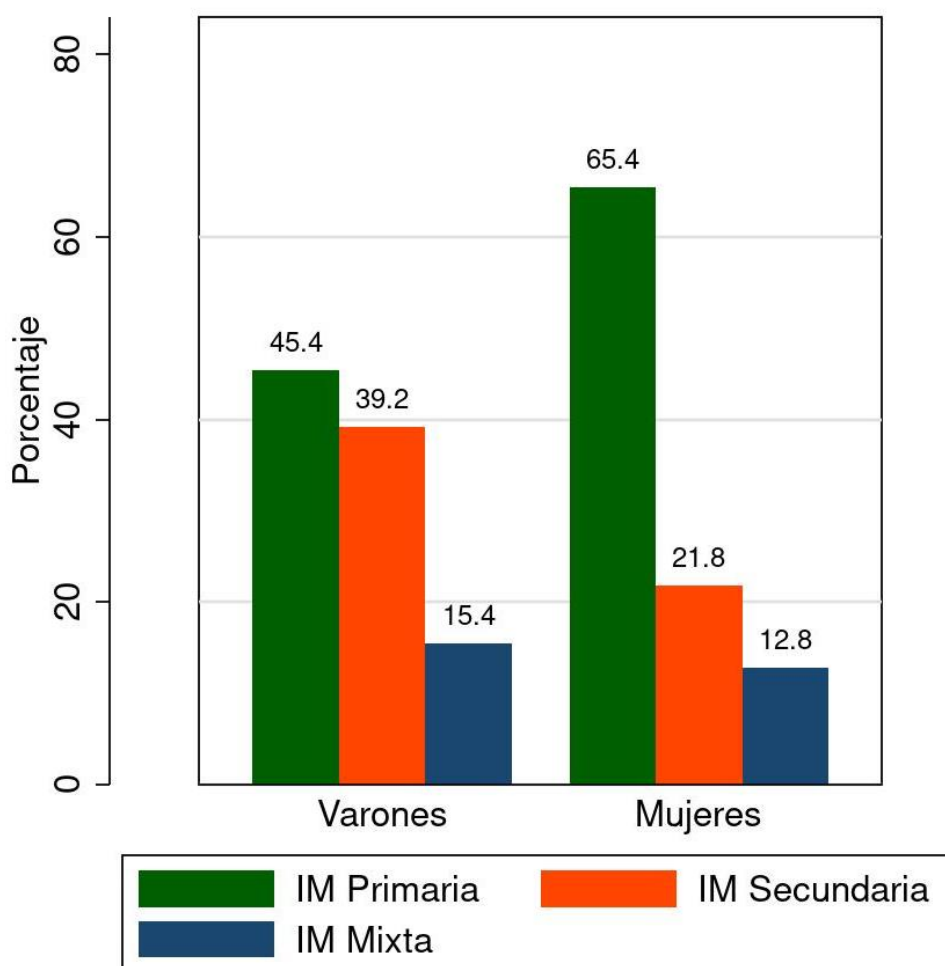


Figura 7.5. Formas de insuficiencia mitral por géneros

Tabla 7.9. Características clínica y ecocardiográficas por género

	Mujeres (n=1547)	Varones (n=1740)	P
Edad (años), media (DE)	72,5 (14,2)	69,6 (13,1)	<0,001
IMC (kg/m²), media (DE)	26,6 (6,7)	26,5 (4,3)	0,6770
ASC (m²), media (DE)	1,68 (0,18)	1,90 (0,18)	<0,001
Fibrilación auricular (%)	32,8	30,3	0,1134
Síntomas (%)	37,1	39,1	0,4131
Mecanismo (%)			
Primaria	65,4	45,4	
Secundaria	21,8	39,2	<0,001
Mixta	12,8	15,4	
Etiología (%)			
Degenerativa	38,9	32,4	
Reumática	11,0	3,7	
Barlow	7,8	13,0	
Calcificación anular	11,0	5,7	<0,001
Secundaria	19,6	34,5	
Otra	11,7	10,8	
VAI indexado (ml/m²), media (DE)	53,5 (25,3)	55,6 (26,1)	0,0711

	Mujeres (n=1547)	Varones (n=1740)	P
VTDVI indexado (ml/m²), media (DE)	63,7 (30,0)	81,0 (32,2)	<0,001
VTSVI indexado (ml/m²), media (DE)	34,0 (26,1)	47,4 (30,2)	<0,001
Fracción de eyección (%)	53,0	46,9	
PSP (mmHg), mean (SD)	43,6 (15,4)	43,1 (15,3)	0,4369
Calcificación grave (%)	13,5	6,1	<0,001
Área valvular indexada (cm²/m²), media (DE)	2,2 (1,0)	2,3 (1,0)	0,1278

IMC: Índice de masa corporal; ASC: Área de superficie corporal; VAI: Volumen de aurícula izquierda; VTDVI: Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico de ventrículo izquierdo. PSP: Presión sistólica pulmonar.

Aplicabilidad de las guías de práctica clínica actuales

Más del 70% de los pacientes con insuficiencia mitral primaria tenían una indicación clase I para cirugía. En las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología(1) se considera, en el caso de la insuficiencia mitral primaria grave, que tienen indicación quirúrgica clase I:

- Los pacientes sintomáticos, con fracción de eyección mayor al 30% y un diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo menor de 55mm.
- Los pacientes asintomáticos con disfunción de ventrículo izquierdo, entendida como un diámetro telesistólico mayor o igual a 45mm y/o una fracción de eyección inferior al 60%.

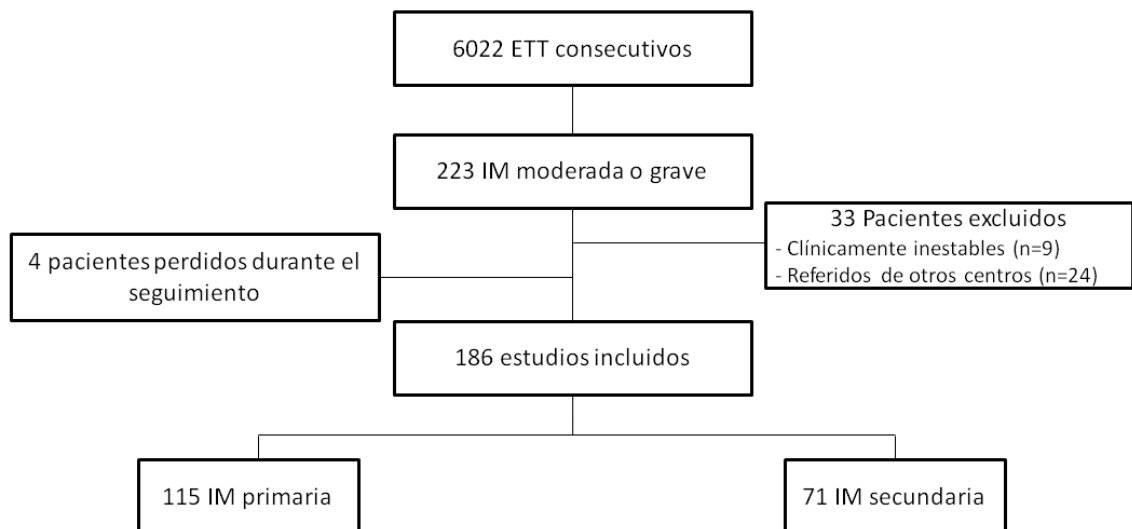
En las guías se contemplan además varias indicaciones IIa y IIb para cirugía. Sin embargo, solo una proporción pequeña de los pacientes de nuestra muestra presentaba alguna de ellas (7%).

Por otra parte, no hay indicación clase I de cirugía aislada en pacientes con insuficiencia mitral secundaria crónica. Los pacientes con insuficiencia mitral grave, fracción de eyección mayor del 30%, que continúan sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo y tienen baja comorbilidad, la cirugía aislada de la insuficiencia mitral es una indicación clase IIb. En este estudio, solo el 13,1% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria significativa presentaba esta indicación. Esto se explica en parte porque el 38,8% de los pacientes de la muestra con insuficiencia mitral secundaria grave presentaban disfunción ventricular grave (fracción de eyección menor del 30%) y el 25,7% de ellos eran mayores de 80 años.

Tercera fase (Seguimiento)

Características basales

Durante el periodo de reclutamiento se analizaron 6022 estudios consecutivos y se describió insuficiencia mitral de grado mayor que leve en 223 pacientes. De ellos, se excluyeron los pacientes clínicamente inestables en el momento del diagnóstico (n=9) y los pacientes que fueron referidos de otros centros (n=24). Además, hubo cuatro pérdidas durante el seguimiento. Finalmente, se incluyeron un total de 186 pacientes. La insuficiencia mitral se clasificó como primaria en 115 pacientes (62%) y como secundaria en 71 pacientes (38%).



ETT: Ecocardiograma transtorácico; IM: Insuficiencia mitral

Figura 7.6. Flujo de pacientes en la tercera fase

Las características basales de los pacientes con insuficiencia mitral primaria y secundaria están comparados en la tabla 7.10. Los pacientes con insuficiencia mitral primaria eran con más frecuencia mujeres (61%) mientras que había predominio masculino en los pacientes con insuficiencia mitral secundaria. Los factores de riesgo fueron más prevalentes en el grupo de pacientes con insuficiencia mitral secundaria. Ambos grupos presentaban una proporción similar de pacientes sintomáticos.

Tabla 7.10. Comparación de los grupos de pacientes con insuficiencia mitral primaria y secundaria

	IM primaria (n=115)	IM secundaria (n=71)
Edad (años), media (DE)	73,5 (13,6)	72,9 (10,8)
Sexo (% mujeres)	60,9	32,4
Índice de masa corporal (kg/m²)	26,2 (4,2)	26,3 (4,1)
Hipertensión (%)	64,3	76,1
Diabetes (%)	17,4	25,4
Dislipemia (%)	42,6	59,2
Enfermedad coronaria (%)	14,8	56,3
Enfermedad renal crónica (%)	16,5	31,0
Hábito tabáquico (%)		
Nunca fumador	75,7	50,7
Fumador	10,4	8,5
Exfumador	13,9	40,9

	IM primaria (n=115)	IM secundaria (n=71)
Clase NYHA (%)		
I	46,1	39,4
II	41,7	47,9
III	12,2	12,7
ORE* (mm²)	31,2 (19,3)	22,8 (11,4)
Velocidad pico de IM (m/s)	5,05 (0,64)	4,75 (0,58)
Volumen de aurícula izquierda (ml)	95,8 (53,7)	95,4 (49,3)
Volumen telediastólico de VI† (ml)	84,8 (40,7)	133,8 (60,6)
Volumen telesistólico de VI† (ml)	32,9 (23,1)	77,7 (48,7)
Fracción de eyección (%)	66,8	46,3
PSP‡ (mmHg)	40,3 (16,6)	39,3 (16,2)

*ORE: orificio regurgitante efectivo; †VI: ventrículo izquierdo; ‡PSP: presión sistólica pulmonar

Eventos clínicos y supervivencia

Durante el seguimiento, fallecieron 31 pacientes (16,7%). La causa de muerte fue cardiovascular en 17 pacientes (9,1%). Presentaron al menos un ingreso por insuficiencia cardíaca 48 pacientes (26,0%). Además, 35 pacientes fueron sometidos a una cirugía de sustitución valvular mitral (18,8) y en 5 pacientes, se implantó un MitraClip (2,7%). Los eventos clínicos en pacientes con insuficiencia mitral primaria y secundaria están recogidos en la tabla 7.11.

Tabla 7.11. Eventos durante el seguimiento

	IM* primaria	IM* secundaria
Mortalidad	18 (15,7%)	13 (18,3%)
Causa cardíaca	7 (6,1%)	10 (14,1%)
Otra	11 (9,6%)	3 (4,2%)
Ingresos	19 (16,7%)	29 (40,9%)
Cirugía	27 (23,5%)	8 (11,3%)
MitraClip	0 (0%)	5 (7,0%)

*IM: Insuficiencia mitral.

En el grupo de insuficiencia mitral secundaria, se objetivó una mayor tasa de eventos (logrank, $p = 0,005$).

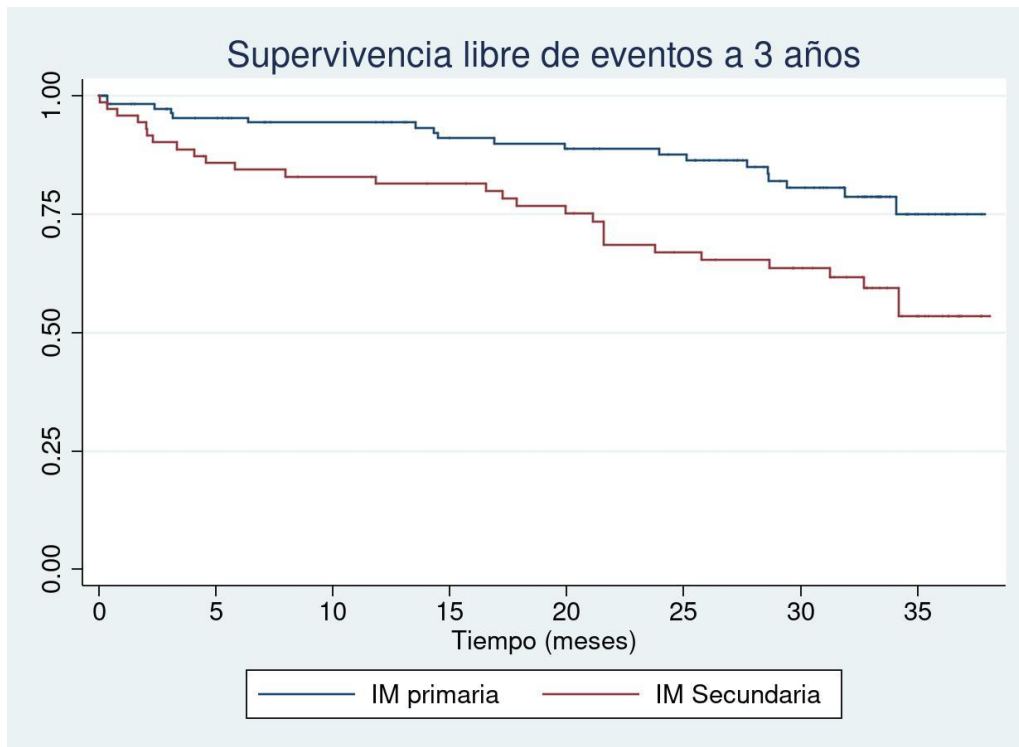


Figura 7.7. Comparación de la supervivencia libre de eventos entre pacientes con insuficiencia mitral primaria y secundaria.

En el análisis multivariable, el orificio regurgitante efectivo, la clase funcional (NYHA), el volumen de la aurícula izquierda y la enfermedad crónica, fueron predictores independientes del objetivo combinado de mortalidad cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardíaca. En la tabla 7.12 se muestran los coeficientes del análisis multivariable. El mecanismo de insuficiencia mitral (primario o secundario) no se asoció de manera independiente con una mayor tasa de eventos tras ajustar por la fracción de eyección. De esta manera, el hazard ratio ajustado en pacientes con fracción de eyección inferior al 60% fue de 2,79 (IC 95%, 1,29 a 6,04).

Tabla 7.12. Análisis multivariable para estudiar predictores independientes del evento combinado de muerte cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardiaca.

	Hazard ratio	Intervalo de confianza al 95%	p
ERO* (por mm²)	1,05	1,03 – 1,07	<0,001
Clase NYHA	2,00	1,23 – 3,26	0,005
Fracción de eyección (por %)	0,97	0,95 – 0,99	0,021
Volumen de la aurícula izquierda (por ml)	1,01	1,00 – 1,01	0,001
Enfermedad renal crónica	3,30	1,49 – 7,33	0,003

*Orificio regurgitante efectivo

Grado de insuficiencia mitral y pronóstico

Se realizó un análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) para determinar el punto de corte del orificio regurgitante óptimo en la insuficiencia mitral primaria y secundaria. El área bajo la curva ROC en el caso de la insuficiencia mitral primaria fue de 0,836 (IC al 95%, 0,702 a 0,971) y se determinó un punto de corte óptimo para predecir el evento combinado de 45mm². La sensibilidad y especificidad para este punto fueron de 85,7 y 82,2% respectivamente, como muestra la figura 7.8.

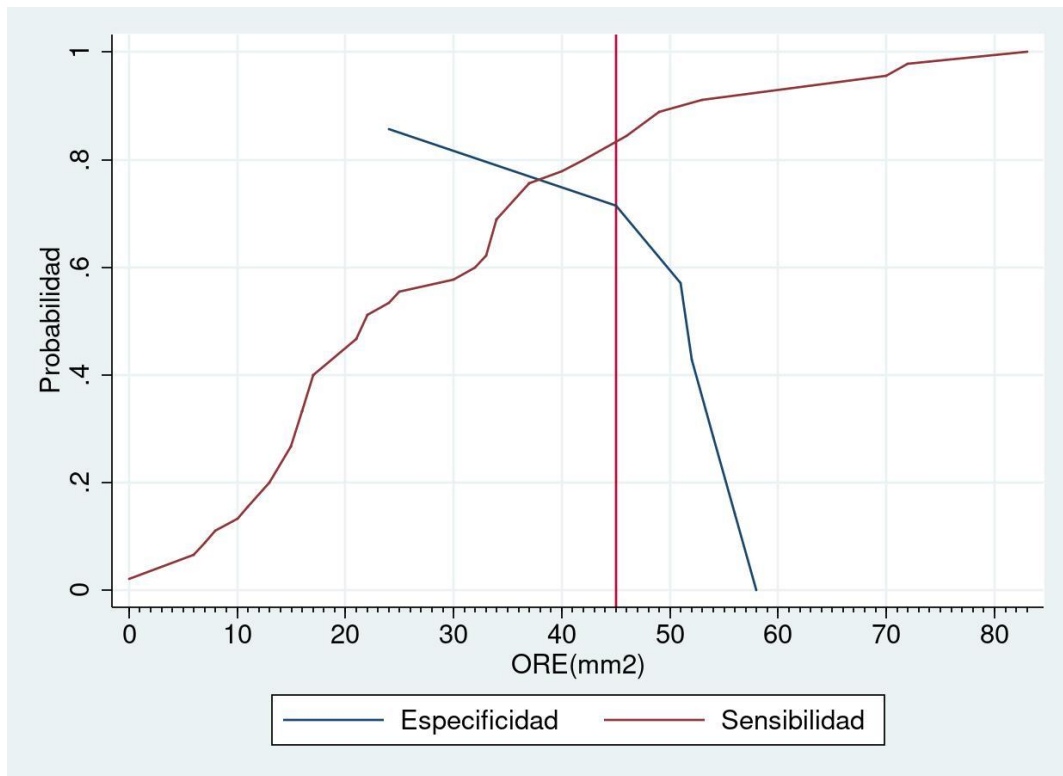


Figura 7.8. Curvas de sensibilidad y especificidad en la insuficiencia mitral primaria

Posteriormente se estimó el hazard ratio y los intervalos de confianza al 95% en los tres años de seguimiento para el punto de corte de 45mm². Tras ajustar por la clase funcional de la NYHA, la fracción de eyección y la enfermedad renal crónica, un orificio regurgitante mayor o igual a 45mm² se asoció fuertemente con el evento combinado de muerte cardiovascular e ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca (HR 15,65, IC al 95% de 4,34 a 56,47, $p < 0,001$).

En lo que respecta a la insuficiencia mitral secundaria, el área bajo la curva ROC fue de 0,740 (IC al 95%, 0,599 a 0,882) y el punto óptimo de corte se estableció en 21mm², con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 61,8%, como está representado en la figura 7.9. Tras ajustar por los factores previos, un orificio regurgitante mayor o igual a 21mm² se asoció fuertemente con muerte cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardiaca (HR 2,57, IC al 95% de 1,03 a 6,37, $p = 0,042$). También se exploró el uso del orificio regurgitante indexado por el volumen telediastólico, que presentó un área bajo la curva ROC de 0,614 (IC al 95% de 0,455 a 0,775).

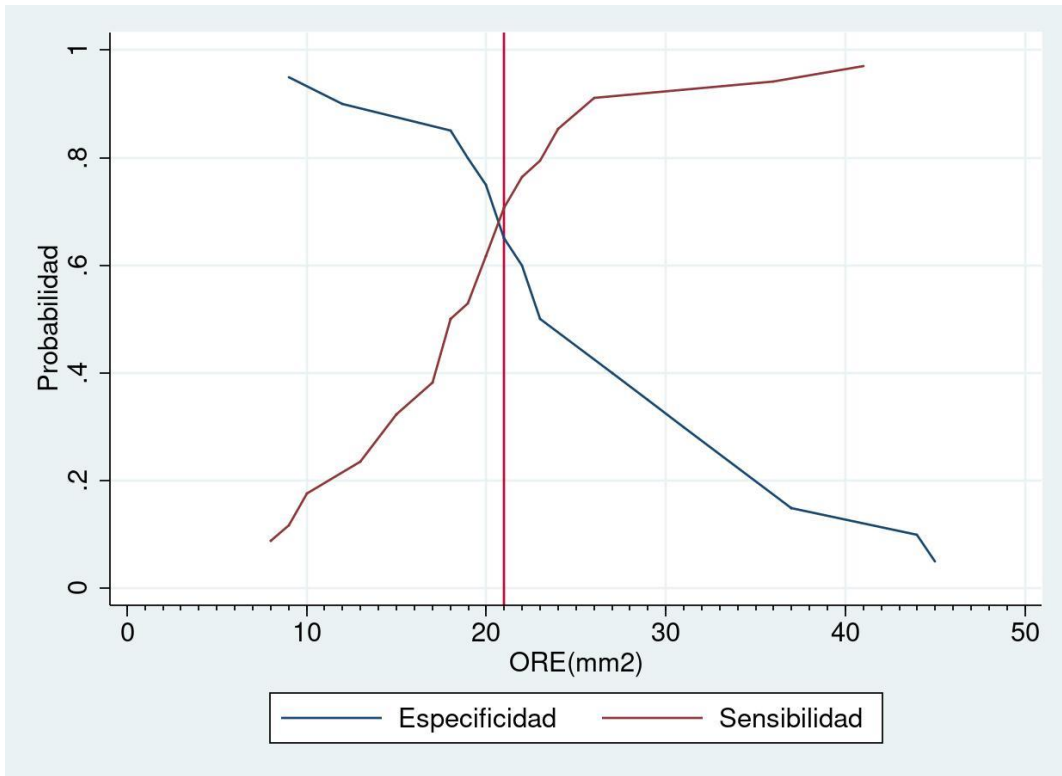


Figura 7.9. Curvas de sensibilidad y especificidad en la insuficiencia mitral secundaria.

8. Discusión

Impacto de la insuficiencia mitral en la población

Este es el primer trabajo que analiza de manera prospectiva la prevalencia de insuficiencia mitral en una gran cohorte de estudios ecocardiográficos realizados de acuerdo a las guías de práctica clínica internacionales actuales y utilizando tecnología moderna. Además, es el primer trabajo de esta escala que estudia los mecanismos y etiologías de la insuficiencia mitral, así como otros parámetros ecocardiográficos que permiten una mejor caracterización de esta población.

Los hospitales participantes comprenden un grupo heterogéneo de centros secundarios y terciarios, públicos y privados, urbanos y rurales y públicos y privados. Estos centros atienden a una población de varios millones de europeos. Por tanto, creemos que esta gran cohorte es una muestra fiable de la población europea que es remitida para la realización de una ecocardiografía. Además, teniendo en cuenta que hoy día, el diagnóstico de insuficiencia mitral es inconcebible sin un estudio ecocardiográfico, podemos concluir que la inmensa mayoría de los pacientes con insuficiencia mitral significativa están incluidos en esta cohorte. Además, aunque se elaboró un protocolo común para la evaluación de la insuficiencia mitral y el registro de las medidas ecocardiográficas generales, por lo demás, los estudios se realizaron de acuerdo con la práctica habitual de los laboratorios participantes y representan, por tanto, condiciones de vida real.

Hasta la fecha, el impacto de la insuficiencia mitral sobre la población no ha sido suficientemente estudiado y los trabajos previos existentes muestran resultados discordantes en lo que se refiere a su prevalencia. Esto se debe fundamentalmente al estudio de muestras pequeñas en las que se han utilizado criterios extremadamente heterogéneos, tanto para definir tanto la presencia de insuficiencia mitral como su grado.

Los dos estudios fundamentales que han analizado la prevalencia de la insuficiencia mitral a nivel poblacional encontraron una prevalencia de insuficiencia mitral al menos leve del 19,0 y 21,6%(15,16). Estos resultados son similares a los

hallados en nuestra muestra, a pesar de que las poblaciones son notablemente diferentes. En este trabajo, se incluyeron pacientes consecutivos remitidos para la realización de una ecocardiografía, mientras en los estudios previamente mencionados, se incluyeron pacientes asintomáticos, sin cardiopatía conocida. La similitud en la prevalencia obtenida es, hasta cierto punto, sorprendente. Probablemente sea debida a los diferentes métodos utilizados para valorar la presencia y el grado de insuficiencia mitral y en cualquier caso, pone de manifiesto que la insuficiencia mitral leve es una entidad muy prevalente, pero de poca relevancia clínica.

Los estudios, realizados a finales de la década de los 90, principios de la década de los 2000, utilizaron el Doppler-color para establecer la presencia y el grado de insuficiencia mitral. Sin embargo, hoy está ampliamente aceptado, que éste es un método impreciso para la valoración de la insuficiencia mitral y que su uso se debería limitar a detectar su presencia o ausencia, pero no su grado. Además, Singh y colaboradores(15) excluyeron a los pacientes con ventanas acústicas pobres o con otras cardiopatías, lo que pudo influir en la prevalencia obtenida.

Otro aspecto que merece ser considerado, es el hecho de que la ecocardiografía se ha convertido en una técnica muy extendida y accesible, que se indica en un amplio grupo de pacientes, incluidos aquellos sin síntomas o signos de una afectación cardíaca, con el fin de excluir cardiopatía. Este hecho, se ha podido traducir en que las poblaciones sean más homogéneas de lo que se podría considerar en una primera aproximación.

En lo que respecta a series ecocardiográficas previas, se han descrito prevalencias que oscilan entre el 10 y el 70%(8,9). La principal limitación de estos estudios ha sido el reducido número de pacientes incluido, el sesgo de la población utilizada (pacientes no consecutivos remitidos para la realización de una ecocardiografía), así como las diferentes metodologías utilizadas para valorar la insuficiencia mitral. Estos aspectos impiden que los resultados de este trabajo se comparen con las series ecocardiográficas previamente publicadas.

De acuerdo a nuestros resultados, hasta en un 5% de los estudios ecocardiográficos podría estar presente una insuficiencia mitral significativa. Dadas las implicaciones pronósticas de esta entidad, nos enfrentamos a un importante problema de salud.

Etiologías y mecanismos de insuficiencia mitral

La descripción de la etiología y los mecanismos de la insuficiencia mitral deberían formar parte de todos los informes ecocardiográficos, puesto que estas características tienen un importante papel en definir la mejor estrategia terapéutica. Aunque la clasificación de Carpentier abarca todas las formas de insuficiencia mitral, la clasificación que más se utiliza en la práctica clínica es una clasificación simplificada que distingue entre insuficiencia mitral primaria y secundaria. A pesar de su importancia, los datos que se refieren a la incidencia de las diferentes formas de insuficiencia mitral son escasos. Por una parte, los estudios epidemiológicos no han abarcado los mecanismos de insuficiencia mitral y las series ecocardiográficas se han limitado a formas específicas. La mayoría de los datos disponibles procede de series quirúrgicas que incluyen solo pacientes con insuficiencia mitral moderada o grave que son sometidos a cirugía.

En el Euro Heart Survey (5), más del 85% de las insuficiencias mitrales fueron primarias, una proporción notablemente mayor que la hallada en este trabajo (55%). Esto probablemente sea debido a una sobrerrepresentación de los casos quirúrgicos, y por tanto de las formas primarias en el Euro Heart Survey. La cirugía de la válvula mitral en la insuficiencia mitral primaria se asocia a un bajo riesgo quirúrgico y a una mejoría pronóstica a largo plazo(73), por lo que se considera el tratamiento de elección. Nuestros resultados muestran que hasta el 70% de los pacientes con insuficiencia mitral primaria grave podrían tener indicación clase I de cirugía acorde a las guías europeas actuales(1).

Entre los pacientes con insuficiencia mitral primaria, la etiología degenerativa fue la más frecuente, en consonancia con los resultados publicados previamente. Sin embargo, se objetiva también un marcado descenso de la enfermedad reumática, con resultados más cercanos a publicaciones más recientes de pacientes

no quirúrgicos, en los que la patología degenerativa abarca más del 40% de los casos totales de insuficiencia mitral, seguida de la insuficiencia mitral secundaria (hasta el 25% de los casos) y la enfermedad reumática (14-22%)(5,50).

Efectivamente, la insuficiencia mitral secundaria emerge como una forma importante de insuficiencia mitral (30,8% en nuestra población). En esta gran cohorte de pacientes, el mecanismo predominante, en más de la mitad de los pacientes, fue funcional (Tipo I o IIIb de Carpentier). En la insuficiencia mitral tipo I de Carpentier el movimiento de los velos es normal y la insuficiencia se produce por dilatación del anillo o perforación de los velos. En el tipo IIIb de Carpentier el movimiento de los velos está restringido durante la sístole y se debe a disfunción ventricular.

Comparando los pacientes con insuficiencia mitral primaria y secundaria, se objetivan algunas diferencias significativas, con pacientes predominantemente varones y más jóvenes en el grupo de insuficiencia mitral secundaria, frente a pacientes más añosos y de predominio femenino en el grupo de insuficiencia mitral primaria. Además, en este último grupo, fue más frecuente encontrar asociación con otras enfermedades valvulares. Esto es debido a que la enfermedad primaria que afecta a la válvula mitral puede afectar al resto de válvulas y a que la insuficiencia mitral primaria se desarrolla, en general, a lo largo de un largo periodo de tiempo, permitiendo la afectación concomitante de las otras válvulas. Como era de esperar, los pacientes con insuficiencia mitral secundaria presentan, en promedio, una menor fracción de eyección a pesar de una menor gravedad de la insuficiencia y mayores volúmenes ventriculares, poniendo de manifiesto la diferencia en los mecanismos subyacentes.

La prevalencia de insuficiencia mitral mixta mostró una considerable variabilidad entre los hospitales (ver tabla 7.2), con valores que variaron entre el 1,6 y el 33,5%. Probablemente, el hecho de que este grupo no esté descrito en las guías de práctica clínica ha llevado a la utilización de criterios diversos para su definición por parte de los centros participantes, con cierto solapamiento con la insuficiencia mitral primaria degenerativa. No obstante, se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos, con más pacientes varones y de mayor edad en el grupo de insuficiencia mitral mixta. Este grupo presentó además mayores volúmenes

ventriculares y menor fracción de eyección (62% versus 46%), más parecido a lo que esperaríamos encontrar en pacientes formas secundarias. En conjunto, estos datos sugieren que puede haber un espacio en la clasificación para este grupo.

Valvulopatías asociadas

La insuficiencia mitral se asocia con frecuencia con otras valvulopatías. Sin embargo, la frecuencia de estas asociaciones y su impacto en los pacientes con insuficiencia mitral no ha sido suficientemente explorada. Nuestros resultados muestran que la insuficiencia mitral significativa se asoció con otras enfermedades valvulares de grado mayor que leve en un 52,4% de los casos. La asociación con insuficiencia aórtica se describió en un 15,4% de los pacientes, que es menos de lo que se había hallado previamente (15). En este trabajo se compararon los pacientes con insuficiencia mitral aislada y aquellos con insuficiencia aórtica asociada, para establecer el impacto de la sobrecarga adicional de volumen. Los pacientes con insuficiencia aórtica concomitante presentaron ventrículos de mayor volumen (diferencia media 16,8ml, IC 95% 24,8 a 8,9ml). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a la edad, el sexo, las dimensiones auriculares, la presión pulmonar sistólica estimada o la fracción de eyección.

Criterios morfológicos para el implante de MitraClip

La estrategia terapéutica óptima de la insuficiencia mitral secundaria continúa siendo una de las necesidades no satisfechas más importantes en el campo de la cardiopatía estructural. La insuficiencia mitral secundaria es con frecuencia sintomática (46,8% de los pacientes en nuestra muestra) y por tanto, se traduce en un empeoramiento de la calidad de vida. Además, se asocia con un aumento de la mortalidad. A pesar de esto, la gran mayoría de los pacientes no se someten a ninguna intervención sobre la válvula mitral. En el Euro Heart Survey, hasta la mitad de los pacientes con insuficiencia mitral grave sintomática no recibieron tratamiento quirúrgico. La etiología no isquémica, la disfunción ventricular, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades fueron características frecuentes en los pacientes que no se sometieron a cirugía(74).

En nuestra población de estudio solo el 13,1% de los pacientes tenían indicación de intervención quirúrgica aislada de insuficiencia mitral secundaria. El 25,7% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave tenían más de 80 años y el 39% tenían disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección inferior al 30%). A esto hay que añadir que no existen datos sólidos que sostengan que la cirugía mejora la supervivencia o disminuye los eventos clínicos(75).

Se confirma por tanto la necesidad de mejores opciones terapéuticas para la insuficiencia mitral secundaria. En la última década, se han desarrollado varios dispositivos percutáneos para el tratamiento de la insuficiencia mitral, siendo el implante de MitraClip el procedimiento más utilizado a nivel global. Aunque en los ensayos iniciales de MitraClip se incluyeron pacientes de riesgo quirúrgico bajo a medio, en los estudios de vida real, la mayoría de los pacientes sometidos a un procedimiento de implante de MitraClip fueron pacientes ancianos con insuficiencia mitral secundaria(76).

La selección cuidadosa de los pacientes, con especial atención a los mecanismos de insuficiencia mitral es clave para garantizar el éxito del procedimiento. Con frecuencia se ha apuntado que la aplicabilidad del MitraClip está limitada por los criterios anatómicos que deben cumplirse para su implante. La ecocardiografía transtorácica bidimensional es la prueba de imagen de primaria línea para valorar las enfermedades valvulares, incluida la evaluación de su grado y mecanismos. En los estudios EVEREST, se utilizó ecocardiografía transesofágica para el estudio de la morfología valvular. Uno de los objetivos de este trabajo es analizar el valor de la ecocardiografía transtorácica en la valoración de la morfología valvular.

En lo que se refiere a la **insuficiencia mitral secundaria**, el estudio transtorácico permitió una adecuada valoración de todos los aspectos en el 83% de los pacientes. Así pues, la ecocardiografía transtorácica se presenta como una potente herramienta para la evaluación de la morfología valvular en la insuficiencia mitral secundaria. De estos pacientes, una proporción considerable (39%) presentaron una morfología valvular óptima atendiendo a los criterios EVEREST. El criterio que se cumplió más frecuentemente fue que el área valvular fuera mayor a 4 cm², mientras el más limitante fue el origen central de la insuficiencia (66%). Sin

embargo, si atendemos a las recomendaciones de la Sociedad Alemana de Cardiología (77), hasta el 70% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria tendría una morfología valvular adecuada para el implante.

Por el contrario, en la **insuficiencia mitral primaria**, el estudio transtorácico fue insuficiente en la mayoría de los pacientes. Solo en 74 pacientes (16%), se pudieron valorar todos los aspectos. La principal limitación fue la valoración de las dimensiones en los pacientes con eversión de un velo mitral. Mientras el área valvular mitral, la presencia de calcificación en el área de grasping y la longitud del velo posterior fueron valoradas adecuadamente en más del 85% de los estudios, una correcta valoración de la altura y anchura de la eversión o prolapso, pudo realizarse tan solo en el 19% de los casos. Estos datos apoyan la realización de un estudio transesofágico pre-procedimiento en pacientes con insuficiencia mitral primaria, lo que contrasta con un estudio previo en el que se compara la factibilidad y el acuerdo entre ecocardiografía transtorácica y transesofágica en la valoración de la elegibilidad por criterios anatómicos para el implante de Mitraclip. Gripari y colaboradores encontraron que todas las medidas eran factibles con ecocardiografía transtorácica y concluyeron que se podía utilizar de forma intercambiable con la ecocardiografía transtorácico salvo en lo que respecta al grosor de los velos(78).

Si atendemos a los criterios utilizados en el EVEREST, el 56% de los pacientes con insuficiencia primaria de nuestra muestra tendrían una morfología valvular óptima. El criterio que se cumplió con más frecuencia fue un área valvular mayor de 4cm² (94%). Por el contrario, una longitud del velo posterior mayor a 10mm fue el criterio más restrictivo (80%). También hay que considerar que los criterios anatómicos se han ido modificando desde el ensayo EVEREST y, en centros con experiencia, se implanta el dispositivo en pacientes con anatomías subóptimas con buenos resultados(79). Con estos datos, es razonable concluir que una considerable proporción de pacientes con insuficiencia mitral primaria pueden ser candidatos a MitraClip.

La complejidad de la válvula mitral ha frenado el diseño de un dispositivo óptimo para el tratamiento percutáneo. Dicho esto, incluso un dispositivo ideal podría no ser necesariamente una solución generalizable para la insuficiencia mitral secundaria. Esta entidad es consecuencia de una afectación del miocardio del

ventrículo izquierdo y, aunque la pérdida de la función valvular mitral está involucrada en el proceso patológico, su resolución no es curativa por sí misma.

Los resultados de los dos primeros ensayos clínicos aleatorizados relativos al tratamiento percutáneo de la IM secundaria: Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR) y Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation (COAPT) parecen venir a demostrarnos este aspecto(80,81).

En el estudio MITRA-FR, de financiación pública, se incluyeron 304 pacientes con insuficiencia secundaria grave y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre 15 y 40% e insuficiencia cardíaca sintomática. Se definió insuficiencia mitral grave como un orificio regurgitante efectivo mayor a 20 mm² o un volumen regurgitante mayor a 30ml. Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos: un grupo, además de tratamiento médico óptimo, se sometió a reparación percutánea de la válvula mitral y otro grupo solo recibió tratamiento médico. El objetivo primario fue un combinado de muerte por cualquier causa e ingresos por insuficiencia cardíaca a un año. El estudio no encontró diferencias significativas respecto al objetivo primario entre los dos grupos.

En el estudio COAPT, patrocinado por Abbott, se incluyeron 614 pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave, una fracción de eyección entre 20 y 50% e insuficiencia cardíaca sintomática a pesar de tratamiento médico óptimo. En este caso se definió insuficiencia mitral grave como un orificio regurgitante mayor a 30mm² o un volumen regurgitante mayor a 45ml. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos comparables a los del estudio MITRA-FR. El objetivo primario fue ingresos por IC a los dos años. El estudio encontró una reducción significativa de la hospitalización y de la mortalidad total entre ambos grupos.

Los resultados aparentemente contradictorios de dos ensayos con un diseño similar han sido ampliamente debatidos en la comunidad científica. Estos resultados se han explicado fundamentalmente por las diferencias en la selección de pacientes y la optimización del tratamiento médico. Se ha propuesto que ambos estudios se interpreten de manera complementaria y no contradictoria. El COAPT es el primer

ensayo clínico aleatorizado que ha mostrado beneficio al corregir la insuficiencia mitral secundaria, enfatizando su papel en la progresión disfunción ventricular. Además, se trata de un beneficio muy notable, con un número de pacientes que es necesario tratar de tres. Es especialmente relevante cuando consideramos que se trata de una población en la que ambos estudios han descrito una mortalidad global anual superior al 20% a pesar de un tratamiento médico óptimo.

Ante estos resultados, es imperativo que se desarrollen criterios que vayan más allá del tamaño ventricular y la fracción de eyección para determinar, de manera más efectiva, la potencial mejora de la función ventricular y el pronóstico. Esto se traduciría en una mejora en la selección de pacientes para el tratamiento percutáneo, pero también para el tratamiento médico, la cirugía mitral, dispositivos de asistencia ventricular o cuidados paliativos.

Valor pronóstico del orificio regurgitante en la insuficiencia mitral primaria

Nuestro estudio confirma que, en la práctica clínica rutinaria de un laboratorio de ecocardiografía, en población real, el orificio regurgitante efectivo estimado de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales es un potente predictor de eventos cardíacos en pacientes con insuficiencia mitral significativas.

Los pacientes con insuficiencia mitral primaria y un orificio regurgitante igual o mayor a 45mm^2 presentaron un incremento significativo del riesgo de muerte cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardíaca, tras ajustar por factores confusores tales como la fracción de eyección o la clase funcional de la NYHA.

Nuestro estudio confirma también que, el orificio regurgitante calculado por método PISA es un fuerte predictor de muerte cardiovascular y hospitalización en pacientes con insuficiencia mitral secundaria. En nuestra población, hasta el 85% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria que presentaron un evento cardiovascular, tenía un orificio regurgitante menor a 40mm^2 . Así pues, establecer el punto de corte para definir una insuficiencia mitral secundaria grave en este valor es, al menos, cuestionable. En nuestra población, se ha encontrado que 21mm^2 (o 20mm^2) es un punto de corte adecuado para identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos cardíacos.

Además, encontramos que una estrategia basada en utilizar el Doppler color y el Doppler continuo para identificar la insuficiencia mitral de grado mayor que leve, seguido del cálculo del orificio regurgitante utilizando el método PISA para cuantificar el grado, es factible y se correlaciona bien con los eventos clínicos en la mayoría de los pacientes. Independientemente de esto, se trata de una metodología con limitaciones que pueden ser superadas si se utiliza una estrategia que combine todos los datos clínicos y ecocardiográficos.

Las guías americanas de enfermedades valvulares de 2014 revisaron la definición de insuficiencia mitral secundaria grave, que pasó de un orificio regurgitante de 40mm^2 a 20mm^2 (83). Este cambio ha dado lugar a controversia(82–84), a pesar de que el punto de corte de 20mm^2 para la insuficiencia mitral secundaria había sido ya utilizado en las guías europeas de 2012(85). El argumento utilizado para esta revisión es que los pacientes con un orificio regurgitante mayor a 20mm^2 parecen tener un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. La controversia se produce principalmente porque los datos al respecto proceden, en su mayoría, de estudios observacionales retrospectivos y unicéntricos y por las limitaciones inherentes del método PISA, especialmente en la insuficiencia mitral secundaria.

En este punto, una revisión con perspectiva histórica permite una visión más crítica de esta controversia. Clásicamente, la prueba diagnóstica de referencia para definir el grado de insuficiencia mitral ha sido la angiografía ventricular izquierda. Esta prueba permite clasificar la insuficiencia mitral en cuatro grados (1, 2, 3 y 4) acorde a una escala semi-cuantitativa históricamente aceptada. Sin embargo, este método tiene importantes limitaciones debido a su naturaleza invasiva y su escasa reproducibilidad(86). Además, se desconoce el papel pronóstico de esta clasificación.

El uso de métodos ecocardiográficos cuantitativos comenzó a ganar preponderancia en la década de 1990. Dujardin KS y colaboradores propusieron una clasificación en grados basada en las medidas ecocardiográficas cuantitativas. Para determinar los puntos de corte de dicha clasificación, se utilizaron los grados que mejor se correspondían con los grados angiográficos. De esta manera, la definición de insuficiencia mitral grave entendida como un orificio regurgitante igual o superior

a 40mm^2 nace como el legado de un sistema de graduación cuestionable y ha persistido hasta la actualidad.

La utilización de una clasificación basada en la influencia sobre el pronóstico a largo plazo parece preferible al uso de una clasificación arbitraria. Con este fin, Enriquez-Sarano M y colaboradores demostraron que los pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral primaria y un orificio regurgitante de al menos 40mm^2 tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares(87). Sin embargo, existen algunas consideraciones que limitan la aplicación de este trabajo a la práctica clínica diaria actual:

- El orificio regurgitante fue calculado como el valor promedio de dos de los tres siguientes métodos: 1) medida de los volúmenes latidos mitral y aórticos; 2) medida del volumen ventricular izquierdo; 3) medida del flujo de convergencia proximal. Sin embargo, hoy día, el método PISA es el método cuantitativo más recomendado, mientras que los métodos volumétricos no están recomendados como métodos de primera línea.
- Se excluyó a pacientes sintomáticos, con insuficiencia mitral secundaria, con enfermedad valvular orgánica concomitante y aquellos con una fracción de eyección inferior al 50%. No obstante, estas son situaciones frecuentes en la práctica clínica diaria. En nuestra población, hubo una alta proporción de pacientes que tenían enfermedad valvular concomitante.

Krauss J y colaboradores identificaron un orificio regurgitante igual o mayor que 55mm^2 como un predictor independiente de desarrollo de síntomas y/o disfunción ventricular en pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral primaria(88). Sin embargo, hasta donde sabe el autor, no hay otros trabajos que evalúen las implicaciones pronósticas del orificio regurgitante en cuanto a eventos cardiovasculares en la insuficiencia mitral primaria.

En lo que respecta a la insuficiencia mitral secundaria, existen varios estudios que han determinado que en pacientes con insuficiencia mitral de etiología isquémica, un orificio regurgitante de al menos 20mm^2 , es un factor independiente asociado a un incremento del riesgo de desarrollo de eventos cardiacos (89–92). Rossi A y colaboradores analizaron retrospectivamente pacientes con insuficiencia

cardiaca de origen isquémico o de una miocardiopatía dilatada y concluyeron que un orificio regurgitante igual o superior a 20mm^2 estaba fuertemente asociado con un evento combinado de mortalidad total y hospitalización por insuficiencia cardiaca(93). Por el contrario, Patel JB y colaboradores, en una muestra similar, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre pacientes con un orificio regurgitante mayor o igual a 20mm^2 y pacientes con orificio regurgitante menor a 20mm^2 (94).

Se ha señalado que estos estudios no han tenido en cuenta la dependencia que existe entre el orificio regurgitante, el volumen ventricular izquierdo y el gradiente de presión entre aurícula y ventrículo. Grayburn PA y colaboradores proponen distinguir entre una insuficiencia mitral secundaria proporcionada, en la que el grado de insuficiencia mitral es proporcional al grado de dilatación del ventrículo izquierdo y una insuficiencia mitral desproporcionada, en la que la insuficiencia mitral es mayor a lo predicho para un volumen determinado(95). Los pacientes con insuficiencia mitral proporcionada se beneficiarían de aquellas medidas dirigidas a reducir el volumen ventricular, como los fármacos o la terapia de resincronización, mientras los pacientes con insuficiencia mitral desproporcionada serían los candidatos óptimos a intervenciones dirigidas sobre la válvula mitral. La existencia de estas dos formas de insuficiencia mitral, explicaría la diferencia en los resultados obtenidos en los estudios COAPT y MITRA-FR.

Para considerar esta relación, Grayburn PA y colaboradores han propuesto la utilización del orificio regurgitante indexado por el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo para determinar el grado de insuficiencia mitral(84). Sin embargo, en nuestra población, el orificio regurgitante indexado fue inferior prediciendo eventos clínicos. Una posible explicación es que, en la historia natural de la insuficiencia mitral secundaria, la dilatación del ventrículo izquierdo es parte de un círculo vicioso que la convierte en causa y consecuencia de la insuficiencia mitral. Así pues, se puede llegar a una situación paradójica, en la que una dilatación progresiva del ventrículo izquierdo secundaria a la insuficiencia mitral diera lugar a que se clasifique como una insuficiencia mitral más leve de acuerdo con un orificio regurgitante indexado por el volumen telediastólico. Por otra parte, no se debe dejar

de considerar las limitaciones de los métodos que utilizamos para calcular tanto los volúmenes como el orificio regurgitante.

Las limitaciones del método PISA para calcular el orificio regurgitante en la insuficiencia mitral secundaria han sido abordadas en varias publicaciones(82–84):

- Este método asume un orificio regurgitante circular. Sin embargo, el orificio regurgitante en la insuficiencia mitral secundario suele tener una morfología semilunar. Este hecho da lugar a una infraestimación del orificio regurgitante. Si bien es cierto que la ecocardiografía 3D está destinada a superar esta limitación, la realidad es que esta técnica no está aun ampliamente disponible. Además, no hay datos que permitan confirmar que su empleo se asocia con más información en lo que respecta al pronóstico.
- En la insuficiencia mitral secundaria, hay una variación del PISA durante la sístole. El uso de un único fotograma para medir el radio del PISA introduce una importante fuente de variabilidad en el cálculo del orificio regurgitante. En nuestro estudio, el PISA fue medido en meso-sístole en todos los casos, con el objetivo de asegurar la reproducibilidad y la estandarización. Esto probablemente también resulte en una infraestimación del orificio regurgitante.

Además, la insuficiencia mitral secundaria es una condición dinámica, que se incrementa en la insuficiencia cardiaca descompensada. Para evitar este hecho, en el presente estudio se han excluido los pacientes inestables.

El punto de corte de 21mm^2 que hemos calculado en este trabajo recoge esta infraestimación inherente al método PISA 2D. Aunque reconocemos que, depender de una infraestimación sistemática no es una situación ideal, si consideramos los datos disponibles, podemos afirmar que no existe una alternativa superior.

Por otra parte, la asociación entre un orificio regurgitante mayor a 21mm^2 y un incremento del riesgo, no implica necesariamente que esté indicada la intervención sobre la válvula mitral. Hacen falta otros estudios para determinar el balance riesgo-beneficio de dicha estrategia.

El orificio regurgitante fue un predictor más potente de eventos clínicos en la insuficiencia mitral primaria que en la insuficiencia mitral secundaria. Probablemente, este hecho refleja que en los pacientes con insuficiencia mitral secundaria, la propia enfermedad coronaria o miocardiopatía dilatada tienen un impacto sobre el pronóstico que es independiente a la insuficiencia mitral, además de las limitaciones del método PISA previamente referidas.

9. Limitaciones

Este trabajo no es un estudio epidemiológico poblacional y, por tanto, no refleja la prevalencia de insuficiencia mitral en la población general. La utilización de población remitida a un hospital para la realización de una ecocardiografía, introduce irremediablemente un sesgo de selección. En este contexto, la probabilidad de comorbilidades está probablemente aumentada. No obstante, en la actualidad, no se concibe el diagnóstico de insuficiencia mitral sin la realización de una ecocardiografía. Puesto que el presente trabajo incluye, de manera prospectiva y consecutiva, todos los estudios ecocardiográficos realizados en los centros participantes durante el periodo de inclusión, el autor cree que esta cohorte es una muestra representativa de la población clínica y que engloba los pacientes con insuficiencia mitral significativa.

Todos los estudios ecocardiográficos se realizaron acorde a la práctica clínica habitual de los laboratorios participantes, con especial atención a la morfología valvular y siguiendo las recomendaciones de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular, utilizando un protocolo común, previamente establecido, para la valoración de la insuficiencia mitral. Si bien es cierto que los estudios no han sido auditados en un laboratorio central, éstos han sido realizados en laboratorios de ecocardiografía con experiencia, por profesionales cualificados y sus resultados han sido utilizados para guiar el tratamiento de pacientes reales. Así pues, aunque cierta variabilidad entre centros es esperable, creemos que en esta cohorte se reflejan condiciones de vida real.

Dado el tamaño muestral, las características clínicas y las comorbilidades pudieran no haber sido recogidas de forma exhaustiva y no hubo una validación externa. Esto podría haber dado lugar a una infraestimación del riesgo quirúrgico.

Finalmente, en el diseño del estudio se ha asumido que las mediciones realizadas con ecocardiografía transtorácica son precisas, como ha sido sugerido por otros estudios(78). Sin embargo, en este trabajo no se han comparado con las medidas realizadas con ecocardiografía transesofágica, puesto que esta última no se realizó en todos los casos.

10. Conclusiones

Este es mayor estudio ecocardiográfico hasta la fecha que analiza la prevalencia y distribución etiológica de la insuficiencia mitral en Europa.

A los objetivos primarios:

1. La insuficiencia mitral leve es un hallazgo ecocardiográfico muy común que parece tener escasa relevancia clínica. La insuficiencia mitral significativa podría estar presente hasta en el 5% de los estudios realizados con indicación clínica.
2. La insuficiencia mitral primaria se describe en el 55% de los estudios. El impacto de la insuficiencia mitral secundaria se ha incrementado respecto a trabajos previos y actualmente representa el 30% de los pacientes con insuficiencia mitral significativa y el 1,6% de todos los estudios ecocardiográficos. En el 15% restante de los pacientes, se describieron ambos mecanismos, aunque el componente predominante en la mayoría de los casos fue el funcional.
3. Aunque la aplicabilidad de la reparación percutánea de la válvula mitral con el sistema MitraClip está limitada por la morfología valvular, nuestros hallazgos confirman que hasta el 70% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria serían elegibles para el procedimiento desde el punto de vista de los criterios anatómicos.
4. Un orificio regurgitante de al menos 45mm² en la insuficiencia mitral primaria y de al menos 20mm² en la insuficiencia mitral secundaria está independientemente asociado con un incremento significativo del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

A los objetivos secundarios:

1. En nuestro medio, la enfermedad degenerativa es la etiología más frecuente de insuficiencia mitral primaria (60%), mientras la patología isquémica es la etiología más frecuente de insuficiencia mitral secundaria (51%). La enfermedad reumática ha visto reducida su incidencia respecto a la década previa y ha quedado relegada a un tercer lugar. De acuerdo a la clasificación de Carpentier, un 26,7% de las insuficiencias mitrales se clasifican en el grupo I, un 19,9% en el II, un 22,4% en el IIIa y un 31,1% en el IIIb.
2. Existen diferencias significativas en la presentación de las formas primarias, secundarias y mixtas en lo que respecta a edad, sexo y función ventricular, a pesar de que las formas mixtas no están contempladas en las guías publicadas y existe una variabilidad de criterios utilizados en su definición.
3. La insuficiencia mitral significativa se asoció con otras enfermedades valvulares de grado mayor que leve en un 52,4% de los casos. La enfermedad valvular concomitante más frecuente fue la insuficiencia tricúspide, que estuvo presente en el 21,6% de los pacientes con insuficiencia mitral. Hubo menos pacientes con insuficiencia aórtica de lo anteriormente descrito (15,4%) y éstos presentaron ventrículos de mayor volumen, pero sin diferencias en lo que respecta a la edad, el sexo, las dimensiones auriculares, la presión sistólica estimada o la fracción de eyección.
4. Más del 70% de los pacientes con insuficiencia mitral grave primaria tienen indicación quirúrgica clase I de acuerdo con las guías de práctica clínica europeas. Por el contrario, no existe recomendación clase I para la cirugía aislada de la insuficiencia mitral secundaria. Solo el 13,1% de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria significativa tienen indicación de cirugía.
5. La ecocardiografía transtorácica es particularmente útil en determinar si los pacientes son elegibles desde un punto de vista de la morfología valvular para el implante del MitraClip en el caso de la insuficiencia mitral secundaria. Por el contrario, solo se pueden obtener las medidas necesarias en una minoría de pacientes con insuficiencia mitral primaria (14%).

6. El orificio regurgitante efectivo indexado por volumen telediastólico tuvo una capacidad inferior para predecir muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca comparado con la medida sin indexar.

11. Bibliografía

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2017;38(36):2739-91.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 3 de julio de 2017;70(2):252-89.
3. Nishimura Rick A., Otto Catherine M., Bonow Robert O., Carabello Blase A., Erwin John P., Guyton Robert A., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 10 de junio de 2014;129(23):e521-643.
4. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the «French correction». *J Thorac Cardiovasc Surg*. septiembre de 1983;86(3):323-37.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. julio de 2003;24(13):1231-43.
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 16 de septiembre de 2006;368(9540):1005-11.
7. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliencio CP, Taylor CL, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. febrero de 1990;3(1):54-63.
8. Stefano G, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. Prevalence of unsuspected and significant mitral and aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. enero de 2008;21(1):38-42.

9. Lavie CJ, Hebert K, Cassidy M. Prevalence and severity of Doppler-detected valvular regurgitation and estimation of right-sided cardiac pressures in patients with normal two-dimensional echocardiograms. *Chest*. enero de 1993;103(1):226-31.
10. Kostucki W, Vandenbossche J-L, Friart A, Englert M. Pulsed Doppler regurgitant flow patterns of normal valves. *The American Journal of Cardiology*. 1 de agosto de 1986;58(3):309-13.
11. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation*. 1 de octubre de 1988;78(4):840-7.
12. Berger M, Hecht SR, van Tosh A, Lingam U. Pulsed and continuous wave doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 de junio de 1989;13(7):1540-5.
13. Choong CY, Abascal vivian M, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, et al. Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal*. 1 de marzo de 1989;117(3):636-42.
14. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: A color Doppler echocardiographic study. *American Heart Journal*. 1 de enero de 1992;123(1):177-80.
15. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 15 de marzo de 1999;83(6):897-902.
16. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 1 de febrero de 2001;87(3):298-304.
17. Virmani R, Atkinson JB, Forman MB. The pathology of mitral valve prolapse. *Herz*. agosto de 1988;13(4):215-26.
18. Tamura K, Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Yamanaka N, Ferrans VJ. Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve. *Am Heart J*. junio de 1995;129(6):1149-58.

19. Geirsson A, Singh M, Ali R, Abbas H, Li W, Sanchez JA, et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 11 de septiembre de 2012;126(11 Suppl 1):S189-197.
20. Hulin A, Deroanne CF, Lambert CA, Dumont B, Castronovo V, Defraigne J-O, et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF- β 2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovasc Res*. 1 de marzo de 2012;93(3):480-9.
21. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. diciembre de 2004;114(11):1586-92.
22. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 27 de mayo de 2014;129(21):2158-70.
23. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 14 de 2018;392(10142):161-74.
24. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*. 10 de febrero de 2009;119(5):742-53.
25. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S null, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis*. 1 de febrero de 2001;183(3):507-11.
26. Guilherme L, Cury P, Demarchi LMF, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. noviembre de 2004;165(5):1583-91.
27. Sharma N, Toor D. Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine*. 2017;90:169-76.
28. Caldas AM, Terreri MTRA, Moises VA, Silva CMC, Len CA, Carvalho AC, et al. What is the true frequency of carditis in acute rheumatic fever? A prospective

- clinical and Doppler blind study of 56 children with up to 60 months of follow-up evaluation. *Pediatr Cardiol.* noviembre de 2008;29(6):1048-53.
29. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Meyer TE, Magalhaes MP, Grieve T, et al. Functional anatomy of severe mitral regurgitation in active rheumatic carditis. *Am J Cardiol.* 1 de marzo de 1989;63(9):577-84.
30. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, Faggiano P, Ferri L, Calabrese A, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* junio de 2009;11(6):581-7.
31. Freedman LR. The pathogenesis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* septiembre de 1987;20 Suppl A:1-6.
32. Roberts GJ. Dentists are innocent! «Everyday» bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* octubre de 1999;20(5):317-25.
33. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 10 de septiembre de 1998;339(11):719-24.
34. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 4 de enero de 2007;356(1):29-38.
35. Droogmans S, Cosyns B, D'haenen H, Creeten E, Weytjens C, Franken PR, et al. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1 de noviembre de 2007;100(9):1442-5.
36. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 16 de septiembre de 1997;96(6):1826-34.
37. Jiang L, Levine RA, King ME, Weyman AE. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am Heart J.* marzo de 1987;113(3):633-44.
38. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal

- with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol.* 27 de septiembre de 2011;58(14):1474-81.
39. Hemayat S, Shafiee A, Oraii S, Roshanali F, Alaedini F, Aldoboni AS. Development of mitral and tricuspid regurgitation in right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing. *J Interv Card Electrophysiol.* junio de 2014;40(1):81-6.
40. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 22 de abril de 2003;107(15):1985-90.
41. Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, Bryson AL. Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women. *N Engl J Med.* 13 de mayo de 1976;294(20):1086-8.
42. Bryhn M, Persson S. The prevalence of mitral valve prolapse in healthy men and women in Sweden. An echocardiographic study. *Acta Med Scand.* 1984;215(2):157-60.
43. Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol.* mayo de 1985;5(5):1173-7.
44. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1 de julio de 1999;341(1):1-7.
45. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc.* enero de 1987;62(1):22-34.
46. Turri M, Thiene G, Bortolotti U, Mazzucco A, Gallucci V. Surgical pathology of disease of the mitral valve, with special reference to lesions promoting valvar incompetence. *Int J Cardiol.* febrero de 1989;22(2):213-9.
47. Agozzino L, Falco A, de Vivo F, de Vincentiis C, de Luca L, Esposito S, et al. Surgical pathology of the mitral valve: gross and histological study of 1288 surgically excised valves. *Int J Cardiol.* octubre de 1992;37(1):79-89.

48. Cheunsuchon P, Chuangsuwanich T, Samanthai N, Warnnissorn M, Leksriskul P, Thongcharoen P. Surgical pathology and etiology of 278 surgically removed mitral valves with pure regurgitation in Thailand. *Cardiovasc Pathol.* abril de 2007;16(2):104-10.
49. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg.* julio de 2011;26(4):385-92.
50. Toledano F, Crespín M, Ortiz MR, Mesa D, Romo E, Delgado M, et al. Etiologic spectrum and clinical features of mitral regurgitation in a Spanish population. *J Heart Valve Dis.* mayo de 2012;21(3):293-8.
51. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010 May;11(4):307-32. Oliveira DB, Dawkins KD, Kay PH, Paneth M. Chordal rupture. II: comparison between repair and replacement. *Br Heart J.* octubre de 1983;50(4):318-24.
52. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 21 de noviembre de 2015;36(44):3075-128.
53. Feringa HHH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, van der Wall EE, Dion RAE, et al. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature. *Ann Thorac Surg.* febrero de 2007;83(2):564-70.
54. Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, Garbarz E, Fondard O, Brochet E, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 4 de febrero de 2004;43(3):386-92.
55. Replogle RL, Campbell CD. Surgery for mitral regurgitation associated with ischemic heart disease. Results and strategies. *Circulation.* junio de 1989;79(6 Pt 2):1122-125.

56. Le Feuvre C, Metzger JP, Lachurie ML, Georges JL, Baubion N, Vacheron A. Treatment of severe mitral regurgitation caused by ischemic papillary muscle dysfunction: indications for coronary angioplasty. *Am Heart J.* abril de 1992;123(4 Pt 1):860-5.
57. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, Enriquez-Sarano M, Nakama T, Furugen M, et al. The Course of Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention: From Emergency Room to Long-Term Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):e004841.
58. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg.* noviembre de 2005;130(5):1242-9.
59. Vassileva CM, Mishkel G, McNeely C, Boley T, Markwell S, Scaife S, et al. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation.* 7 de mayo de 2013;127(18):1870-6.
60. Yau TM, El-Ghoneimi YA, Armstrong S, Ivanov J, David TE. Mitral valve repair and replacement for rheumatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* enero de 2000;119(1):53-60.
61. Rozich JD, Carabello BA, Usher BW, Kratz JM, Bell AE, Zile MR. Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Mechanisms for differences in postoperative ejection performance. *Circulation.* diciembre de 1992;86(6):1718-26.
62. Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, Nienaber TA, Indraratna P, Ang SC, et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann Cardiothorac Surg.* noviembre de 2013;2(6):693-703.
63. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 6 de diciembre de 2005;46(11):2134-40.

64. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg.* marzo de 1998;13(3):240-5; discussion 245-246.
65. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 14 de abril de 2011;364(15):1395-406.
66. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 14 de abril de 2005;352(15):1539-49.
67. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 de 2016;37(27):2129-200.
68. Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, Honeycutt E, Shaw LK, Samad Z, et al. Surgical revascularization is associated with maximal survival in patients with ischemic mitral regurgitation: a 20-year experience. *Circulation.* 17 de junio de 2014;129(24):2547-56.
69. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 28 de enero de 2016;374(4):344-53.
70. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* marzo de 2011;39(3):295-303.
71. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* abril de 2016;17(4):412.

72. Kang D-H, Kim JH, Rim JH, Kim M-J, Yun S-C, Song J-M, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 17 de febrero de 2009;119(6):797-804.
73. Mirabel M, Lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. junio de 2007;28(11):1358-65.
74. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 29 de mayo de 2012;125(21):2639-48.
75. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 17 de septiembre de 2013;62(12):1052-61.
76. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol*. febrero de 2014;103(2):85-96.
77. Gripari P, Maffessanti F, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Ali SG, et al. Patients selection for MitraClip: time to move to transthoracic echocardiographic screening? *Int J Cardiol*. 20 de septiembre de 2014;176(2):491-4.
78. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, et al. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. enero de 2015;8(1 Pt A):74-82.
79. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 13 de 2018;379(24):2297-306.

80. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 13 de 2018;379(24):2307-18.
81. Beigel R, Siegel RJ. Should the guidelines for the assessment of the severity of functional mitral regurgitation be redefined? *JACC Cardiovasc Imaging*. marzo de 2014;7(3):313-4.
82. Marwick TH, Zoghbi WA, Narula J. Redrawing the borders: considering guideline revision in functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. marzo de 2014;7(3):333-5.
83. Grayburn PA, Carabello B, Hung J, Gillam LD, Liang D, Mack MJ, et al. Defining «severe» secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. *J Am Coll Cardiol*. 30 de diciembre de 2014;64(25):2792-801.
84. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. octubre de 2012;33(19):2451-96.
85. Croft CH, Lipscomb K, Mathis K, Firth BG, Nicod P, Tilton G, et al. Limitations of qualitative angiographic grading in aortic or mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 1 de junio de 1984;53(11):1593-8.
86. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 3 de marzo de 2005;352(9):875-83.
87. Krauss J, Pizarro R, Oberti PF, Falconi M, Cagide A. Prognostic implication of valvular lesion and left ventricular size in asymptomatic patients with chronic organic mitral regurgitation and normal left ventricular performance. *Am Heart J*. noviembre de 2006;152(5):1004.e1-8.
88. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 3 de abril de 2001;103(13):1759-64.

89. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 30 de agosto de 2005;112(9 Suppl):I377-382.
90. Grigioni F, Detaint D, Avierinos J-F, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 18 de enero de 2005;45(2):260-7.
91. Lancellotti P, Gérard PL, Piérard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J*. agosto de 2005;26(15):1528-32.
92. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. octubre de 2011;97(20):1675-80.
93. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail*. agosto de 2004;10(4):285-91.
94. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):353-62.

12. Anexos

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos electrónico de la primera fase en formato Microsoft Excel.

Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos electrónico de la segunda fase en formato Microsoft Access.

Anexo 3. Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F. Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation? *J Heart Valve Dis.* 2016 Nov;25(6):724-729.

Anexo 4. Monteagudo Ruiz JM, Fernández-Golfín C, Mesa D, González-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F. Prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in patients with mitral regurgitation. *Echocardiography.* 2017 Aug;34(8):1122-1129.

Anexo 5. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 May 1;19(5):503-507.

Anexo 6. Santoro C, Galderisi M, Esposito R, Buonauro A, Monteagudo JM, Sorrentino R et al. Global longitudinal strain is a hallmark of cardiac damage in mitral regurgitation: the Italian arm of the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Cardiovasc Ultrasound.* 2019 Nov 21;17(1):28.

Anexo 7. J M Monteagudo Ruiz, A Gonzalez Gomez, R Hinojar Baydes, E Casas Rojo, A Garcia Martin, J L Moya Mur et al, 5942 Clinical outcomes and prognostic implications of effective regurgitant orifice area. Defining severe mitral regurgitation, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0092, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0092>

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos electrónico de la primera fase en formato Microsoft Excel.

Estudio MICLIP

Hospital

Total ETT realizados	
Feb	
Mar	
Abr	
May	
Jun	

Index	Fecha ETT	Iniciales	Eco sucesivo	Edad	Sexo	Peso (Kg)	Talla (m)	Superficie Corporal	Ritmo	IM organica	Origen IM organica	IM funcional	IM mixta	Severidad IM	IT >leve	Eao >leve	EM >leve	Iao >leve	Diam AI (mm)
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			

Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos electrónico de la segunda fase en formato Microsoft Access.



Mitral Valve - Case Report Form

General

Echocardiography

Id

Study

Successive US Age

Date of study

Date of birth

Gender

Weight (kg)

Height (cm)

Rhythm

Symptomatic

Aetiology

Primary MR Causes

Flail Leaflet No Yes

Secondary MR Causes

Severity

Clear

Next Tab



Mitral Valve - Case Report Form

General

Echocardiography

Tricuspid Regurgitation

- None
- Mild
- Moderate
- Severe

Aortic Regurgitation

- None
- Mild
- Moderate
- Severe

Mitral Stenosis

- None
- Mild
- Moderate
- Severe

Aortic Stenosis

- None
- Mild
- Moderate
- Severe

LAD (mm)

LAV (mm)

LVEDD (mm)

LVEDS (mm)

LVEDV (ml)

LVESV (ml)

EF (%)

PSAP (mmHg)

Back

Save

Moderate-Severe MR

Jet

Segment

Calcification

Valve Area (cm2)

Posterior leaflet length (mm)

Coaptation depth (mm)

Carpentier

Fail Size (mm)

Flail Gap (mm)

Anexo 3. Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F. Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation? J Heart Valve Dis. 2016 Nov;25(6):724-729.

Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation?

José L. Zamorano¹, Juan Manuel Monteagudo¹, Dolores Mesa², Teresa Gonzalez-Alujas³, Marta Sitges⁴, Fernando Carrasco-Chinchilla⁵, Chi-Hion Li⁶, Antonio Grande-Trillo⁷, Amparo Martinez⁸, Javier Matabuena⁷, David Alonso-Rodriguez⁹, Covadonga Fernandez-Golfin¹

¹University Alcala de Henares, Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9.100, Madrid, ²Cardiology Department, Hospital Reina Sofia, Cordoba, ³Cardiology Department, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, ⁴Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, ⁵Cardiology Department, Hospital Virgen de la Victoria, Malaga, ⁶Cardiology Division, Department of Medicine, Hospital de Sant Pau I de la Santa Creu, Universidad de Barcelona, Barcelona, ⁷Cardiology Department, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, ⁸Cardiology Department, Hospital Clinico Santiago de Compostela, A Coruña, ⁹Cardiology Department, Hospital de León, León, Spain

Background and aim of the study: Although mitral regurgitation (MR) is a well-recognized prognosis factor, its true prevalence is probably underestimated and its etiology and mechanisms have not been sufficiently explored. The study aim was to evaluate the burden of MR, focusing attention on its frequency, severity, etiology, mechanism, and other associated conditions.

Methods: Between February and June 2015, a total of 39,855 consecutive echocardiographic studies was performed at nine tertiary hospitals, and were prospectively included in the study. MR severity was graded into four groups, ranging from none or trace to severe MR, in accordance with the recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging. Patients with moderate to severe MR were selected for the analysis.

Results: MR was detected in 22.6% of cases. MR severity was mild in 82.5% of patients (n = 7,376), moderate in 11.7% (n = 1,048), and severe in 5.8% (n =

521). Concomitant valvular heart disease was present in 3,544 patients (39.7%), with tricuspid regurgitation the most frequently encountered (21.6%). Among moderate and severe MR, primary MR was more frequent than secondary MR (58.8% versus 23.5%), with degenerative valve disease being the most common cause of primary MR (49.2%). A third group composed of mixed forms of MR was described in 17.8% of cases.

Conclusion: MR is a common finding on echocardiography, and is frequently associated with other valvular heart disease. Most MRs are of degenerative origin. The primary and secondary forms of MR differ significantly in their clinical presentation with regard to gender, age, and ventricular function. There appears to be a gap for a 'mixed' group, though further studies are needed to confirm this suggestion.

The Journal of Heart Valve Disease 2016;25:

The prevalence of mitral regurgitation (MR) increases with age, and it is associated with a worse prognosis in later life. Yet, its true prevalence is probably underestimated since most studies are based on surgical series or selected populations, and population-based epidemiological studies are lacking. Available data from the Euro Heart Survey have placed MR as the second-most frequent valvular heart disease

requiring surgery, and it is estimated that 10% of subjects aged over 75 years will have some degree of MR (1). In the United States, MR is the most common valvular heart disease, with an estimated prevalence of 1.5% to 1.9% (2).

If the prevalence of MR is not fully known, its etiology and mechanisms are even more unexplored. Population-based studies have not addressed the etiology and mechanism(s) of MR, and echocardiographic series refer either to primary or secondary MR, without studying their distribution in the whole population of patients with significant MR. In many cases, series are

Address for correspondence:
Prof. J Zamorano, University Alcala de Henares, Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9,100, 28034 Madrid, Spain
e-mail: zamorano@secardiologia.es

based on surgical specimen examinations to determine the etiology and mechanism, but there are important limitations before these results can be extrapolated to the general population. Nevertheless, and despite these limitations, the spectrum of MR etiology in developed countries is changing, with an increase in primary degenerative MR and secondary MR, and a significant decrease in rheumatic etiology (3).

Echocardiography plays a key role in the comprehensive evaluation of MR. It is the most reliable tool to detect its presence, to evaluate its etiology and mechanism, and to assess its severity. In light of this, and knowing the limited knowledge of basic aspects of this valvular heart disease frequently seen in clinical practice, the present prospective multicenter echocardiographic study was conducted to evaluate the burden of MR, with attention focused on its frequency, severity, etiology and mechanism, and other associated conditions.

Clinical material and methods

Study population

All patients undergoing an echocardiographic study at nine tertiary hospitals between February and June 2015 were prospectively included. These nine hospitals serve a population of over 4,150,000 people. All echocardiographic studies which had a final validated report and had been conducted by an experienced echocardiographer were considered for inclusion. Subsequently, a total of 39,855 studies was included, and approval to conduct the study was granted by the Local Ethics Committee.

Echocardiography

All echocardiograms were performed as recommended by the European Association of Cardiovascular Imaging. MR evaluation was performed in accordance with this recommendation (4). Two-dimensional transthoracic echocardiography was used as the first-line imaging modality.

Following the assessment of valve morphology, MR was classified according to its etiology as primary when structural abnormalities were described, or otherwise secondary. In patients with both types, left ventricular remodeling and resultant tethering of the mitral valve and structural lesions of the valve, the MR was classified as mixed.

A careful assessment of the regurgitant jet in multiple views by color Doppler was performed to diagnose mild regurgitation, with no further quantification. In cases with significant regurgitation, quantitative methods such as vena contracta or proximal isovelocity surface area were used to evaluate the severity, when

feasible. MR severity was graded into four groups, ranging from none or trace to severe. Patients with moderate to severe MR were selected for the analysis.

Ventricular and atrial sizes and function were measured using diameters and volumes, and normalized for body surface area. More than mild valvular heart disease was considered as significant concomitant valvular heart disease, and was also reported.

Statistical analysis

Baseline characteristics were expressed as mean \pm SD for continuous variables, and as frequencies and percentages for categorical variables. MR was classified into three groups according to its mechanism (primary, secondary, or mixed). Equality of variances between groups was tested using Levene's robust test statistic. Student's t-test was used for comparisons between the two groups for quantitative variables. For the situation of unequal variances, the Satterthwaite approximation was applied. A Z-test was used for comparing two sample proportions, and a Bonferroni-Holm adjustment was used for multiple comparisons. A p-value <0.05 was considered to be statistically significant.

All statistical analyses were performed using Stata statistical analysis software, version 14.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Results

Study population

Mild or greater MR was detected in 8,997 of the 39,855 (22.6%) consecutive echocardiographic studies performed. The mean age of the patients (51.5% females) was 72.5 ± 13.0 years, and the mean body mass index was 27.4 ± 5.2 kg/m². Among the patients, 66.3% were in sinus rhythm, 29.4% in atrial fibrillation, and 4.3% showed a paced rhythm. MR severity was mild in 82.5% of patients (n = 7,376), moderate in 11.7% (n = 1,048) and severe in 5.8% (n = 521). Concomitant valvular heart disease was present in 3,544 patients (39.7%), with tricuspid regurgitation the most frequently encountered (21.6%). Aortic regurgitation, aortic stenosis and mitral stenosis were present in 15.4%, 11.6% and 4.3% of the patients, respectively.

Moderate and severe mitral regurgitation

Moderate or severe MR was reported in 1,569 of the 39,855 echocardiography studies (3.9%; 95% CI 3.8-4.1%). The direction of the regurgitant jet was most often central (49.9%), while a medial, lateral, or complex jet was present in 12.7%, 18.9%, and 18.5% of cases, respectively.

Table I: Comparison between isolated mitral regurgitation (MR) and MR with concomitant aortic regurgitation (AR).

Parameter	MR (n = 749)	MR+AR (n = 119)	Mean difference (95% CI)	p-value*
Age (years)	68.3	71.2	-2.9 (-5.6 to -0.2)	0.306
Female gender (%)	41.3	37.8	3.5 (-5.9 to 12.9)	1
Atrial fibrillation (%)	24.6	33.1	-8.4 (-17.5 to 0.5)	0.401
Primary MR (%)	57.6	71.8	-14.5 (-23.1 to -5.3)	0.041
Central jet (%)	43.8	50.1	-7.1 (-16.9 to 2.7)	0.764
Left atrial diameter (mm)	26	26	0.1 (-1.2 to 1.3)	1
Left atrial volume (ml)	55	56	-1.6 (-7.7 to 4.6)	1
LV end-diastolic diameter (mm)	31	33	-1.8 (-3.0 to -0.6)	0.031
LV end-systolic diameter (mm)	22	23	-1.4 (-2.9 to 0.1)	0.397
LV end-diastolic volume (ml)	76	93	-16.8 (-24.8 to -8.9)	<0.001
LV end-systolic volume (ml)	41	48	-6.7 (-13.7 to 0.4)	0.441
LV ejection fraction (%)	53	55	-1.7 (-4.9 to 1.4)	1
PSP (mmHg)	39	36	3.1 (0.7 to 5.5)	0.124

*p-values adjusted.

LV: Left ventricular; PSP: Pulmonary systolic pressure.

Significant MR was associated with other valve diseases, with the grade greater than mild in 52.1% of cases. Patients with isolated MR were compared with patients in whom MR was associated with AR (see Table I).

According to the condition's etiology, 58.8% (n = 903) of the cases were classified as primary MR, 23.5% (n = 361) as secondary MR, and 17.8% (n = 273) were described as mixed forms of MR. Degenerative disease was the most common cause of primary MR (54.2%), followed by Barlow's disease (15.8%), rheumatic disease (11.5%), endocarditis (2.3%), congenital disease (1.3%), and other causes (14.9%).

The proportion of patients with mixed MR ranged from 1.6% to 33.5% among hospitals (see Table II). Details of comparisons between primary with mixed and secondary MR are listed in Tables III and IV.

Discussion

To the best of the present authors' knowledge, this prospective study has been the first to analyze the prevalence of MR among a large cohort of echocardiographic studies performed according to current international guidelines with modern technology. Moreover, it is the first study to provide information regarding the mechanism and etiology of MR, as well as additional echocardiographic parameters to further characterize the studied population.

To date, the prevalence of MR has not been fully studied and its true prevalence remains unknown, with previous reports having shown discordant results. This is due mainly to the use of small samples and extreme heterogeneity in the criteria used to define both the presence and severity of MR. The only two studies in which the prevalence of MR has been analyzed in a

Table II: Mixed mitral regurgitation (MR) prevalence among the nine hospitals (A to J).

MR status	Hospital								
	A	B	C	D	E	F	H	I	J
Primary (%)	52.5	72.8	30.8	59.5	67.2	52.1	66.2	61.7	66.9
Secondary (%)	44.6	23.1	59.2	33.6	24.3	28.9	19.7	11.7	24.6
Mixed (%)	2.9	4.0	10.1	6.9	8.6	19.0	14.1	26.6	8.5

Table III: Comparisons between primary and secondary mitral regurgitation (MR).

	Primary MR (n = 903)	Secondary MR (n = 361)	Mean difference (95% CI)	p-value*
Age (years)	71.9	68.2	3.6 (1.9 to 5.4)	<0.001
Female gender (%)	56.5	29.7	26.7 (21.0 to 32.5)	<0.001
Atrial fibrillation (%)	38.1	34.2	3.9 (-1.9 to 9.8)	1
Concomitant valve disease (%)	53.0	43.0	10.0 (3.9 to 16.1)	0.0171
Central jet (%)	43.1	66.2	-23.1 (-29 to -17.1)	<0.001
Left atrial diameter (mm)	28	27	0.8 (0 to 1.6)	0.427
Left atrial volume (ml)	60	55	4.6 (0.2 to 8.9)	0.362
LV end-diastolic diameter (mm)	30	34	-3.9 (-4.7 to -3.2)	<0.001
LV end-systolic diameter (mm)	19	27	-7.5 (-8.5 to -6.5)	<0.001
LV end-diastolic volume (ml)	64	91	-27 (-33 to -22)	<0.001
LV end-systolic volume (ml)	28	60	-32 (-36 to -27)	<0.001
LV ejection fraction (%)	62	38	24 (22 to 26)	<0.001
PSP (mmHg)	44	45	-0.9 (-3.2 to 1.3)	1

*p-values adjusted.
Abbreviations as Table I.

Table IV: Comparison between primary and mixed mitral regurgitation (MR).

	Primary MR (n = 903)	Mixed MR (n = 273)	Mean difference (95% CI)	p-value*
Age (years)	71.9	74.4	-2.5 (-4.2 to -0.8)	0.043
Female gender (%)	56.5	43.4	13.1 (6.3 to 19.8)	0.002
Atrial fibrillation (%)	38.1	39.6	-1.5 (-8.1 to 5.1)	1
Concomitant valve disease (%)	53.0	61.5	-8.6 (-15.2 to -1.9)	0.128
Central jet (%)	43.1	49.1	-5.9 (-12.7 to 0.9)	0.533
Left atrial diameter (mm)	28	28	-0.9 (-1.9 to 0.2)	0.517
Left atrial volume (ml)	60	65	-5.7 (-11.1 to -0.3)	0.356
LV end-diastolic diameter (mm)	30	33	-2.4 (-3.3 to -1.6)	<0.001
LV end-systolic diameter (mm)	19	24	-5.0 (-6.1 to -3.8)	<0.001
LV end-diastolic volume (ml)	64	77	-13 (-19 to -7)	0.001
LV end-systolic volume (ml)	28	47	-19 (-24 to -14)	<0.001
LV ejection fraction (%)	62	46	16 (14 to 18)	<0.001
PSP (mmHg)	44	48	-4.1 (-6.4 to -1.7)	0.012

*p-values adjusted.
Abbreviations as Table I.

population-based sample reported a prevalence of at least mild MR of 19.0% and 21.6% (5,6). The present results (22.6%) were in agreement with these findings, even though the populations included were quite different. In the present study, consecutive patients referred for an echocardiographic examination were included, whereas in previous studies asymptomatic patients without known cardiac disease were prospectively included. The present data highlight, again, that mild MR is quite common but of little clinical relevance. The similar prevalence of MR found between these different populations was somewhat surprising, but this may have been due to the different methods used to evaluate the presence and severity of MR. Studies conducted during the late 1990s and early 2000s used color-flow Doppler to establish the presence and severity of MR, but today it is well known that this is an inaccurate method for the evaluation of MR and should be used simply to define the presence or absence of MR, and not its severity (4,7). Moreover, Singh et al. (5) excluded patients with a poor acoustic window and other cardiac conditions which may also have influenced the prevalence obtained. In contrast, due to the widespread employment of echocardiography, which is used to rule out significant cardiac disorders even in patients with no clear cardiac symptoms or evidence of cardiac disease, both populations appeared more homogeneous than initially considered. Data acquired from echocardiographic series are limited and provide highly discordant results, with MR prevalence ranging from 10% to 70% (8,9). The main limitations of those studies were the reduced numbers of patients included, the bias of the population studied (non-consecutive patients were referred to echocardiography), and the different methodologies used to assess MR. These issues may preclude any comparison of the present results with those obtained in previous echocardiographic series.

Mitral regurgitation is often associated with other significant valve diseases. However, the frequency of these associations and their burden in patients with MR has not been fully analyzed. Significant MR was associated with other valve disease with grade greater than mild in 52.4% of cases. Aortic regurgitation was present in 15.4%, which was less than previously reported (5). Patients with isolated MR and those with associated AR were compared to assess the burden due to the additional volume overload. Patients with concomitant AR had a larger left ventricular end-diastolic volume (mean difference 16.8 ml; 95% CI 24.8 to 8.9). However, no significant differences were found with regards to age, gender, atrial measures, pulmonary pressure, or ejection fraction.

The etiology and mechanism of MR should form part of all echocardiographic reports, and this is especially

important in cases of moderate or severe MR, where these features play an important role in defining the best therapeutic approach. Although Carpentier's classification addresses all forms of MR, a simplified classification in primary versus secondary or organic versus functional MR is frequently used in clinical practice. Data regarding the incidence of different forms of MR are lacking, however, as epidemiological studies do not refer to the MR mechanism, while echocardiographic studies are limited to specific forms of MR, without addressing this issue. Most evidence is based on surgical series that include only moderate or severe MR patients undergoing surgery, mostly in its primary form (10-12). Further classifications of primary MR etiologies include degenerative, rheumatic, and endocarditis.

The present study sample included 39,855 patients who had been referred to a tertiary hospital for echocardiography. Due to organizational conditions, however, the nine participating hospitals perform the vast majority of echocardiographic studies in their respective areas, without lower-level hospitals as intermediates. Overall, these hospitals serve a population of over four million people, and therefore this is a fairly representative sample of the population of patients referred for echocardiography.

Moderate or severe MR was detected in 3.9% of the studies (95% CI 3.8-4.1%), while the prevalences of primary, secondary, and mixed forms of MR were 58.8%, 23.5%, and 17.8%. Significant differences were noted between groups, with younger male patients seen in the secondary MR groups compared to the older age of patients and a female predominance in primary MR. In the latter group, concomitant valvular heart diseases were more common, which was easily explained by the fact that the primary valve disease may affect other valves, or the disease course may differ. Primary MR disease develops over a long time, allowing concomitant valve dysfunction to progress, whereas secondary MR patients, as expected, showed a larger left ventricle with a lower ejection fraction, despite the lower severity of MR. These findings bring to light the different mechanisms of MR in these two groups of patients.

The prevalence of mixed MR showed a considerable variability among hospitals (see Table II), ranging between 1.6% and 33.5%. The fact that this mixed group is not specified in the guidelines has most likely led to a diversity of criteria used for its definition, with a significant overlap with degenerative MR. However, significant differences were noted between both groups, with older male patients seen in the mixed-MR group. The mixed-MR patients also had a larger left ventricle and a lower ejection fraction (62% versus 46%), as would be expected in secondary MR. Taken

together, these data suggest that there may indeed be a gap for this entity.

Among the primary MR patients, degenerative cases were the most frequently seen, and this was in agreement with published results. However, a marked decrease in rheumatic etiology was noted, with an increase of secondary MR cases, and hence the present results were closer to those of more recent non-surgical publications, where degenerative MR was the predominant valve lesion, representing >40% of cases, followed by secondary MR (up to 25%) and rheumatic valve disease (14-22%) (1,13).

Study limitations

One limitation was that the present investigation was not a population-based epidemiological study, and in using patients who had been referred to a tertiary hospital for echocardiography a selection bias was unavoidably introduced, and the probability of underlying comorbid conditions likely increased. However, it is believed that the study represents the true population within a hospital setting.

In conclusion, mild MR is a very common echocardiographic finding, and a prevalent condition among the general population that appears to have little clinical relevance. Significant MR is present in approximately 4% of all echocardiography studies performed. The association of significant MR with other heart valve diseases is also frequent, especially tricuspid regurgitation. In the present environment, the most significant MRs were of a degenerative origin, while the second most significant were secondary (ischemic and non-ischemic), forcing rheumatic disease - which once was the most common etiology - to fourth place. Primary, secondary, and mixed forms of MR differ significantly in their presentation with regards to gender, age, and ventricular function. Currently, mixed MR is not specified in published guidelines - a fact which has probably led to a diversity of criteria used for its definition. Yet, there appears to be a gap for this entity, although further confirmatory studies are needed.


References

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-1243
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011
3. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-725

4. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-644
5. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897-902
6. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:298-304
7. Chaliki HP, Nishimura RA, Enriquez-Sarano M, Reeder GS. A simplified, practical approach to assessment of severity of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging with proximal convergence: Validation with concomitant cardiac catheterization. *Mayo Clin Proc* 1998;73:929-935
8. Stefano G, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. Prevalence of unsuspected and significant mitral and aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:38-42
9. Lavie CJ, Hebert K, Cassidy M. Prevalence and severity of Doppler-detected valvular regurgitation and estimation of right-sided cardiac pressures in patients with normal two-dimensional echocardiograms. *Chest* 1993;103:226-231
10. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: A study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22-34
11. Agozzino L, Falco A, de Vivo F, et al. Surgical pathology of the mitral valve: Gross and histological study of 1288 surgically excised valves. *Int J Cardiol* 1992;37:79-89
12. Cheunsuchon P, Chuangsuwanich T, Samanthai N, Warnnissorn M, Leksrisakul P, Thongcharoen P. Surgical pathology and etiology of 278 surgically removed mitral valves with pure regurgitation in Thailand. *Cardiovasc Pathol* 2007;16:104-110
13. Toledano F, Crespín M, Ortiz MR, et al. Etiologic spectrum and clinical features of mitral regurgitation in a Spanish population. *J Heart Valve Dis* 2012;21:293-298

Anexo 4. Monteagudo Ruiz JM, Fernández-Golfín C, Mesa D, González-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F. Prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in patients with mitral regurgitation. Echocardiography. 2017 Aug;34(8):1122-1129.

Prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in patients with mitral regurgitation

Juan Manuel Monteagudo Ruiz MD¹  | Covadonga Fernández-Golfín MD¹ | Dolores Mesa MD² | Teresa González-Alujas MD³ | Marta Sitges MD⁴ | Fernando Carrasco-Chinchilla MD⁵ | Chi-Hion Li MD⁶ | Antonio Grande-Trillo MD⁷ | Amparo Martínez MD⁸ | Javier Matabuena MD⁷ | David Alonso-Rodríguez MD⁹ | Iolanda Aquila MD¹ | José Luis Zamorano MD, PhD^{1,10}

¹Center for Research on Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Hospital Ramon y Cajal, University Alcalá, Madrid, Spain

²Cardiology Department, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain

³Cardiology Department, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁴Cardiology Department, Hospital Clinic, Thorax Institute, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Cardiology Department, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

⁶Cardiology Division, Department of Medicine, Hospital de Sant Pau I de la Santa Creu, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷Cardiology Department, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁸Cardiology Department, Hospital Clínico, Santiago de Compostela, Spain

⁹Cardiology Department, Hospital de León, León, Spain

¹⁰University Francisco de Vitoria, Hospital La Zarzuela, Madrid, Spain

Correspondence

Juan Manuel Monteagudo Ruiz, Center for Research on Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Hospital Ramon y Cajal, University Alcalá, Madrid, Spain.
Email: j5469m@gmail.com

Funding information

This study received an unrestricted educational grant from Abbott—University Francisco de Vitoria, La Zarzuela.

Aims: To evaluate how often patients with moderate-to-severe or severe mitral regurgitation (MR) meet the anatomical criteria for MitraClip implant and to examine the role of transthoracic echocardiography (TTE) for this task.

Methods and Results: From February to June 2015, all patients undergoing a TTE in nine Spanish hospitals were prospectively included. Patients with moderate-to-severe and severe mitral regurgitation were selected for analysis. Anatomical eligibility criteria for MitraClip were defined according to the EVEREST trial. A total of 39 855 consecutive TTE were reviewed, and 1403 patients with moderate-to-severe and severe MR were finally included. Primary MR was found in 779 patients (56%). Only in 74 patients (16%), all anatomical criteria for MitraClip could be assessed by TTE. Of these, 56% of patients had optimal valve morphology. Secondary MR was described in 361 patients (26%), and at least 249 of these (69%) had a high surgical risk. All five criteria for MitraClip were adequately assessed by TTE in 299 patients (83%). Of them, 118 patients (39%) had optimal valve morphology.

Conclusions: A considerable proportion of patients have optimal mitral valve morphology for MitraClip. Moreover, TTE was particularly useful in determining whether or not the anatomical criteria for MitraClip implant were met in the majority of patients with secondary MR but in only a minority of those with primary MR.

KEYWORDS

echocardiography, mitral regurgitation, percutaneous intervention

1 | INTRODUCTION

Mitral regurgitation (MR) is one of the most common valve diseases in developed countries.^{1,2} Its frequency and severity increase with age,³ and given the aging population, a greater prevalence is to be expected. Multiple mechanisms have been described in MR, but the most commonly used classification divides MR into primary and secondary.

Primary MR is caused by a lesion affecting some component of the mitral valve apparatus, and when severe, it is associated with an excess of mortality and morbidity.⁴ European and American clinical practice guidelines recommend surgical treatment in symptomatic patients or those with left ventricular dysfunction,^{5,6} being repair of the mitral valve preferable to replacement.

Secondary MR occurs in anatomically normal valves and is due to left ventricle remodeling. It is also associated with a worse prognosis;⁷ however, the role of surgery is uncertain. First of all, patients with secondary MR have a high surgical risk mainly due to significant left ventricular dysfunction and other comorbidities. And second, results of mitral valve surgery in secondary MR are poor, with high risk of MR recurrence and no benefit in terms of mortality. For this reason, alternative percutaneous approaches to treat secondary MR have been developed.

The first phase I study to evaluate the feasibility of a percutaneous approach to repair the mitral valve began in 2003.⁸ It is based in a mechanic implant, MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA), that approximates the anterior and posterior leaflet, mimicking the surgical technique developed by Alfieri and colleagues.⁹ Different studies have shown the safety of the procedure in different MR populations. Benefits in terms of MR reduction and improvement in functional class have been demonstrated as well, and it has become an alternative treatment in selected cases.

However, success of the procedure is directly related to patient's selection. All patients need to fulfill precise echocardiographic criteria before MitraClip can be considered. This is normally due with transthoracic echocardiography, but the role of transthoracic echocardiography (TTE) and mitral valve anatomical-derived limitations are unknown. The aim of this study was to evaluate how often patients with moderate-to-severe or severe MR meet the anatomical criteria for MitraClip implant and to examine the role of transthoracic echocardiography (TTE) for this task in a large population of patients undergoing TTE.

2 | METHODS

2.1 | Study population

From February to June 2015, all patients undergoing a TTE in nine Spanish hospitals were prospectively included. These hospitals serve a population of over four million people. The local ethics committee approved the study.

2.2 | Echocardiography

Mitral regurgitation evaluation was performed as recommended by the European Association of Cardiovascular Imaging.¹⁰ Valve

morphology was carefully evaluated, and MR was classified according to etiology as primary, when intrinsic lesions affecting the mitral valve apparatus were present, or secondary, when MR was due to left ventricle remodeling. A nonquantitative assessment of the regurgitant jet in multiple views by color Doppler was performed to diagnose mitral regurgitation. In case of significant regurgitation, quantitative and semiquantitative methods such as vena contracta or proximal isovelocity surface area (PISA) were performed, when feasible, to evaluate severity. Left ventricular measurements were performed complying with EACVI/ASE recommendations.¹¹ Patients with moderate-to-severe and severe mitral regurgitation were selected for analysis. Patients with rheumatic valve disease were excluded.

2.3 | Classification

Surgical indications in primary mitral regurgitation were defined, adapted from current European and American guidelines^{5,6}: (1) symptomatic patients, (2) asymptomatic patients with LV dysfunction (left ventricular end-systolic diameter ≥ 40 mm and/or left ventricular ejection fraction $\leq 60\%$), and (3) asymptomatic patients with pulmonary hypertension (systolic pulmonary pressure > 50 mm Hg).

Age older than 80 years, age older than 75 years with left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 40\%$, and secondary MR with LVEF $< 40\%$ were considered high-risk criteria.^{12,13}

Anatomical eligibility criteria for MitraClip were defined according to the EVEREST trial¹⁴:

- Regardless the etiology, (1) mitral valve area must be over 4 cm^2 , (2) there should not be calcification in the grasping area, and (3) the mobile posterior leaflet length must be longer than 10 mm.
- Primary mitral regurgitation with mitral valve flail, (4) flail width must be < 15 mm and (5) flail height must be < 10 mm.
- Secondary mitral regurgitation, (4) the origin must be in the central part of the leaflets, and (5) coaptation depth must be < 11 mm.

Figures 1 and 2 illustrate the anatomical criteria for MitraClip for primary and secondary mitral regurgitation by TTE.

3 | RESULTS

3.1 | Study population

A total of 39 855 consecutive TTE were reviewed. Moderate-to-severe or severe MR was detected in 1537 studies. Patients with rheumatic valve disease were excluded ($n=134$). Therefore, 1403 patients were finally included in the study. Primary MR was found in 779 of them (56%), whereas secondary and mixed MR were described respectively in 361 (26%) and 263 (19%) studies (Figure 3).

Mean age of the sample was 71 years ($SD=13.8$), and 45% were female. Atrial fibrillation was present in 35% of patients. The echocardiographic characteristics are shown in Table 1.

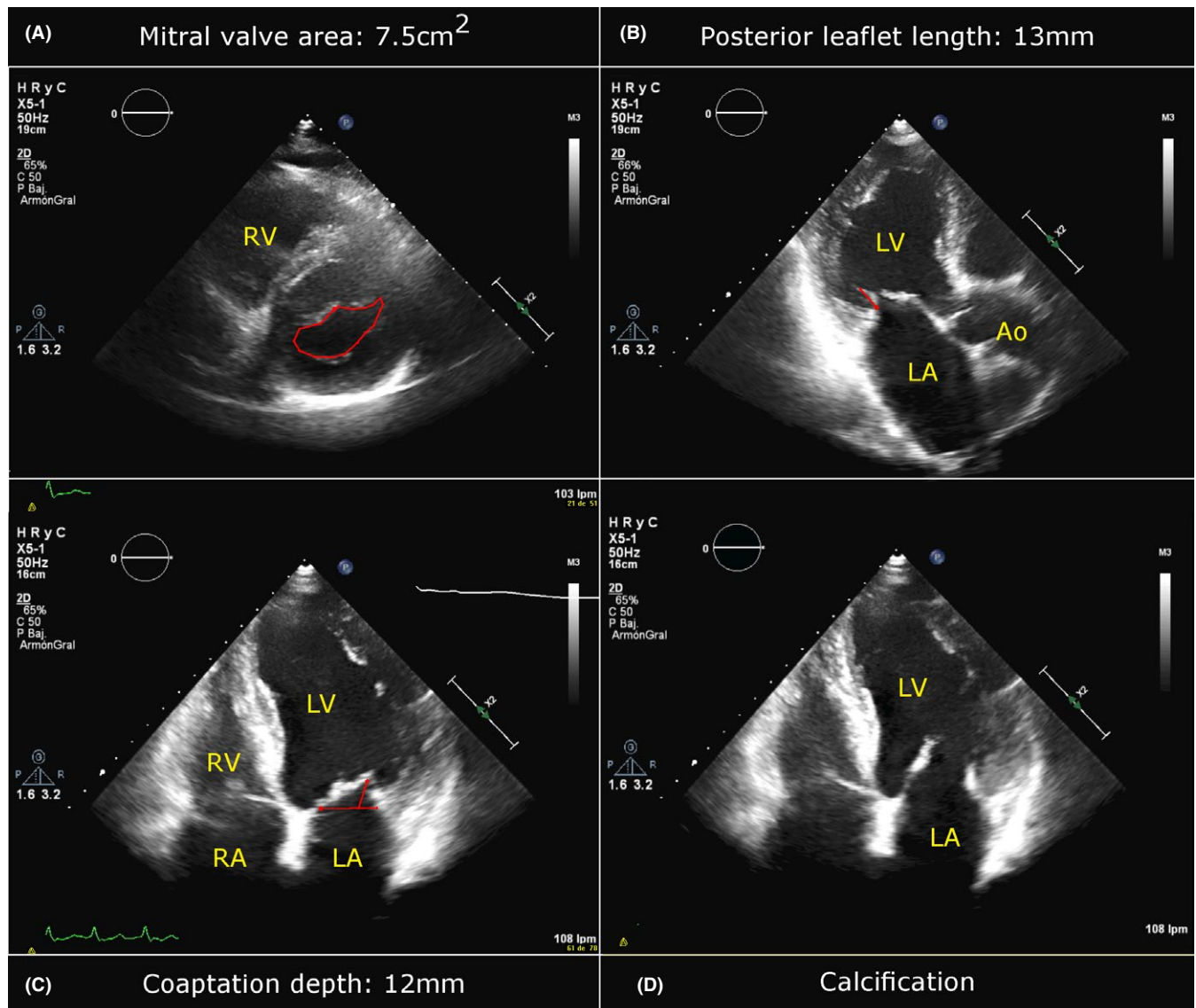


FIGURE 1 Anatomical criteria for MitraClip by transthoracic echocardiography. A. Short-axis view of mitral valve depicting orifice area by planimetry. B. Apical long-axis view showing posterior leaflet length measurement. C. Four-chamber view showing coaptation depth measurement. D. Four-chamber view depicting calcification in the grasping area

3.2 | Primary mitral regurgitation

Left ventricular dysfunction understood as a LVEF below 60% or a left ventricular end-systolic diameter (LVESD) ≥ 40 mm was present in 362 patients (46%). Pulmonary hypertension was described in 180 patients (23%). A total of 443 patients (57%) had surgical indication. Of these, at least 39% had a high surgical risk.

All consecutive echocardiographic studies have been included, regardless of acoustic window. In some patients with suboptimal acoustic window, the evaluation of some aspects could not be accurately performed. Regarding anatomical eligibility criteria, calcification in the grasping area, mitral valve area, and mobile posterior leaflet length could be adequately assessed by transthoracic echocardiography in 95%, 90%, and 91% of cases, respectively. A flail valve was detected in 56% of patients. Of these, flail height and flail

width could be measured in 35% and 46% of studies. Only in one of five transthoracic echocardiograms in which a flail was present, both flail height and width measures could be adequately performed. Table 2 and Figure 4 show how often patients with moderate-to-severe or severe primary MR met the anatomical criteria for MitraClip implant.

3.3 | Secondary mitral regurgitation

The proportion of patients 80 and over stood at 17%. Severe left ventricular dysfunction (LVEF $< 30\%$) was found in 123 patients (34%), and at least 249 patients (69%) had a high surgical risk.

Regarding echocardiographic criteria for MitraClip, all five criteria (calcification in the grasping area, mitral valve area, mobile posterior leaflet length, MR origin, and coaptation depth) were adequately

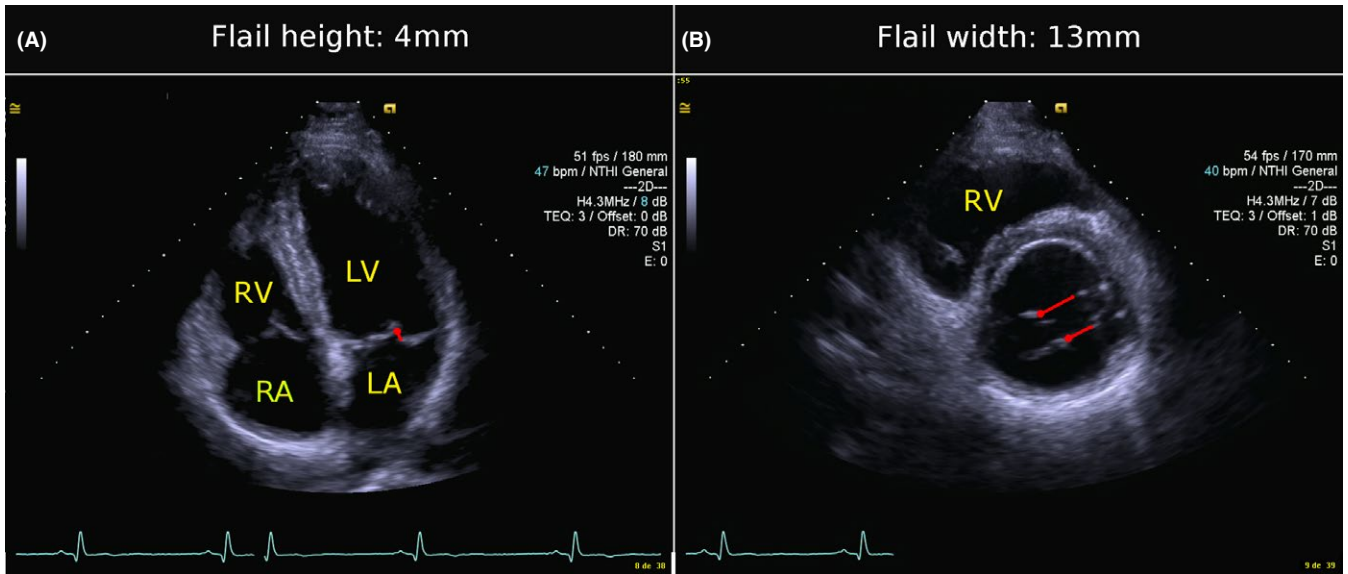


FIGURE 2 Measurement of flail height (A) and flail width (B) by transthoracic echocardiography

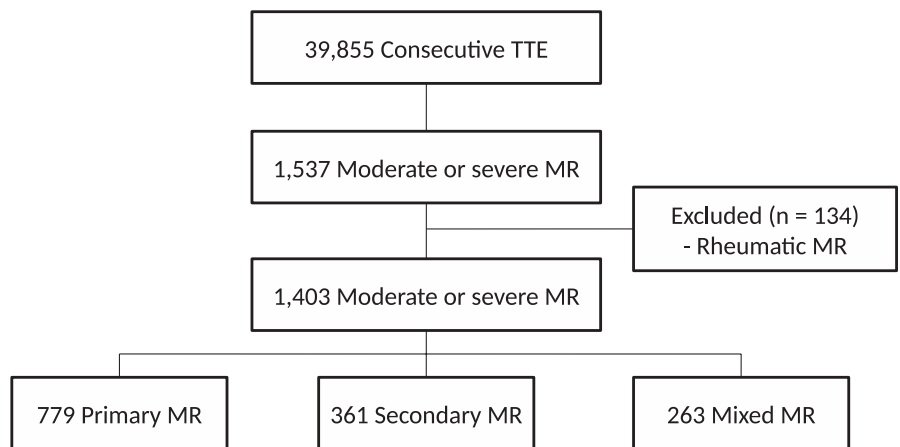


FIGURE 3 Flowchart of study selection. TTE=transthoracic echocardiography; MR=mitral regurgitation

TABLE 1 Echocardiographic characteristics of patients with moderate or severe MR

Echocardiographic characteristics	Moderate or severe MR
Left atrial volume	107 mm (±45.9)
Left ventricular end-diastolic diameter	56 mm (±9.2)
Left ventricular end-diastolic volume	138 mm (±62.3)
Left ventricular end-systolic diameter	39 mm (±12.0)
Left ventricular end-systolic volume	77 mm (±53.8)
Ejection fraction	53% (±17.4)
Pulmonary artery systolic pressure	44 mm Hg (±16.2)

MR=mitral regurgitation.

assessed by transthoracic echocardiography in 299 patients (83%). Of them, 118 patients (39%) had optimal valve morphology. Data for each criterion are shown in Table 3 (Figure 5).

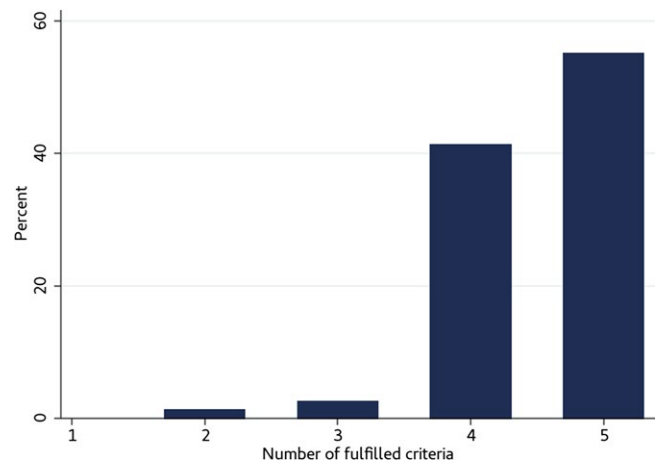


FIGURE 4 Anatomical criteria for MitraClip implant in patients with flail valve

TABLE 2 Anatomical criteria for MitraClip implant in patients with mitral valve flail

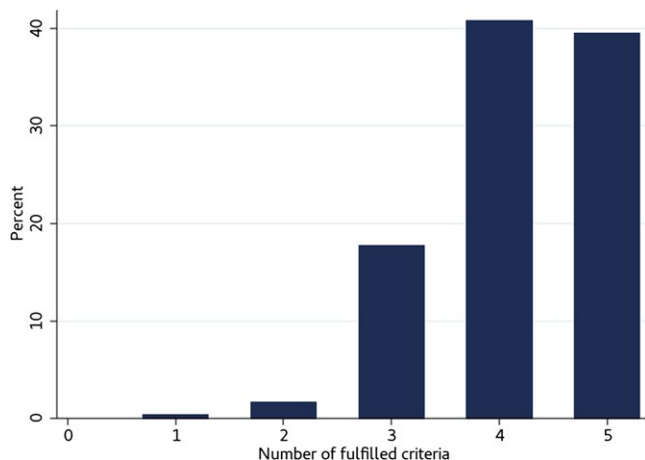
Criteria	Mitral valve flail (n=440)	
	Fulfilled	Nonassessable
Absence of calcification in the grasping area	73% (n=307)	5% (n=21)
Mitral valve area >4 cm ²	94% (n=376)	10% (n=42)
Mobile posterior leaflet length >10 mm	80% (n=319)	9% (n=40)
Flail width <15 mm	97% (n=196)	54% (n=238)
Flail height <10 mm	96% (n=146)	65% (n=288)

MR=mitral regurgitation.

TABLE 3 Anatomical criteria for MitraClip implant in patients with secondary MR

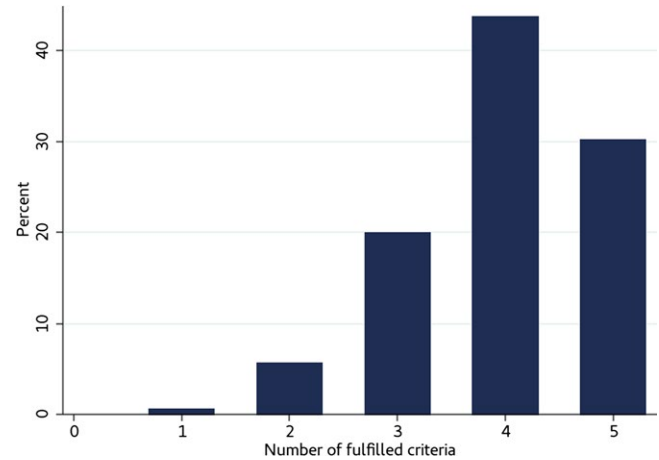
Criteria	Secondary MR (n=361)	
	Fulfilled	Nonassessable
Absence of calcification in the grasping area	85% (n=288)	7% (n=24)
Mitral valve area >4 cm ²	95% (n=299)	13% (n=46)
Mobile posterior leaflet length >10 mm	85% (n=289)	6% (n=22)
Origin in the central part of the leaflets	66% (n=233)	2% (n=9)
Coaptation depth <11 mm	84% (n=280)	7% (n=26)

MR=mitral regurgitation.

**FIGURE 5** Anatomical criteria for MitraClip implant in patients with secondary mitral regurgitation

3.4 | Mixed mitral regurgitation

The concomitant presence of both mechanisms of mitral regurgitation was described in up to 19% of the studies. In most of them, the predominant component was the functional one, whereas in 63 patients (24%) dominated the degenerative component. In this group, a higher

**FIGURE 6** Anatomical criteria for MitraClip implant in patients with mixed mitral regurgitation

proportion of very elderly adults was observed, with 35% of patients over 80 years of age. In 176 studies (49%), all criteria could be assessed with TTE, and only in 53 of these (30%), an optimal anatomy was found (Table 4, Figure 6).

4 | DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first multicenter prospective study to examine the prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in a large cohort of patients with MR.

A total of 1403 studies with moderate-to-severe or severe mitral regurgitation were reviewed. As primary and secondary MR are two separate entities with different management and prognosis, they were considered separately in the present study. In the cases where both mechanisms were present, the predominant component was considered.

4.1 | Primary mitral regurgitation

In primary MR, mitral valve surgery is associated with a low perioperative risk and good long-term results,^{4,15,16} being the treatment of choice. Mitral valve repair is preferred when feasible, showing superior long-term survival and similar rates of reintervention.¹⁷ However, in the Euro Heart Survey on valvular heart disease, 49% of patients with severe symptomatic mitral regurgitation did not undergo surgery. The most frequent sole reason for not performing an intervention was old age (27.6%).^{1,18} This is consistent with our data in which a large proportion of patients were 80 or older (30%) or presented high surgical risk (47%).

The EVEREST II was the first randomized trial comparing MitraClip vs mitral valve surgery. The authors concluded that the MitraClip device was safer and associated with similar improvements in clinical outcomes although less effective at reducing mitral regurgitation.¹⁴ Given the interest of this procedure in patients with high surgical risk in which other therapeutic options are unfeasible, the High

TABLE 4 Anatomical criteria for MitraClip implant in patients with mixed MR

Criteria	Predominance of the degenerative component (n=63)		Predominance of the functional component (n=200)	
	Fulfilled	NA	Fulfilled	NA
Absence of calcification in the grasping area	54% (n=32)	14% (n=9)	83% (n=160)	4% (n=8)
Mitral valve area >4 cm ²	94% (n=51)	6% (n=4)	89% (n=166)	7% (n=14)
Mobile posterior leaflet length >10 mm	72% (n=42)	8% (n=5)	79% (n=148)	6% (n=12)
Flail width <15 mm	100% (n=15)	76% (n=48)	—	—
Flail height <10 mm	96% (n=23)	62% (n=39)	—	—
Origin in the central part of the leaflets	—	—	48% (n=94)	3% (n=5)
Coaptation depth <11 mm	—	—	89% (n=157)	12% (n=23)

MR=mitral regurgitation; NA=nonassessable.

Risk Study, an arm of the EVEREST II trial, was conducted, concluding that MitraClip is a feasible, relatively safe, and effective option.¹³ Subsequent studies have reached similar conclusions.¹⁹

However, the applicability of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair is limited because precise anatomical criteria have to be met to make a patient suitable.

Two-dimensional transthoracic echocardiography is the first-line imaging modality in the evaluation of valvular heart diseases and includes an assessment of severity and mechanisms. In the EVEREST studies, the mitral valve morphology was assessed by transesophageal echocardiography. We sought to examine the power of transthoracic echocardiography in the evaluation of mitral valve morphology.

Regarding primary mitral regurgitation, a transthoracic study was insufficient in most cases. Only in 74 patients (16%), all aspects could be assessed. The main limitation was the evaluation of flail dimensions. Whereas mitral valve area, calcification in the grasping area, and posterior leaflet length were adequately examined in more than 85% of the studies, the assessment of both flail height and flail width could only be performed in 19% of cases. These data support the necessity of a preinterventional transesophageal echocardiographic assessment in patients with primary mitral regurgitation and contrast with a previously published study that compared the feasibility and agreement between transthoracic and transesophageal echocardiography in the assessment of anatomical eligibility for MitraClip procedure. Gripari et al.²⁰ found that measurements were feasible in all cases with TTE and concluded that TTE could be used interchangeably for TEE except for leaflet thickness.

Respecting anatomical criteria, 56% of patients had optimal valve morphology according to the EVEREST trial criteria. A mitral valve area over 4 cm² was the most commonly fulfilled criterion (94%). A mobile posterior leaflet length longer than 10 mm was the most limiting aspect (80%). However, anatomical criteria are evolving, and in experienced centers, patients with nonoptimal valve morphology have undergone the procedure with good results.²¹ All considered, a substantial proportion of patients with primary mitral regurgitation could be suitable candidates for MitraClip therapy.

4.2 | Secondary mitral regurgitation

Secondary mitral regurgitation is associated with excess mortality. However, the optimal therapeutic approach remains uncertain. In European and American clinical practice guidelines, mitral valve surgery has a class IIb indication for patients with severe secondary MR who remain symptomatic despite optimal medical treatment. Indeed, there is no strong evidence to support that correcting MR improves survival or clinical outcomes^{22,23} as randomized clinical trials have never been conducted. Furthermore, as already discussed, a considerable proportion refused surgery because of age and comorbidities and were treated with medical therapy. This subset of patients could benefit from a percutaneous intervention, and although most patients in the EVEREST II trial had primary mitral regurgitation, in real-life experience, the majority of patients who underwent MitraClip implant had secondary MR.²⁴ Recent studies comparing patients treated with optimal medical therapy and patients who underwent the MitraClip procedure have found better survival benefits of percutaneous mitral valve repair.^{25,26}

Regarding the assessment of anatomical criteria in patients with secondary mitral regurgitation, the transthoracic study allowed an adequate evaluation of all aspects in 299 patients (83%). Therefore, transthoracic echocardiography seems to be a powerful tool in the evaluation of mitral valve morphology in patients with secondary mitral regurgitation. Of these patients, a considerable amount (39%) had optimal valve morphology. One more, a mitral valve area over 4 cm² was the most commonly met criterion (95%), whereas central regurgitant jet origin was the most limiting (66%).

4.3 | Limitations

All echocardiographic studies were conducted according to the usual practice of the investigating hospitals, with special attention to valve morphology and following the recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging, according to a protocol previously established. However, the sample comprises clinically indicated

echocardiograms performed in experienced echocardiography laboratories whose results guide the management of real patients. Some degree of variability between centers is expected. We believe this large cohort represents a real-world sample of patients with mitral regurgitation. Given the sample size, clinical characteristics and comorbidities could not be exhaustively collected and there was no external validation. This may have resulted in an underestimation of surgical risk.

Finally, we presume that measurements on TTE are accurate as suggested by previous studies.²⁰ However, they were not compared with corresponding TEE values as TEE was not performed in all cases.

5 | CONCLUSIONS

Even though significant MR is associated with excess of mortality and morbidity, many patients refused surgery because of age and comorbidities. This subset of patients could benefit from a percutaneous intervention. Although the applicability of edge-to-edge repair with the MitraClip system is limited by valve morphology, our findings suggest that a considerable proportion of patients with moderate-to-severe MR are eligible for the procedure. In addition, we found that TTE was particularly useful in determining whether or not the anatomical criteria for MitraClip implant were met in the majority of patients with secondary MR but in only a minority of those with primary MR.

CONFLICT OF INTEREST

None.

REFERENCES

- Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–1011.
- Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990;3:54–63.
- Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996;335:1417–1423.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:e1–e132.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103:1759–1764.
- Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2134–2140.
- Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13:240–245.
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:307–332.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–270.
- Andalib A, Mamane S, Schiller I, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical outcomes following mitral valve surgery in octogenarians: implications for transcatheter mitral valve interventions. *EuroIntervention*. 2014;9:1225–1234.
- Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair; the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:130–139.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395–1406.
- Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875–883.
- Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:797–804.
- McNeely CA, Vassileva CM. Long-term outcomes of mitral valve repair versus replacement for degenerative disease: a systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11:157–162.
- Mirabel M, lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28:1358–1365.
- Munkholm-Larsen S, Wan B, Tian DH, et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. *Heart*. 2014;100:473–478.
- Gripari P, Maffessanti F, Tamborini G, et al. Patients selection for MitraClip: time to move to transthoracic echocardiographic screening? *Int J Cardiol*. 2014;176:491–494.
- Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, et al. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:74–82.
- Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:381–387.
- Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012;125:2639–2648.
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1052–1061.

25. Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, et al. Comparison of percutaneous mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2016;117:271-277.
26. Swaans MJ, Bakker AL, Alipour A, et al. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:875-881.

How to cite this article: Monteagudo Ruiz JM, Fernández-Golfín C, Mesa D, et al. Prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in patients with mitral regurgitation. *Echocardiography.* 2017;34:1122-1129. <https://doi.org/10.1111/echo.13592>

Anexo 5. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 May 1;19(5):503-507.

Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip)

Juan Manuel Monteagudo Ruiz^{1*}, Maurizio Galderisi², Agostino Buonauro², Luigi Badano³, Patrizia Aruta³, Martin J. Swaans⁴, Laura Sanchis⁴, Antti Saraste⁵, Mark Monaghan⁶, Konstantinos C. Theodoropoulos⁶, Michael Papitsas⁶, Noah Liel-Cohen⁷, Sergio Kobal⁷, Mojca Bervar⁸, Boštjan Berlot⁸, Gerasimos Filippatos⁹, Ignatios Ikonomidis⁹, Spyridon Katsanos⁹, Felix C. Tanner¹⁰, Daniela Cassani¹⁰, Francesco F. Faletra¹¹, Laura A. Leo¹¹, Amparo Martinez¹², Javier Matabuena¹³, Antonio Grande-Trillo¹³, David Alonso-Rodriguez¹⁴, Dolores Mesa¹⁵, Teresa Gonzalez-Alujas¹⁶, Marta Sitges¹⁷, Fernando Carrasco-Chinchilla¹⁸, Chi Hion Li¹⁹, Covadonga Fernandez-Golfin¹, and José Luis Zamorano^{1,20}

¹Department of Cardiology, CIBERCV, University of Alcalá, Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9, 100, 28034 Madrid, Spain; ²Laboratory of Standard and Advanced Echocardiography, Department of Advanced Biomedical Sciences, Federico II University Hospital, Via S. Pansini 5, 80131 Naples, Italy; ³Department of Cardiac, Vascular, and Thoracic Sciences, Padova University Hospital, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy; ⁴Department of Cardiology, St Antonius Hospital, Koekoekslaan 1, 3435 Nieuwegein, Netherlands; ⁵Department of Medicine, Turku University Hospital, Kiinamyllykatu 4-8, 20521 Turku, Finland; ⁶Cardiology Department, King's College Hospital, Denmark Hill, Brixton, London SE5 9RS, UK; ⁷Division of Cardiology, Soroka Medical Center and Ben Gurion University of the Negev, Yitzhak I. Rager Blvd 151, 84101 Beersheba, Israel; ⁸Department of Cardiology, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenia; ⁹Department of Cardiology, Attikon Hospital, Rimini 1, 124 62 Chaidari, Greece; ¹⁰Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Switzerland; ¹¹Department of Cardiology, Cardiocentro Ticino, Via Tesserete 48, 6900 Lugano, Switzerland; ¹²Department of Cardiology, University Hospital of Santiago de Compostela, Rúa Choupana, Santiago de Compostela, 15706 A Coruña, Spain; ¹³Department of Cardiology, University Hospital of Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot, 41013 Seville, Spain; ¹⁴Department of Cardiology, Hospital of Leon, Altos de Navas, 24071 León, Spain; ¹⁵Department of Cardiology, University Hospital Reina Sofia, Avenida Menéndez Pidal, 14004 Córdoba, Spain; ¹⁶Department of Cardiology, University Hospital Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain; ¹⁷Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clinic Barcelona, Carrer de Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain; ¹⁸Department of Cardiology, University Hospital Virgen Victoria, Campus de Teatinos, 29010 Málaga, Spain; ¹⁹Cardiology Division, Department of Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Carrer de Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona, Spain; and ²⁰Department of Cardiology, University Francisco de Vitoria, Hospital La Zarzuela, Calle de Pleyades, 25, 28023 Madrid, Spain

Received 8 September 2017; editorial decision 8 January 2018; accepted 13 January 2018; online publish-ahead-of-print 23 February 2018

Aims

To determine the prevalence of mitral regurgitation (MR) in a large cohort of consecutive patients undergoing clinically indicated echocardiography and to examine the distribution of primary and secondary MR.

Methods and results

All patients undergoing an echocardiographic study in 19 European centres within a 3-month period were prospectively included. MR assessment was performed as recommended by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). MR was classified according to mechanism as primary or secondary and aetiologies were reported. A total of 63 463 consecutive echocardiographic studies were reviewed. Any degree of MR was described in 15 501 patients. Concomitant valve disease of at least moderate grade was present in 28.5% of patients, being tricuspid regurgitation the most prevalent. In the subgroup of moderate and severe MR ($n = 3309$), 55% of patients had primary MR and 30% secondary MR. Both mechanisms were described in 14% of the studies. According to Carpentier's classification, 26.7% of MR were classified as I, 19.9% of MR as II, 22.4% of MR as IIIa, and 31.1% of MR as IIIb.

Conclusion

To date, this is the largest echocardiography-based study to analyse the prevalence and aetiology distribution of MR in Europe. The burden of secondary MR was higher than previously described, representing 30% of patients

* Corresponding author. Tel: +34 (66) 5841134; Fax: +34 91 336 85 15. E-mail: J5469M@gmail.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2018. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.


Anexo 6. Santoro C, Galderisi M, Esposito R, Buonauro A, Monteagudo JM, Sorrentino R et al. Global longitudinal strain is a hallmark of cardiac damage in mitral regurgitation: the Italian arm of the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). Cardiovasc Ultrasound. 2019 Nov 21;17(1):28.

RESEARCH

Open Access



Global longitudinal strain is a hallmark of cardiac damage in mitral regurgitation: the Italian arm of the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip)

Ciro Santoro¹, Maurizio Galderisi^{1*} , Roberta Esposito¹, Agostino Buonauro¹, Juan Manuel Monteagudo², Regina Sorrentino¹, Maria Lembo¹, Covadonga Fernandez-Golfín², Bruno Trimarco¹ and Josè Luis Zamorano²

Abstract

Background: The search for reliable cardiac functional parameters is crucial in patients with mitral regurgitation (MR). In the Italian arm of the European Registry of MR, we compared the ability of global longitudinal strain (GLS) and left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) to detect cardiac damage in MR.

Methods: Five hundred four consecutive patients with MR underwent a complete echo-Doppler exam. A total of 431, 53 and 20 patients had degenerative, secondary and mixed MR, respectively. The main echocardiographic parameters, including LV and left atrial (LA) size measurements, pulmonary artery systolic pressure (PASP) and GLS were compared between patients with mild MR ($n = 392$) vs. moderate to severe MR ($n = 112$).

Results: LVEF and GLS were related one another in the pooled population, and separately in patients with mild and moderate/severe MR (all $p < 0.0001$). However, a certain number of patients were above the upper or below the lower limits of the 95% confidence interval (CI) of the normal relation in the pooled population and in patients with mild MR. Only 2 patients were below the 95% CI in moderate to severe MR. After adjusting for confounders by separate multivariate models, LVEF and GLS were independently associated with LV and left atrial size in the pooled population and in mild and moderate/severe MR. GLS, but not LVEF, was also independently associated with PASP in patients with mild and moderate to severe MR.

Conclusions: Both LVEF and GLS are independently associated with LV and LA size, but only GLS is related to pulmonary arterial pressure. GLS is a powerful hallmark of cardiac damage in MR.

Keywords: Mitral regurgitation, Ejection fraction, Global longitudinal strain, Left atrial volume, Pulmonary hypertension

Introduction

The management of mitral regurgitation (MR), the most common valvular heart disease in the developed world [1], is mainly based on symptoms and signs of left ventricular (LV) dysfunction [2, 3]. Nevertheless, physicians face difficulties in detecting subtle progression of symptoms related to MR deterioration. Patients might unwittingly limit

their physical activity because of worsening exercise capacity and overt symptoms. In this clinical setting, physicians are requested to perform a strict follow-up mainly using echocardiographic parameters to detect early signs of LV failure. Nowadays, standard echocardiographic parameters, mainly two-dimensional derived LV ejection fraction (LVEF), are the most commonly used for evaluating LV function and prognosis in patients with MR [4]. However, despite a preserved LVEF, patients with chronic MR often hide an underlying myocardial contractility impairment [5]. LVEF does not take into account the amount of blood flow pushed back in the low-pressure left

* Correspondence: mgalderi@unina.it

¹Department of Advanced Biomedical Science, Interdepartmental Laboratory of Cardiac Imaging, Federico II University Hospital, V. S. Pansini 5, bld 1, 80131 Naples, Italy

Full list of author information is available at the end of the article



atrial (LA) cavity, which does not contribute to the effective stroke volume. Accordingly, patients with chronic MR and impaired LVEF may already have developed an irreversible, undiagnosed myocardial damage. The efforts of cardiologists should be addressed to search for alternative parameters that could unmask subtle, insidious changes in LV contraction.

LV deformation as assessed by speckle tracking echocardiography (STE) has proven to detect subclinical cardiac involvement and have prognostic value in different pathologic conditions [6, 7]. Analysis of myocardial LV deformation by STE also identified early LV dysfunction in patients with asymptomatic severe MR. GLS have demonstrated to predict 5-years all-cause mortality risk in patients with acute heart failure independently from LVEF values [8]. LV global longitudinal strain (GLS) at rest is also a strong predictor of long-term prognosis in a large population of asymptomatic patients with severe primary MR and preserved LVEF [9].

The purpose of the present study was to analyse differences between GLS and LVEF in detecting myocardial damage in patients with different etiology and mechanism of MR, enrolled in the Italian arm of the European Registry of MR (EuMiClip) [10]. Secondly, we aimed to explore potential relationships between longitudinal deformation alteration and echocardiographic structural and functional parameters in patients with MR of different degree.

Methods

Study population

Over a 3-month period (March–June 2016), all consecutive patients with MR were prospectively recruited from the Italian arm of the European Registry of MR (EuMiClip). The registry protocol as well as the enrolment criteria have already been described [10]. Briefly, we included patients with different degree of MR and different etiology, among those referred to our echo-lab (Interdepartmental Laboratory of Cardiac Imaging, Federico II University Hospital, Naples, Italy). All patients gave their informed consent. Physical examination was performed and clinical history was collected. Complete baseline transthoracic echocardiographic studies, including STE acquired in three apical views, were computed. Blood pressure (BP) was measured at the end of the echocardiographic examination. Patients with trivial MR and those with suboptimal image quality that precluded standard echocardiographic examination and/or longitudinal strain determination were excluded.

Echocardiographic exam

All echocardiographic examinations were performed according to the general procedures of EuMiClip Registry [10] and EACVI standardization of the echo

report [11] on a Vivid E9 ultrasound machine (GE Healthcare, Horten, Norway), using a 2.5 MHz transducer with harmonic capability. All the echo parameters were obtained as the average of three consecutive cardiac cycles in patients with sinus rhythm and of five consecutive cardiac cycles in presence of atrial fibrillation. LV dimensions were calculated according to the 2015 ASE/EACVI recommendations for chamber quantification [12], and LVEF was derived by measuring LV end-diastolic and end-systolic volumes with the biplane method. LA volume was indexed for body surface area (LAVi) [12]. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) was derived from the tricuspid regurgitation velocity gradient and inferior vena cava size and reactivity as recommended by the 2015 ESC/ERS guidelines [13]. In addition to the general procedures of the EuMiClip Registry, in the Italian arm of the registry we assessed GLS using STE according to procedures of our laboratory [14]. In particular, peak negative longitudinal strain was measured from 6 segments in each of the three apical views (long-axis, 4- and 2-chamber), and GLS calculated as the average of individual peak strain before aortic valve closure. GLS values were considered positive (sign +) to strengthen the clinical meaning: the higher the values, the better is the strain deformation. Reproducibility of GLS in our laboratory has been recently reported [15].

MR was firstly assessed by color Doppler derived regurgitant jet area as recommended [16]. More than mild MR was computed using quantitative methods, including vena contracta width and/or proximal isovelocity surface area (PISA) when feasible. MR was classified by etiology as “primary” if due to intrinsic valve disease, “secondary” if no valve structural abnormalities were evident, or “mixed” if both LV remodeling with mitral valve tethering and structural valve lesions were present. Causes of primary MR (e.g. degenerative, rheumatic, Barlow’s disease, endocarditis) and/or secondary MR were listed (e.g. ischemic, dilated cardiomyopathy). Information on jet direction (central, medial, lateral, and complex) and presence and degree of calcification and valve segment involved (segment 1, 2 or 3) were collected in patients with moderate to severe MR. In these patients, mechanisms of MR based on the Carpentier’s classification of leaflet motion were also reported: type I, normal leaflet motion; type II, excessive leaflet motion; type III, a-restricted leaflet opening, b-restricted leaflet closure [17]. Concomitant hemodynamically significant valve heart diseases were also searched and reported.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS package, release 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Normal

distribution of data was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. Differences between variables were assessed using the paired t test or one-factor ANOVA as appropriate. Chi-square analysis was used to calculate inter-group rate difference of given parameters. Univariate correlates of a given variable were evaluated by least squares linear regression with computation of means and 95% confidence intervals (CI). Multiple linear regression analysis was performed to identify independent correlates of a given variable, after adjusting for confounders. Multicollinearity was assessed by computation of in-model variance inflation factor. Intra- and inter-observer variability of LA volume, LV end-diastolic volume, end-systolic volume and PASP was assessed by calculating intra-class correlation coefficient (ICC) within 95% confidence intervals (CI). The null hypothesis was rejected at 2-tailed $p < 0.05$.

Results

Distribution and echocardiographic features

Among 1820 patients referring to our echo lab for different cardiac pathologies during the 3 months recruitment period, 504 (27.7%) had evidence of MR of variable degree. Patients' characteristics are summarized in Table 1. The mean age was 59.6 years, with a larger prevalence of women; 21 patients (4%) showed atrial fibrillation at the time of the echocardiographic exam. 109 patients were obese (body mass index ≥ 30 kg/m²) and 161 hypertensive (BP $\geq 140/90$ mmHg) (data not shown in table).

Classification and degree of MR, along with the main anatomical features, are reported in Table 2. The majority of MR patients (85.5%) had a primary etiology (59 with moderate to severe MR). The prevalence of secondary MR was 10.5% ($n = 53$), with a rate of moderate to severe MR of 66%, while very few patients (4%, $n = 20$) exhibited MR with mixed etiology (18 with moderate to severe MR). Prevalence of concomitant hemodynamically significant (more than mild) heart valve diseases are reported. Tricuspid regurgitation was the most frequent (11% of the overall population), followed by aortic regurgitation.

Table 1 Study population characteristics

Variable	Mean \pm SD	Range
Sex (M/F)	275 / 229	–
Age (years)	59.6 \pm 14.3	15–93
Body Weight (Kg)	72.9 \pm 15.2	26–164
Height (m)	1.65 \pm 0.10	1.10–2.38
BMI (Kg/m ²)	26.6 \pm 4.9	12.1–50.6
Heart Rate (bpm)	69.5 \pm 12.3	45–146
Systolic BP (mmHg)	129.0 \pm 17.0	85–200
Diastolic BP (mmHg)	77.1 \pm 9.3	50–110
Atrial Fibrillation (n/%)	21/4%	–

BP Blood pressure, BMI Body mass index

Table 2 Classification of MR based on etiology, mechanism, degree and frequencies of concomitant valve disease in the study population

Variable		Frequencies	Percentage (%)
Etiology	Primitive	431	85.5
	Secondary	53	10.5
	Mixed	20	4
Degree	Mild	392	77.8
	Moderate	104	20.6
	Severe	8	1.6
Mechanism ^a (Carpentier's classification)	Type I	14	12.5
	Type II	4	2.7
	Type III a	53	46.4
	Type III b	41	34.8
Concomitant significant valve disease	Mitral Stenosis	1	0.2
	Aortic Regurgitation	22	4
	Aortic Stenosis	7	1
	Tricuspid regurgitation	55	11

^aOnly for patients with moderate to severe MR

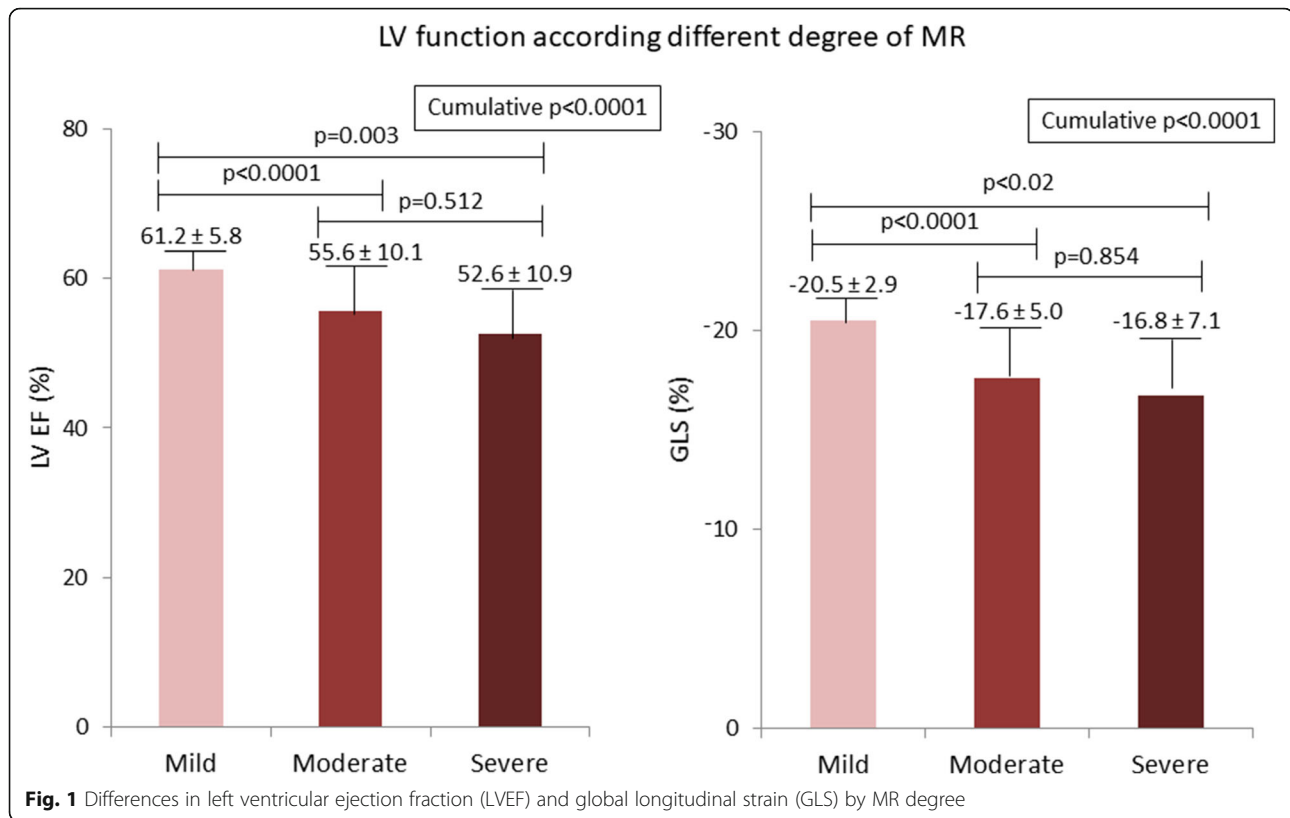
LVEF was $59.9 \pm 7.4\%$ (range 28–77%), LAVi 31.6 ± 12.5 ml/m² (range 12.8–101.3), estimated PASP 19.8 ± 3.7 mmHg (range 5–28 mmHg), and GLS $19.8 \pm 3.7\%$ (5–28%). The feasibility of GLS was almost optimal, it being quantifiable in 460 of the 504 enrolled patients (91%).

Figure 1 depicts the differences in LVEF and GLS according to MR degree. Both LVEF and GLS were lower in moderate than in mild MR, whereas there was no significant difference between moderate and severe MR. Greater LV size and LA volume, lower LVEF and GLS, and higher PAPS (all $p < 0.0001$) were also observed in moderate to severe MR compared to mild MR (Table 3).

Univariate correlations and independent associations

LVEF and GLS were positively related one another in the pooled population ($r = 0.71$), and in both sub-analysis in patients with mild ($r = 0.51$) and moderate to severe MR ($r = 0.84$) (all $p < 0.0001$) (Fig. 2). However, when considering the 95% CI of the normal relation, particularly in the subgroup with mild MR, a certain number of MR patients were above the upper or below the lower limits. Differently, only 2 patients were below the 95% CI of the normal relation in the subgroup with moderate to severe MR.

Figure 3 depicts univariate correlations of both LVEF and GLS in the pooled MR population (top) and in patients with moderate to severe MR (bottom). Of note, both LVEF and GLS correlated negatively with PASP in the entire



study population but, in presence of moderate to severe MR only the correlation with GLS remained significant.

Table 4 shows independent associations of LVEF and GLS, after adjusting for age, body mass index, heart rate and systolic BP obtained by multiple regression analyses in the pooled population and, separately, in patients with mild and moderate to severe MR. In the pooled population, both parameters were independently and negatively associated with LV diameters and volumes as well as with LA size and PASP. In the subgroup with mild MR, only GLS maintained an independent association with PASP. In patients with moderate to severe MR, GLS had a more significant

association with LAVi than LVEF ($p < 0.005$ and $p = 0.008$, respectively) and showed a significant association with PASP ($p = 0.004$), which was not evident for LVEF ($p = 0.09$).

Reproducibility analyses of standard echocardiographic parameters were performed in 20 of our study patients (Additional file 1: Table S1): notably, both intra- and inter-observer reproducibility of GLS was substantially higher than that of LVEF.

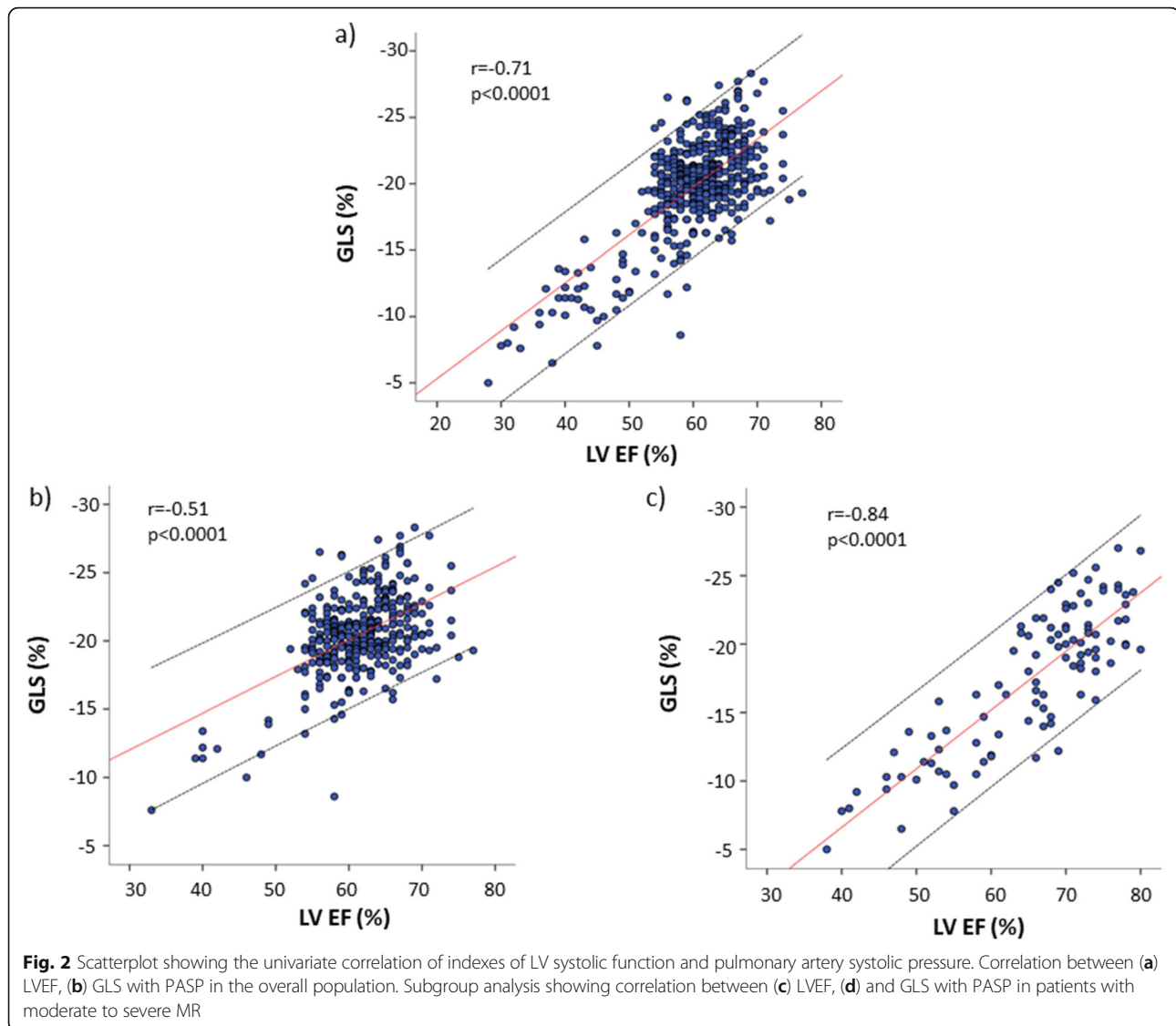
Discussion

In the present study, during a 3-month assessment period of the European Registry of MR in our general

Table 3 Differences of echocardiographic parameters between patients with mild vs. moderate to severe MR

Variable	Mild MR <i>n</i> = 392	Moderate to severe MR <i>n</i> = 112	<i>p</i>
LV end-diastolic diameter (mm)	49.3 ± 6.0	53.4 ± 7.8	<0.0001
LV end-systolic diameter (mm)	31.6 ± 6.0	36.2 ± 9.6	<0.0001
LV end-diastolic volume (ml)	86.9 ± 27.9	104.2 ± 38.6	<0.0001
LV end-systolic volume (ml)	33.9 ± 13.5	49.9 ± 28.3	<0.0001
LV EF (%)	61.2 ± 5.8	55.4 ± 10.1	<0.0001
GLS (%)	20.5 ± 3.0	17.5 ± 5.2	<0.0001
LAVi (ml/m ²)	28.5 ± 8.5	42.6 ± 17.3	<0.0001
Estimated PASP (mmHg)	29.6 ± 7.5	36.9 ± 11.1	<0.0001

GLS Global longitudinal strain, LAVi LA volume index, LV Left ventricular, PASP Pulmonary arterial systolic pressure

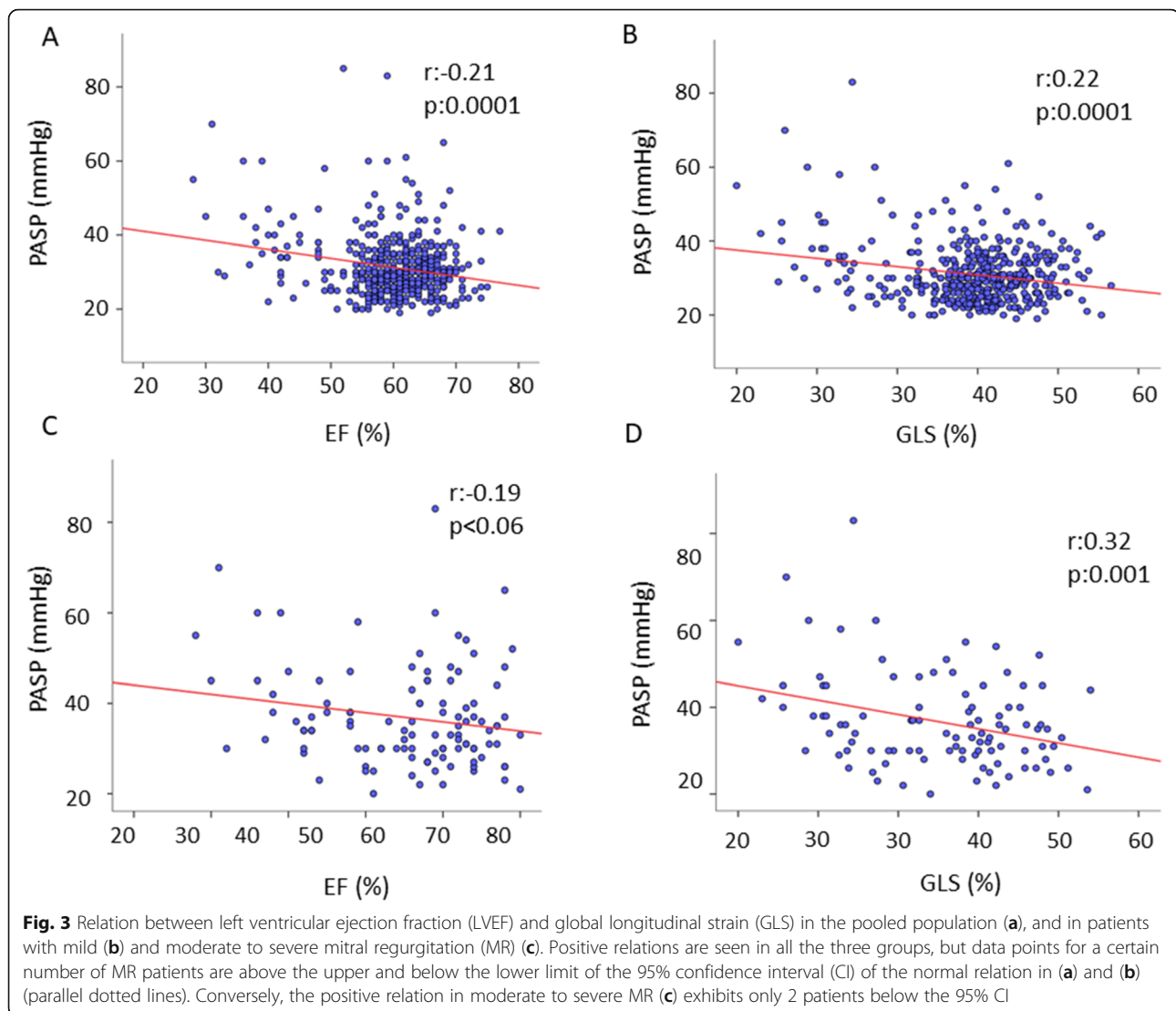


hospital echocardiographic laboratory, 27.7% of patients were diagnosed MR of variable degree. GLS measurement was able to provide valuable clinical information for the detection of target organ damage in this clinical setting. Notably, GLS was obtained in 91% of MR patients, thus demonstrating an almost optimal feasibility. The head-to-head comparison between LVEF and GLS showed that (i) LVEF and GLS are both lower in moderate and severe than in mild MR, (ii) the relation between LVEF and GLS appears to be flatter in mild than in moderate to severe MR, and (iii) GLS, but not LVEF, is independently associated with increased PASP in mild and in moderate to severe MR.

LVEF is a reference parameter for LV systolic function in the clinical practice and is widely used also in patients with MR to guide decision-making, including the choice for surgery [16], and to predict postoperative LV

dysfunction [18–20]. However, due to its strong preload dependence, LVEF is poorly sensitive in detecting early abnormalities of LV contractility [21]. In contrast, despite also being preload-dependent [22], GLS was shown to have significantly better ability to detect early impairment of LV systolic function in both primary [23] and secondary MR [24] and to predict functional capacity in asymptomatic patients with MR and preserved LVEF [25]. GLS is also predictive of post-operative LV dysfunction in MR patients undergoing mitral valve surgery [26, 27] or mitral valve repair [28, 29]. Moreover, LV longitudinal function is the main determinant of mortality in patients with primary MR, whereas resting/exercise LVEF and MR degree at rest have no prognostic value [30].

In the present study, as expected, LVEF and GLS were both lower in moderate to severe MR compared with mild MR, showing a highly significant positive



relationship in the pooled population. Indeed, since LVEF and GLS represent a relative change in volume and length respectively, from a pure mathematical viewpoint it is largely expectable that these two parameters do not correlate in linear fashion [31]. Consistently, in our mild MR subgroup, which mainly includes primary etiology MR and therefore also a lower degree of LV dysfunction, the linear relation between LVEF and GLS was flatter, with few patients with overly higher GLS and a substantially greater number of individuals with disproportionately reduced GLS, in comparison with LVEF. Accordingly, in this subpopulation the proportion of patients with low GLS was greater than that of patients with reduced LVEF. Although we cannot know if GLS reduction in this our subpopulation occurs because MR itself or the concomitance of other cardiovascular risk factors, this finding strongly, albeit indirectly, supports

the ability of GLS to detect early, subclinical abnormalities of LV systolic function in mild MR, not identifiable by LVEF itself.

The incremental diagnostic value of GLS was lost in patients with moderate to severe MR, in whom the slope of the regression line of the relation between these two parameters was as much stronger and no significant differences was found in the proportion of patients with reduced GLS and reduced LVEF. It is conceivable that, with the increase of MR severity, the greater burden of loading changes could tend to equalize the relation between GLS and LVEF which becomes more linear.

Additional insights were provided by the univariate and multivariate associations of both LVEF and GLS with the other echocardiographic measurements used in the EuMiClip Registry. In separate multiple linear

Table 4 Multivariate associations of LV EF and GLS

Dependent Variable	Covariate	β coefficient	p value
a. in the pooled patients MR			
LV EF	LV end-diastolic diameter	-0.41	<0.0001
	LV end-systolic diameter	-0.54	<0.0001
	LV end-diastolic volume	-0.40	<0.0001
	LV end-systolic volume	-0.71	<0.0001
	LA diameter	-0.25	<0.0001
	LAVi	-0.38	<0.0001
	PASP	-0.18	<0.0001
GLS ^a	LV end-diastolic diameter	-0.40	<0.0001
	LV end-systolic diameter	-0.54	<0.0001
	LV end-diastolic volume	-0.40	<0.0001
	LV end-systolic volume	-0.60	<0.0001
	LA diameter	-0.32	<0.0001
	LAVi	-0.41	<0.0001
	PASP	-0.19	<0.0001
b. In patients with mild MR			
LV EF	LV end-diastolic diameter	-0.24	<0.0001
	LV end-systolic diameter	-0.37	<0.0001
	LV end-diastolic volume	-0.22	<0.0001
	LV end-systolic volume	-0.62	<0.0001
	LA diameter	-0.05	0.417
	LAVi	-0.22	<0.0001
	PASP	-0.02	0.735
GLS ^a	LV end-diastolic diameter	-0.20	<0.0001
	LV end-systolic diameter	-0.35	<0.0001
	LV end-diastolic volume	-0.25	<0.0001
	LV end-systolic volume	-0.45	<0.0001
	LA diameter	-0.13	0.04
	LAVi	-0.23	<0.0001
	PASP	-0.18	=0.003
c. In patients with moderate to severe MR			
LV EF	LV end-diastolic diameter	-0.50	<0.0001
	LV end-systolic diameter	-0.59	<0.0001
	LV end-diastolic volume	-0.46	<0.0001
	LV end-systolic volume	-0.72	<0.0001
	LA diameter	-0.21	0.03
	LAVi	-0.27	0.008
	PASP	-0.17	0.09
GLS ^a	LV end-diastolic diameter	-0.47	<0.0001
	LV end-systolic diameter	-0.59	<0.0001
	LV end-diastolic volume	-0.41	<0.0001
	LV end-systolic volume	-0.61	<0.0001
	LA diameter	-0.25	<0.02
	LAVi	-0.29	<0.005
	PASP	-0.30	=0.004

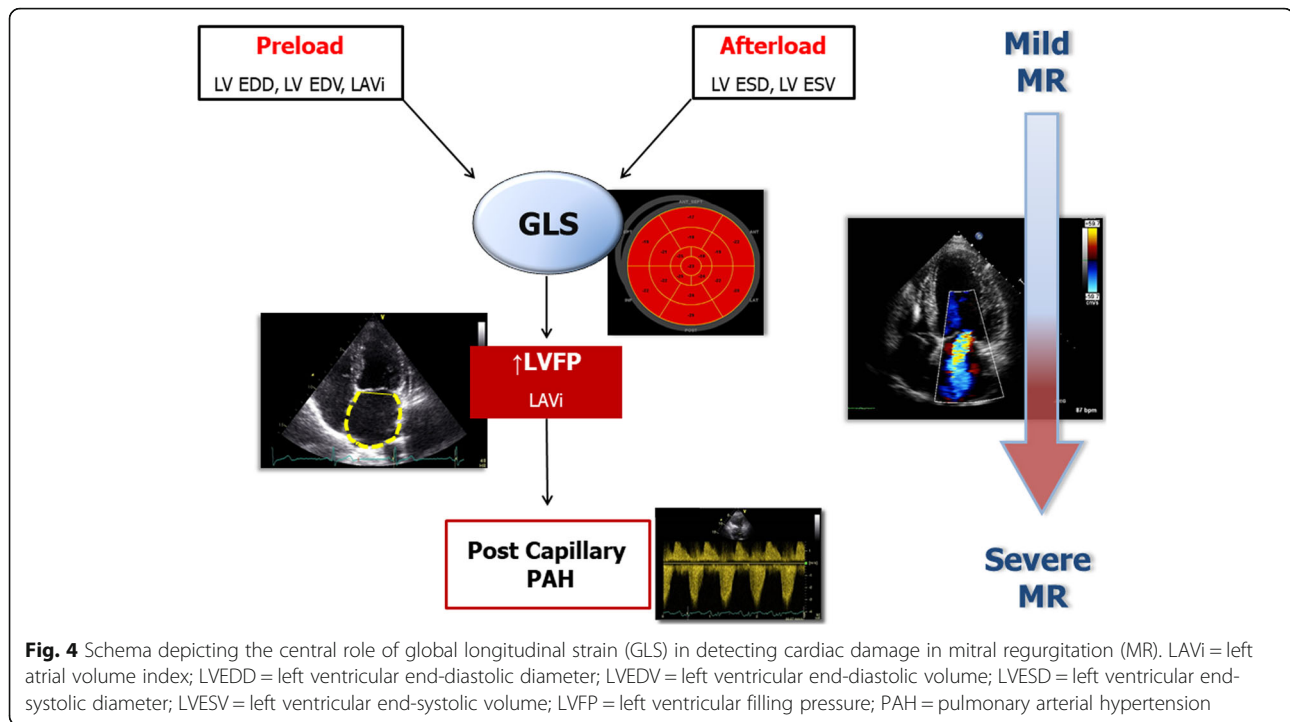
Abbreviations as in Table 4

^aValues of GLS considered as "positive" (sign +) to build the associations in order to strengthen their clinical meaning; the higher values the better strain deformation independent on the plus/minus sign

regression analyses, body mass index as an expression of LV preload, systolic BP accounting for afterload, heart rate and age were chosen as potential confounders. By adjusting for these variables, both LVEF and GLS were independently and strongly associated with indices of preload (LV end-diastolic diameter and volume, LAVi) and afterload (LV end-systolic diameter and volume) in the pooled population and, separately, in mild and moderate to severe MR, well reflecting cardiac pathophysiology of MR. The association of both LVEF and GLS with PASP was strongly significant in the pooled model, whereas interesting discrepancies were observed when groups were analyzed separately: the association of GLS with PASP remained statistically significant, whereas that of LVEF with PASP disappeared in both the subgroups with mild and moderate to severe MR. During MR progression, passive backward transmission of elevated LA pressure leads to post-capillary pulmonary artery pressure elevation. In the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of LV diastolic function [32], non-invasive estimation of PASP by tricuspid regurgitation velocity is considered one of the key parameters for identifying patients with increased LV filling pressures (LVFP). Additionally, PASP estimation provides incremental prognostic usefulness to standard clinical predictors in patients with primary MR [33], including those undergoing surgery for degenerative mitral valve disease [34, 35]. Noteworthy, LVFP increase and subsequent PASP elevation in MR are mediated by LA enlargement, which is a function of elevated preload and LA pressure as well, and of myocardial fibrosis occurring in the late disease stages [36, 37]. Accordingly, LA size of our patients was greater in moderate to severe than in mild MR, and the magnitude of the independent association with LAVi was slightly greater for GLS than for LVEF.

Limitations

As a subanalysis of the EuMiClip Registry [10], patients with a broad spectrum of indications for echocardiographic exam were included, thus different comorbidity could act as confounding factors altering the pathological path of MR disease. Comparison analysis on GLS data with the other arms of the EuMiClip registry was not achievable due to intervendor variability. This limited the study analysis to the sole population included in our laboratory and hindered separate subanalysis according to mechanism and etiology of MR, due to low statistical power. Indeed, 'primary' and 'secondary' MR are distinctly different diseases in their etiologies, pathophysiology and in therapies and it is not easy to make common considerations between these two clinical conditions.



Furthermore, the small sample size of patients with severe MR is consistent with the characteristics of patients referred to our general hospital echocardiographic laboratory, where only few pre-surgical MR patients are examined. Laboratories connected with cardiac surgery departments can easily collect data from larger numbers of patients with severe MR that are candidate to invasive diagnostic and interventional procedures.

Finally, although the last chamber quantification recommendations propose possible reference normal values of GLS [12], the definition of “normal” GLS in subjects without cardiovascular disease remains to be elucidated. Some studies have described the higher-than-normal values of GLS in chronic severe MR, as the pathophysiological condition (reduced afterload and increased preload) results in a state of hypernormal LV function [38]. These findings also suggest that GLS is a load-dependent and should be therefore corrected for LV volumes. Accordingly, in the present study we could not indicate a clear cut-off point of GLS to be considered as definitively normal in the setting of MR.

Conclusions

In the Italian arm of the EuMiClip Registry, LVEF and GLS are related one another but their relation appears to be flatter in the group with mild MR. In this subgroup, GLS shows a greater ability in detecting impairment of LV systolic function. LVEF and GLS are both independently associated with the main echo parameters

of LV and LA size, but only GLS is related to PASP in mild and moderate to severe MR. The recognized optimal feasibility and reproducibility of GLS, substantially greater than that of LVEF [39, 40], is also confirmed in the present study. Our findings highlight therefore the central role of GLS as a hallmark of cardiac damage in patients with MR (Fig. 4). GLS is more sensitive than LVEF in detecting early impairment of LV systolic function in mild MR. Differently from LVEF, GLS is also a clue of elevated LA pressure and post-capillary pulmonary hypertension as an expression of increased LV filling pressures, both in mild and moderate to severe MR. GLS can be useful across all the spectrum of MR patients for guiding management, stratifying prognosis, and possibly establishing the appropriate timing for interventional procedures.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0178-7>.

Additional file 1: Table S1. Reproducibility of standard echocardiographic parameters

Abbreviations

ASE: American Society of Echocardiography; CI: Confidence interval; EACVI: European Association of Cardiovascular Imaging; GLS: Global longitudinal strain; ICC: Intraclass correlation coefficient; LA: Left atrial; LAVi: Left atrial volume index; LV: Left ventricular; LVEF: Left ventricular ejection fraction; MR: Mitral regurgitation; PASP: Pulmonary arterial systolic pressure; PISA: Proximal isovelocity surface area; STE: Speckle Tracking Echocardiography

Acknowledgments

Dr. Santoro and Dr. Sorrentino are supported by a research grant from the International PhD program in Cardiovascular Pathophysiology and Therapeutics CardioPath.

Authors' contributions

CS, MG and JLZ designed the study and drafted the manuscript, RE, AB and JMM participated in the design of the study and performed the statistical analyses, RS and ML participated in the study design and coordination and helped to draft the manuscript, CFG and BT conceived the study and its designed and revised critically the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

No funding.

Availability of data and materials

Availability of data and material under request.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval from Federico II University Hospital Naples. Informed consent obtained from each patient.

Consent for publication

Consent for publication obtained by all the authors.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Advanced Biomedical Science, Interdepartmental Laboratory of Cardiac Imaging, Federico II University Hospital, V. S. Pansini 5, bld 1, 80131 Naples, Italy. ²Department of Cardiology, University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain.

Received: 16 July 2019 Accepted: 8 November 2019

Published online: 21 November 2019

References

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the euro heart survey on Valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–43.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–2488.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–91.
4. Dudzinski DM, Hung J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:46.
5. Eckberg DL, Gault JH, Bouchard RL, Karlner JS, Ross J Jr. Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 1973;47:1252–9.
6. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten SE. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:30.
7. Romano S, Mansour IN, Kansal M, Gheith H, Dowdy Z, Dickens CA, Butto-Colletti C, Chae JM, Saleh HH, Stamos TD. Left ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15:6.
8. Kim MS, Kim YJ, Kim HK, Han JY, Chun HG, Kim HC, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Evaluation of left ventricular short- and long-axis function in severe mitral regurgitation using 2-dimensional strain echocardiography. *Am Heart J*. 2009;157:345–51.
9. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1947–57.
10. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ, Sanchis L, Saraste A, Monaghan M, Theodoropoulos KC, Papisas M, Liel-Cohen N, Kobal S, Bervar M, Berlot B, Filippatos G, Ikonomidis I, Katsanos S, Tanner FC, Cassani D, Faletra FF, Leo LA, Martinez A, Matabuena J, Grande-Trillo A, Alonso-Rodriguez D, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, Li CH, Fernandez-Golfín C, Zamorano JL. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:503–7.
11. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016–2018 EACVI scientific documents committee; 2016–2018 EACVI scientific documents committee. 2016–2018 EACVI scientific documents committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–1310.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;15:233–70.
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016 1;37:67–119.
14. Lembo M, Esposito R, Lo Iudice F, Santoro C, Izzo R, De Luca N, Trimarco B, de Simone G, Galderisi M. Impact of pulse pressure on left ventricular global longitudinal strain in normotensive and newly diagnosed, untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2016;34:1201–7.
15. Alcidi GM, Esposito R, Evola V, Santoro C, Lembo M, Sorrentino R, Lo Iudice F, Borgia F, Novo G, Trimarco B, Lancellotti P, Galderisi M. Normal reference values of multilayer longitudinal strain according to age decades in a healthy population: a single-Centre experience. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;19:1390–6.
16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, scientific document Committee of the European Association of cardiovascular imaging. Scientific document Committee of the European Association of cardiovascular imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611–44.
17. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'Allaines C, Blondeau P, Pivnicka A, Dubost C. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79:338–48.
18. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, Misu K, Tobaru T, Asano R, Nagayama M, Kitahara K, Umemura J, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:458–63.
19. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994;90:830–7.
20. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of left ventricular function after

- correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1536–43.
21. Raymond L, Marwick TH. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2007; 8:175–84.
 22. Choi JO, Shin DH, Cho SW, Song YB, Kim JH, Kim YG, Lee SC, Park SW. Effect of preload on left ventricular longitudinal strain by 2D speckle tracking. *Echocardiography*. 2008;25:873–9.
 23. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attene E, Van Camp G, Gach O, Rademaker M, Pierard LA. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1331–6.
 24. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*. 2016;37:811–6.
 25. Mentías A, Naji P, Gillinov AM, Rodriguez LL, Reed G, Mihaljevic T, Suri RM, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Strain echocardiography and functional capacity in asymptomatic primary mitral regurgitation with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68: 1974–86.
 26. Masclé S, Schnell E, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Harmonic S, Veillard D, Mabo P, Lequemer A, Donal E. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:766–72.
 27. de Isla LP, de Agustín A, Rodrigo JL, Almería C, del Cramen MM, Rodríguez E, García A, Macaya C, Zamorano JL. Chronic mitral regurgitation: a pilot study to assess preoperative left ventricular contractile function using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:831–8.
 28. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, Versteegh MI, Holman ER, Schalli MJ, Bax JJ, Klautz RJ, Marsan NA. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur J Echocardiogr*. 2013;14:69–76.
 29. Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, Caracciolo G, Fischer GW, Narula J, Anyanwu A, Adams DH. Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:627–38.
 30. Magne J, Mahjoub H, Pibarot P, Pirllet C, Pierard LA, Lancellotti P. Prognostic importance of exercise brain natriuretic peptide in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1293–302.
 31. Lipiec P, Wiśniewski J, Kasprzak JD. Should we search for linear correlations between global longitudinal strain parameters and ejection fraction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1301.
 32. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–60.
 33. Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Effect of pulmonary vascular pressures on long-term outcome in patients with primary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2952–61.
 34. Ghoreishi M, Evans CF, De Filippi CR, Hobbs G, Young CA, Gammie JS. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1439–52.
 35. Nozohoor S, Hyllen S, Meurling C, Wierup P, Sjogren J. Prognostic value of pulmonary hypertension in patients undergoing surgery for degenerative mitral valve disease with leaflet prolapse. *J Card Surg*. 2012;27:668–75.
 36. Arias A, Pizarro R, Oberti P, Falconi M, Lucas L, Sosa F, Funes D, Cagide A. Prognostic value of left atrial volume in asymptomatic organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:699–705.
 37. Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:34.
 38. Rösner A, Bijnens B, Hansen M, How OJ, Aarsaether E, Müller S, Sutherland GR, Myrmet T. Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:271–7.
 39. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:77–84.
 40. Farsalinos KE, Daraban AM, Uniu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1171–81.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Anexo 7. J M Monteagudo Ruiz, A Gonzalez Gomez, R Hinojar Baydes, E Casas Rojo, A Garcia Martin, J L Moya Mur et al, 5942 Clinical outcomes and prognostic implications of effective regurgitant orifice area. Defining severe mitral regurgitation, European Heart Journal, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.0092, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0092>

5942

Clinical outcomes and prognostic implications of effective regurgitant orifice area. Defining severe mitral regurgitation

J.M. Monteagudo Ruiz, A. Gonzalez Gomez, R. Hinojar Baydes, E. Casas Rojo, A. Garcia Martin, J.L. Moya Mur, I. Aquila, J.J. Jimenez Nacher, V. Barrios, S. Ruiz Leira, A. Marco Del Castillo, A. Pardo Sanz, J.L. Zamorano Gomez, C. Fernandez Golfín

University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Cardiology department, Madrid, Spain

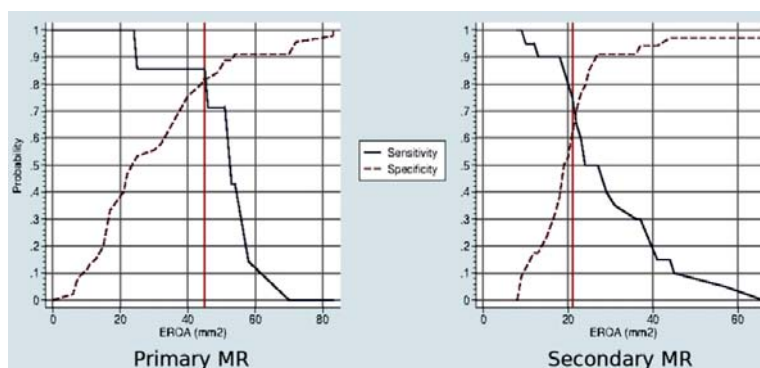
Background: Previous studies showed that the effective regurgitant orifice area (EROA) is a strong predictor of clinical outcomes. However, there is controversy over the optimal threshold that identifies patients at high-risk, especially in secondary mitral regurgitation (MR).

Purpose: To determine the optimal EROA threshold that identifies a subgroup of patients with an increased risk of cardiac death and hospitalization for heart failure (HF), in both, primary and secondary MR.

Methods: A total of 6022 consecutive transthoracic echocardiographic studies were analysed. Patients with significant MR were prospectively included. The EROA was calculated by the PISA method. Each patient was followed up for three years. Cox regression was performed to study predictors of the combined end-point. ROC curve analysis was performed to determine the optimal cut-off values of EROA.

Results: Significant primary MR was found in 115 patients (62%), whereas significant secondary MR was described in 71 studies (38%). In primary MR, the optimal threshold of EROA for predicting the combined end-point was 45mm^2 (Sn=85.7%; Sp=82.2%). After adjusting for NYHA class, ejection fraction and chronic kidney disease, an $\text{EROA} \geq 45\text{mm}^2$ was strongly associated with cardiac death and admissions due to HF (HR 15.65, 95% CI 4.34–56.47, $p < 0.001$). Regarding secondary MR, the optimal cut-off value was 21mm^2 (Sn=75.0%; Sp=61.8%) and the adjusted HR was 2.57 (95% CI 1.03–6.37, $p = 0.042$).

Conclusions: Our study demonstrates that an EROA of at least 45mm^2 in primary MR or of at least 21mm^2 in secondary MR is independently associated with a significantly increased risk of cardiac death and hospitalization for HF.



Sensitivity and specificity curves