

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en el tratamiento de la insuficiencia mitral grave

Héctor I. Michelena^a, Valentina M. Bichara^a, Edit Margaryan^a, Inga Forde^a, Yan Topilsky^a, Rakesh Suri^b y Maurice Enríquez-Sarano^a

^aDivisión de Enfermedades Cardiovasculares. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

^bDivisión de Cirugía Cardiovascular. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

La insuficiencia mitral (IM) orgánica es prevalente en la población. Su progresión, con deterioro potencialmente irreversible de la función ventricular izquierda, pone de manifiesto el grave pronóstico de los pacientes que no reciben tratamiento oportunamente. La detección de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo a través de parámetros ecocardiográficos o la presencia de síntomas, así sean mínimos, indican cirugía de rescate inmediata en la IM grave. Los pacientes con sintomatología incierta deben ser evaluados con prueba de esfuerzo.

No todas las IM orgánicas graves son iguales: la presencia de factores de riesgo en la IM grave asintomática con función ventricular normal indica peor pronóstico a medio y largo plazo, lo cual debe estimular la cirugía temprana con reparación si el riesgo quirúrgico es bajo y la posibilidad de reparación es > 90-95%. Si es necesario, se debe referir al paciente a centros especializados. El entrenamiento adecuado de cirujanos en la reparación mitral es crítico. La IM isquémica acarrea un peor pronóstico, con mayor riesgo quirúrgico, y las decisiones sobre el tratamiento deben ser específicas para cada paciente, teniendo en cuenta la posibilidad de reparación, el riesgo quirúrgico y la necesidad de revascularización quirúrgica concomitante. Se está estudiando nuevos procedimientos percutáneos para pacientes seleccionados.

Palabras clave: Insuficiencia. Válvula mitral. Tratamiento.

Progress in the Treatment of Severe Mitral Regurgitation

Organic mitral regurgitation (MR) is prevalent in the general population. Disease progression, involving potentially irreversible left ventricular dysfunction, implies a poor prognosis for patients who do not receive appropriate treatment. Immediate rescue surgery is indicated in those with severe MR in whom subclinical left ventricular dysfunction is suggested by echocardiographic measurements or the presence of symptoms, however minor. Patients whose symptomatology is unclear should be evaluated by exercise testing. Not all forms of severe organic MR are the same: the presence of risk factors in patients with severe asymptomatic MR and preserved ventricular function indicates a suboptimal prognosis over the medium-to-long term and should prompt early mitral repair if there is a low surgical risk and the probability of a successful repair is >90-95%. The patient should be referred to a specialized surgical center if necessary. Appropriate training of surgeons in mitral repair is essential. Ischemic MR carries a worse prognosis and the risk of surgery is higher. Consequently, treatment decisions must be patient-specific and take into account the possibility of repair, the risk of surgery, and the need for concomitant surgical revascularization. New percutaneous approaches to mitral repair are being developed for selected patient groups.

Key words: Regurgitation. Mitral valve. Treatment.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral (IM) está caracterizada por reversión de flujo en sístole desde el ventrículo izquierdo (VI) a la aurícula izquierda. La etiología predominantemente de la IM es primaria u orgánica (alteración intrínseca de las valvas); de ésta, la

más frecuente en los países desarrollados es la degenerativa, aunque en los países menos desarrollados la etiología reumática continúa siendo la más frecuente. La IM funcional (valvas normales con dilatación del anillo o desplazamiento apical del punto de aposición de las valvas —*tenting*— secundaria a cardiopatía dilatada o isquémica del VI) continúa en ascenso debido a la epidemia mundial de enfermedad coronaria. La IM crónica orgánica es la enfermedad valvular más común en Estados Unidos, con una frecuencia de IM moderada o grave del 1,7% de la población general, el 6,4% de los individuos entre 65 y 74 años y el 9,3% de los de edad > 75 años¹. La ecocardiografía Doppler ha resultado ser el método no invasivo por excelencia para

Correspondencia: Dr. H.I. Michelena.
Mayo Clinic.
200 First Street SW. Rochester. MN, 55905. Estados Unidos.
Correo electrónico: michelena.hector@mayo.edu

Recibido el 15 de noviembre de 2009.
Aceptado para su publicación el 6 de mayo de 2010.

ABREVIATURAS

DTS: diámetro telesistólico.
 FE: fracción de eyección.
 IM: insuficiencia mitral.
 ORE: orificio regurgitante efectivo.
 VI: ventrículo izquierdo.
 VolR: volumen regurgitante.

su diagnóstico y para la toma de decisiones en su tratamiento. Esta revisión pretende discutir los conceptos actuales sobre historia natural, progresión, consecuencias y tratamiento de la IM grave. Hemos planteado un algoritmo que destaca la importancia de la evaluación ecocardiográfica exhaustiva de la IM como punto de partida, y se desarrolla teniendo en cuenta múltiples factores clínicos que deben aplicarse de modo individualizado para obtener el plan de tratamiento idóneo para cada paciente.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA MITRAL AGUDA

La IM aguda constituye una emergencia quirúrgica. La mortalidad es de un 15-20% a 30 días². Las causas comunes son rotura de cuerdas tendinosas, endocarditis bacteriana, rotura isquémica de músculo papilar, carditis reumática aguda, cardiomiopatía aguda y disfunción protésica aguda. El paciente afectado presenta disnea, inestabilidad hemodinámica y síntomas de *shock*. Sin embargo, algunos pacientes presentan disnea sin clínica de deterioro hemodinámico. Estos pacientes pueden ser erróneamente diagnosticados con otro proceso, debido a que el examen físico puede ser poco revelador con un soplo sistólico leve, por lo que la sospecha clínica del médico es esencial. El ecocardiograma transtorácico muestra un VI hiperdinámico de tamaño normal y un *jet* de IM que puede ser poco llamativo, debido al predominio de energía potencial (presión-onda V gigante) y no cinética (velocidad) del *jet*. El ecocardiograma transesofágico en ese caso es fundamental, porque revela el mecanismo de la IM y se aprecia mejor su gravedad. El tratamiento médico con vasodilatadores, vasopresores y balón de contrapulsación aórtica sólo estabiliza al paciente en preparación para la cirugía inmediata y no debe retardarla. Hasta el 7% de los pacientes que presentan *shock* cardiogénico isquémico (infarto agudo) tienen IM grave y su mortalidad es mayor que la de quienes no sufren IM. Esta mortalidad se reduce con revascularización inmediata, de tal manera que, si está indicada la revascularización quirúrgica en estos pacientes,

la IM grave debe suscitar, aún más, su pronta ejecución².

HISTORIA NATURAL DE LA INSUFICIENCIA MITRAL GRAVE CRÓNICA

La IM es una enfermedad progresiva, con aumentos anuales medios de 5-8 ml en el volumen regurgitante (volR) y 4-6 mm² en el orificio regurgitante efectivo (ORE). Los cambios anatómicos son determinantes de la progresión, que es más rápida en pacientes con prolapso de válvula mitral, en particular aquellos con rotura de cuerdas tendinosas (hasta 20 ml por año), y en los pacientes con dilatación del anillo mitral. La progresión de la IM es causa de remodelado adverso del VI, con desarrollo de disfunción ventricular³, que puede ocurrir inicialmente con fracción de eyección (FE) «normal» (> 50%) y sin síntomas, lo que presagia un pronóstico peor que el de la población no afectada. Las estimaciones publicadas sobre supervivencia a largo plazo en pacientes con IM son ampliamente dispares^{4,5}. En la Clínica Mayo analizamos la historia natural de la IM causada por rotura de cuerdas tendinosas⁶ y observamos, en comparación con la expectativa de supervivencia de la población general, que la mortalidad en IM fue notable (el 6,3% anual). Hubo una alta morbilidad a los 10 años, con una incidencia del 30% de fibrilación auricular (FA) y el 63% de insuficiencia cardíaca. A los 10 años, el 90% de los pacientes habían fallecido o se les había practicado cirugía, lo que significa que la operación es casi inevitable en esta población. Los pacientes en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III-IV, incluso transitoria, mostraron alta mortalidad (el 34% anual) si no eran operados, pero incluso en clase funcional I-II la mortalidad fue notable (el 4,1% anual). Los pacientes con FE < 60% también muestran un exceso de mortalidad respecto a aquellos con FE > 60% en tratamiento médico. De tal manera que esperar a una reducción de la FE < 60% o a la aparición de síntomas de clase funcional (NYHA) II no parece adecuado, ya que el pronóstico es peor en tratamiento médico.

La muerte súbita es un evento catastrófico en la IM grave con rotura de cuerdas tendinosas, que causa aproximadamente el 25% de las muertes de pacientes en tratamiento médico⁷. La tasa de muerte súbita es del 1,8% por año en general, e incluso en pacientes sin otros factores de riesgo (síntomas graves, disfunción del VI y FA) es del 0,8% por año. Estos datos ponen en evidencia el grave pronóstico que implica la IM grave orgánica, especialmente la relacionada con rotura de cuerdas, quizá porque ésta se asocia mayormente a IM masiva (volR > 100 ml por latido y ORE > 0,5 cm²) en el 85% de los casos.

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA: PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Durante la sístole ventricular, el volR de la IM se dirige a la aurícula izquierda con disminución de la impedancia a la eyección, y la poscarga se mantiene normal. Una poscarga normal con sobrecarga de volumen permite conservar una FE normal o supranormal por un tiempo considerable, y puede coexistir la disfunción irreversible del VI con FE normal.

La FE y el diámetro telesistólico (DTS) del VI son los parámetros más prácticos para evaluar el VI, ya que resultan fáciles de cuantificar ecocardiográficamente y poseen poder predictivo porque representan una aproximación a la contractilidad intrínseca del VI. La disfunción del VI (FE < 60%) indica mal pronóstico con tratamiento conservador⁶ e incluso en el postoperatorio⁸, independientemente del tipo de corrección quirúrgica empleada (fig. 1). A pesar de que la muerte perioperatoria no es común, debido a los progresos de la anestesia y la protección del miocardio, la disfunción del VI es la causa más frecuente de muerte postoperatoria tardía⁸. De tal manera que, a pesar de la mejoría sintomática, la disfunción del VI ocurre en cerca de un tercio de los pacientes con IM orgánica operados con éxito y está asociada a baja supervivencia^{3,9}, con alta incidencia de insuficiencia cardíaca¹⁰, que hay que prevenir.

El DTS es también un parámetro esencial para predecir la reducción de la FE en el postoperatorio³

y la supervivencia. Recientemente se ha demostrado que esperar a que el DTS sea ≥ 40 mm se asocia independientemente con peor supervivencia postoperatoria a medio y largo plazo en la IM grave (fig. 2)¹¹.

Se debe considerar a los sujetos con FE < 60% y/o un DTS ≥ 40 mm como pacientes con disfunción ventricular izquierda manifiesta aunque estén asintomáticos, y deben recibir cirugía de rescate en ausencia de contraindicaciones¹² (tabla 1). Por ello, hay discrepancia entre las recomendaciones actuales (tabla 1) y las de los autores (véase más adelante); la indicación quirúrgica determinada por los parámetros de FE < 60% y DTS ≥ 40 mm parece ser demasiado tardía y expone al paciente a una reducida supervivencia a medio y largo plazo (figs. 1 y 2).

CIRUGÍA MITRAL: AVANCES RECIENTES

La IM es el resultado de la disfunción mecánica de la válvula mitral y su corrección definitiva también es mecánica (quirúrgica). La válvula mitral no es un ente aislado; está íntimamente relacionada con el VI y garantiza su geometría y su función debido a su continuidad con él a través de las cuerdas tendinosas. Por lo tanto, la reparación mitral con conservación del aparato subvalvular constituye la base del tratamiento quirúrgico actual. En los pacientes con IM orgánica, la mortalidad quirúrgica ha disminuido considerablemente¹³, especialmente con reparación mitral (fig. 3). En la Clínica Mayo en Rochester, la mortalidad operatoria es de alrededor del 1% en pa-

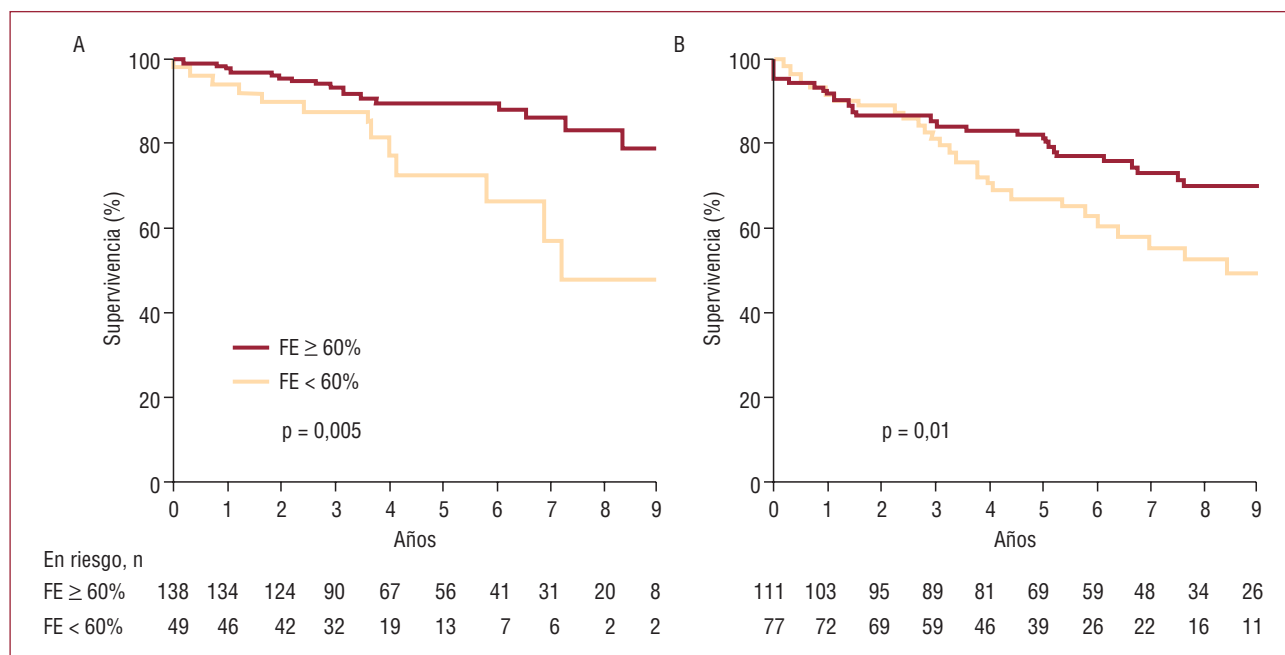


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia postoperatoria en la insuficiencia mitral grave, según fracción de eyección y técnica quirúrgica. A: aunque se haga reparación mitral, la supervivencia postoperatoria disminuye una vez que la fracción de eyección preoperatoria es < 60%. B: el mismo resultado se obtiene con recambio mitral. Reproducido de Enríquez-Sarano et al⁸, con permiso de la American Heart Association. FE: fracción de eyección.

TABLA 1. Resumen de indicaciones para cirugía mitral en insuficiencia mitral grave

Tipo de indicación	Situación específica en insuficiencia mitral grave
Clase I	Se debe recomendar reparación mitral en la mayoría de los pacientes referidos a cirugía IM aguda sintomática IM crónica sintomática IM crónica asintomática con FE < 60% y/o DTS del VI ≥ 40 mm
Clase II	Clase IIa IM crónica asintomática con FE > 60% y DTS del VI < 40 mm en un centro especializado donde se ofrezca > 90% de probabilidad de reparación y baja mortalidad quirúrgica IM crónica asintomática (FE > 60%, DTS < 40 mm) con nueva fibrilación auricular o hipertensión pulmonar > 50 mmHg en reposo o > 60 mmHg en ejercicio IM crónica con FE < 30% o DTS del VI > 55 mm donde la reparación sea altamente factible Clase IIb IM crónica secundaria (isquémica) con FE < 30% y clase funcional (NYHA) III-IV a pesar de tratamiento médico máximo que incluya resincronización, solamente si la válvula se puede reparar

DTS: diámetro de fin de sístole; FE: fracción de eyección; IM: insuficiencia mitral; NYHA: New York Heart Association; VI: ventrículo izquierdo; VolR: volumen regurgitante. Indicaciones actuales para cirugía mitral del American College of Cardiology y la American Heart Association¹¹. Estas indicaciones se refieren a insuficiencia mitral grave con VolR ≥ 60 ml/latido y ORE ≥ 0,4 cm² y están dirigidas a enfermedad mitral orgánica o primaria, excepto cuando se indica en etiología isquémica. Las de clase I son indicaciones cuya eficacia está establecida y aceptada. Las de clase II son indicaciones cuya eficacia está menos establecida y hay divergencia de opiniones (IIa se favorece y IIb está en debate).

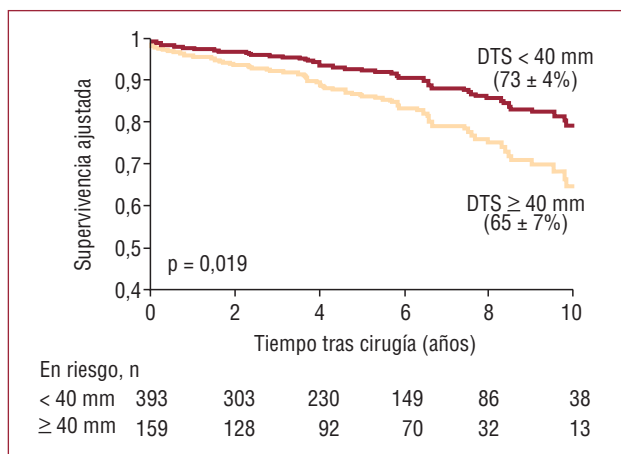


Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia postoperatoria en la insuficiencia mitral grave según el diámetro telesistólico (DTS). La supervivencia está significativamente disminuida en pacientes con DTS ≥ 40 mm independientemente de que tengan síntomas. Reproducido de Tribouilloy et al¹¹, con permiso de Elsevier.

cientes menores de 75 años en casos de reparación o reemplazo mitral⁸ y < 1% en reparación aislada. Por el contrario, la mortalidad operatoria en pacientes mayores de 75 años es aproximadamente del 5% en nuestra institución. Sin embargo, la cirugía aproxima la supervivencia del paciente mayor de 75 años a la esperada en la población general¹⁴, de tal manera, que la cirugía en enfermedad orgánica (usualmente deficiencia fibroelástica en este grupo etario) se debe considerar en estos pacientes mayores para prevenir la disfunción del VI y restituir la supervivencia normal.

Estudios previos señalan menor mortalidad operatoria y mayor supervivencia a largo plazo des-

pués de la reparación valvular^{15,16}; en nuestra experiencia, ajustando las diferencias clínicas entre pacientes que reciben reparación frente a reemplazo, la reparación de la válvula *per se* es un predictor independiente de mejores resultados después de la cirugía en la IM¹⁰. La experiencia del centro en dicha técnica quirúrgica es esencial para lograr mejores resultados. Los hospitales que practican más de 140 reparaciones por año se acercan a una mortalidad quirúrgica del 1%, frente al 3% en los hospitales con menos de 140 reparaciones por año¹⁷. El ecocardiograma transesofágico intraoperatorio es un componente esencial del éxito de la reparación de la válvula y deben realizarlo médicos con experiencia para supervisar el procedimiento y asistir en la toma de decisiones intraoperatorias¹⁸.

Actualmente, el éxito de la reparación es de un 90-95%. Este alto porcentaje de éxito ha sido posible al culminar la curva de aprendizaje inicial del cirujano y utilizando técnicas especiales como la transposición de cuerdas tendinosas o la inserción de cuerdas artificiales, en particular para reparar la rotura de cuerdas tendinosas de la valva anterior^{19,20}.

Desafortunadamente, la reparación mitral en lesiones reumáticas no tiene tanto éxito como en las lesiones degenerativas²¹. Sin embargo, la reparación mitral en la IM reumática debe practicarse cuando sea anatómica y funcionalmente posible, ya que está asociada a una mayor supervivencia que con el reemplazo valvular. El reemplazo mitral disminuye la reoperación en la IM reumática, pero limita la supervivencia y aumenta el riesgo de complicaciones embólicas²².

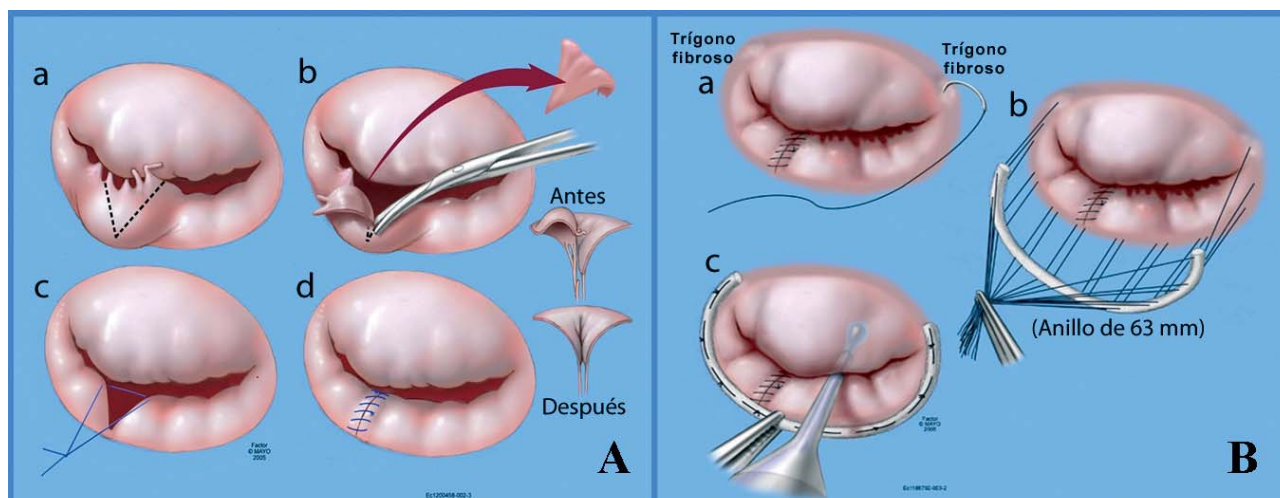


Fig. 3. Reparación mitral. Conceptos quirúrgicos básicos. A: a, segmento P2 de la valva posterior sin soporte debido a rotura de cuerda; esquema de resección triangular (línea punteada); b, resección triangular de P2; c y d, aposición y sutura de bordes libres. B: sutura de una banda de 63 mm (estándar en la Clínica Mayo) a los trígonos fibrosos del anillo mitral (a y b), seguido de prueba de integridad con solución salina (c).

EL MOMENTO QUIRÚRGICO

Existen dos vertientes en el pensamiento actual en cuanto al momento quirúrgico en la IM grave. Una recomienda «esperar atentamente» hasta la aparición de síntomas o indicadores de disfunción subclínica en pacientes asintomáticos (p. ej., FE < 60%, DTS del VI > 40 mm), evaluando al paciente con ecocardiografía cada 6 o 12 meses. La otra recomienda considerar la «reparación mitral temprana» sin síntomas y sin alcanzar indicadores de disfunción subclínica del VI, siempre y cuando se tenga certeza de la gravedad de la IM con cuantificación ecocardiográfica apropiada (con información de los valores de volR y ORE) y se pueda ofrecer una probabilidad de reparación > 95%, con mortalidad operatoria del 1% o menos. Estas condiciones presuponen un cardiólogo capaz de cuantificar la IM y evaluar al paciente críticamente, un cirujano con experiencia en reparación mitral y un equipo posquirúrgico experimentado. La estimación de la gravedad de la IM debe incluir métodos cuantitativos e indicadores específicos o de soporte existentes (tabla 2)²³. Las técnicas cuantitativas más ampliamente utilizadas son la cuantificación Doppler y el método PISA (*proximal isovelocity surface area*), sobre la base del análisis del flujo de convergencia proximal del área del ORE^{24,25}. Ambos métodos permiten el cálculo del volR y el ORE^{26,27}.

Sin embargo, consideramos que estas dos vertientes no son mutuamente excluyentes, sino complementarias y representativas del espectro de gravedad y riesgo relativos en la IM grave; no todos los pacientes con IM grave son iguales. En la Clínica Mayo, se estudió prospectivamente a 198 pacientes asintomáticos con IM grave (media de edad,

63 años; volR medio, 66 ml/latido; ORE medio, 0,4 cm²). La media del DTS del VI fue 37 mm y el diastólico, 61 mm²⁸. Encontramos que un ORE > 0,4 cm² en pacientes asintomáticos estaba independientemente asociado a menor supervivencia a 5 años (el 58 frente al 78%; p = 0,03) y la reparación quirúrgica, a mayor supervivencia; por lo tanto, recomendamos considerar la cirugía temprana en pacientes asintomáticos con IM grave. La incidencia de eventos clínicos en estos pacientes fue de un 10-15% por año. Por el contrario, Rosenhek et al²⁹ evaluaron prospectivamente a 132 pacientes asintomáticos con IM orgánica grave, y encontraron que la supervivencia en 8 años era igual que la de la población general cuando se «esperaba atentamente» a la aparición de síntomas o indicadores ecocardiográficos; concluyeron que esta estrategia era apropiada. Sin embargo, la media de edad de estos pacientes era 55 años; la de DTS del VI, 34 mm, y la diastólica, 56 mm (IM grave); la IM no se cuantificó con Doppler cuantitativo o PISA, y la incidencia de eventos clínicos totales fue mucho menor que en el estudio anterior. De tal manera que este último estudio trató a pacientes más jóvenes con una IM que probablemente fuera moderada-grave, mientras que el nuestro incluyó a pacientes con IM de mayor gravedad. Un tercer grupo de investigadores, Kang et al³⁰, estudió a 447 pacientes consecutivos con IM orgánica grave (media de edad, 50 años; media de ORE, 0,8 cm²) manejados con «reparación mitral temprana» o «espera atenta». Se constituyó un subgrupo de *propensity matching* de 127 pares de pacientes para controlar las características clínicas de base, y un alto porcentaje (44-46%) tenía rotura de cuerdas tendinosas, DTS del VI promedio de 36 mm y diastólico de 59 mm. La cirugía

TABLA 2. Estimación ecocardiográfica de gravedad en la insuficiencia mitral

	Leve	Moderada	Grave
Signos específicos	<i>Jet</i> central < 4 cm ² o < 20% del área auricular <i>Vena contracta</i> < 30% Zona de convergencia pequeña	Signos intermedios	<i>Jet</i> central > 40% del área auricular o con efecto Coanda Vena contracta > 0,7 cm Zona de convergencia grande Reversión sistólica en venas pulmonares Rotura de cuerda tendinosa o músculo papilar
Signos de apoyo	Flujo sistólico dominante en las venas pulmonares Onda A dominante en el Doppler transmitral de onda pulsada Señal Doppler de onda continua del <i>jet</i> suave y parabólica Tamaño normal del VI	Signos intermedios	Señal Doppler de onda continua del <i>jet</i> densa y triangular Onda E dominante (> 1,2 m/s) en el Doppler transmitral de onda pulsada Dilatación del VI y la aurícula
Parámetros cuantitativos			
VolR (ml/látido)	< 30	30-44	45-59 ≥ 60
FR (%)	< 30	30-39	40-49 ≥ 50
ORE (cm ²)	< 0,2	0,2-0,29	0,3-0,39 ≥ 0,4

FR: fracción regurgitante; ORE: orificio regurgitante efectivo; VI: ventrículo izquierdo; VolR: volumen regurgitante. Adaptado de Zoghbi et al²³, con permiso de Elsevier.

temprana electiva con reparación se asoció con una mortalidad nula en 7 años, frente al 5% en 7 años para la «espera atenta». Este tercer estudio se asemeja al nuestro en los rasgos ecocardiográficos de gravedad y el grado de dilatación del VI, aunque los pacientes eran más jóvenes. Así pues, ningún estudio es incorrecto, simplemente manejan a pacientes distintos con grados de gravedad diferentes dentro de la IM grave.

NO TODAS LAS INSUFICIENCIAS MITRALES ORGÁNICAS GRAVES SON IGUALES: FACTORES DE RIESGO

De la discusión previa se deriva que existen diferentes grados y factores de riesgo dentro de la IM grave (tabla 3). El primero de ellos es la edad. Los estudios coinciden en que pacientes > 55 años tienen mayor riesgo de complicaciones, lo que probablemente se deba a la disminución de la reserva contráctil asociada con la edad. Sin embargo, es difícil establecer un punto de corte de edad por encima del cual el riesgo aumenta significativamente. La rotura de cuerdas tendinosas y/o la IM masiva (VolR > 100 ml y ORE > 0,5 cm²) son factores de riesgo dentro del espectro de la IM grave. La incidencia anual de la FA es del 5% de los pacientes con IM orgánica significativa, y su aparición se asocia a menor supervivencia³¹. Incluso después de reparar la válvula, la FA previa a la reparación se asocia a disminución en la supervivencia a 5 años respecto al ritmo sinusal previo a la reparación (el 87 frente al 96%; p = 0,002)³². Otro factor de riesgo es la elevación del péptido natriurético cerebral

(BNP), estudiado prospectivamente en 124 pacientes con IM orgánica. Su elevación se relaciona con las consecuencias de la regurgitación (p. ej., volumen del VI y de la aurícula izquierda, FA y síntomas) y es un predictor independiente de mortalidad e insuficiencia cardiaca, independientemente de la presencia de síntomas³³. Este concepto se ha revaluado prospectivamente y se ha validado en 269 pacientes consecutivos; se ha demostrado que un valor de BNP ≥ 105 pg/ml se asocia con 4,6 veces más riesgo de insuficiencia cardiaca, disminución de FE y muerte en pacientes asintomáticos con IM grave orgánica³⁴.

La observación de hipertensión pulmonar por ecocardiografía es otro factor de riesgo predictivo de peor pronóstico¹², recientemente analizado por el registro MIDA (datos no publicados), que ha demostrado un riesgo de muerte 2,5 veces mayor para pacientes con IM grave orgánica e hipertensión pulmonar no operados. Finalmente, que el paciente reconozca síntomas puede estar influido por diferencias de percepción idiosincrásicas, por temor a la cirugía o porque realiza poca actividad física o acomoda su actividad física a las restricciones impuestas por síntomas leves. En 134 pacientes con IM orgánica grave y FE normal, autclasificados como asintomáticos, encontramos que 1 de cada 4-5 tenía una reducción significativa del consumo pico de oxígeno (< 85% de la predicción para la edad y el sexo) con evidencia de limitación del gasto cardiaco en ejercicio y baja capacidad funcional. Estos pacientes «asintomáticos» resultaron tener mayor número de eventos adversos o cirugía en 3 años de seguimiento³⁵. Por ello resulta esencial

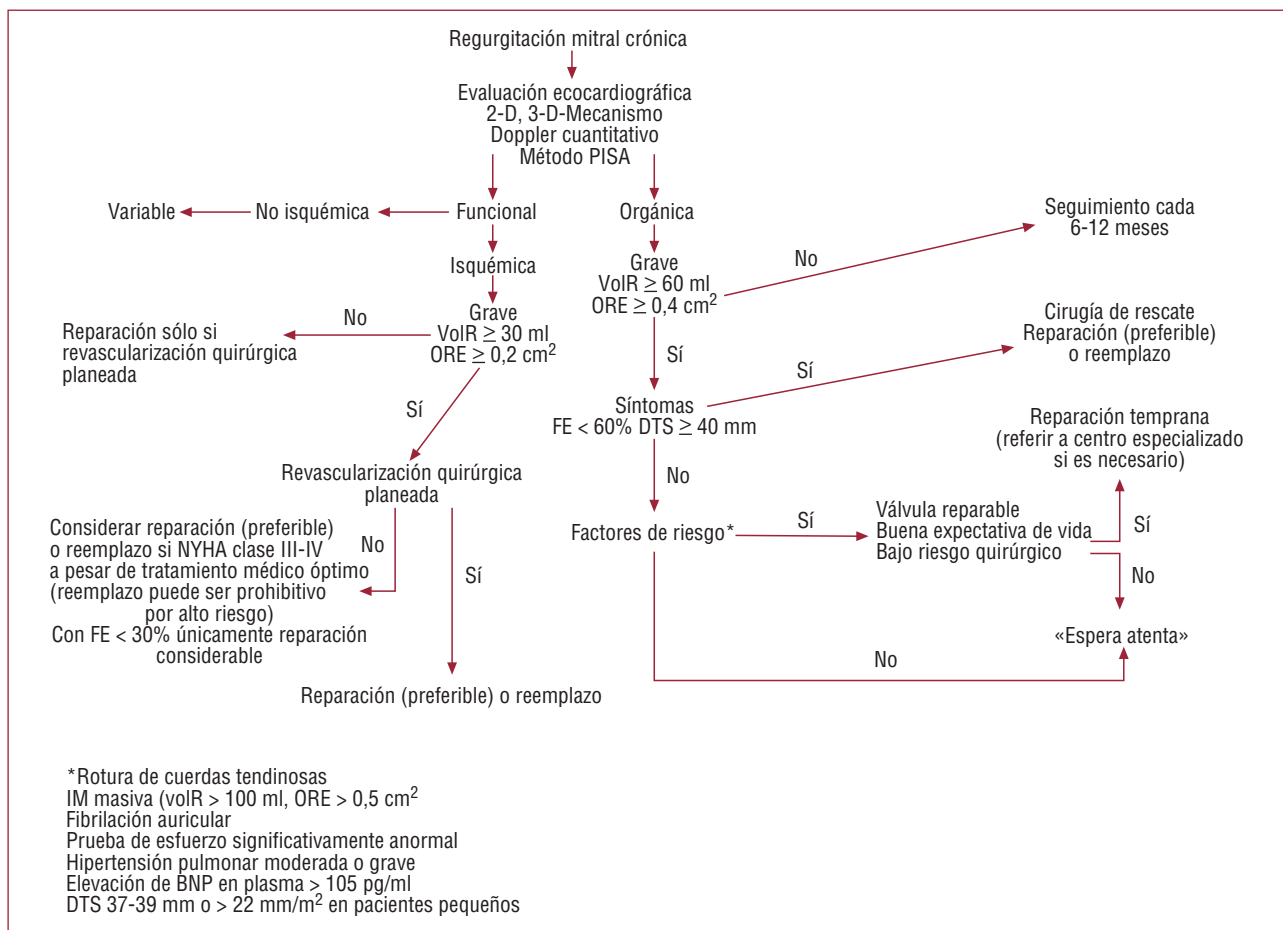


Fig. 4. Algoritmo para el tratamiento de la insuficiencia mitral. BNP: péptido natriurético cerebral; DTS: diámetro telesistólico; FE: fracción de eyección; IM: insuficiencia mitral; NYHA: New York Heart Association; ORE: orificio regurgitante efectivo; VolR: volumen regurgitante.

evaluar con prueba de esfuerzo a los pacientes con cualquier grado de incertidumbre en cuanto a síntomas. Se debe tomar en cuenta estos factores de riesgo a la hora de decidir el momento quirúrgico idóneo para cada paciente (fig. 4).

TRATAMIENTO CONTEMPORÁNEO DE LA INSUFICIENCIA MITRAL ORGÁNICA CRÓNICA GRAVE

La figura 4 es un algoritmo sencillo que intenta resumir la complejidad del manejo de la IM grave en nuestra era. Cuando se refiere al paciente con IM, se debe determinar la etiología/mecanismo de la regurgitación. Existen tres mecanismos fundamentales basados en la movilidad de las valvas (fig. 5). El primero consiste en movilidad normal con mal coaptación, debida a dilatación del anillo o perforación de una valva. El segundo posee exceso de movilidad (prolapso o rotura de cuerdas tendinosas) y el tercero, disminución de la movilidad (retracción debido a proceso inflamatorio o enfer-

medad isquémica) (fig. 5). La IM orgánica puede deberse a una disfunción tipo 1 (p. ej., válvula mitral hendida), tipo 2 (p. ej., IM por enfermedad de Barlow) o tipo 3 (p. ej., enfermedad reumática de la válvula mitral). La IM funcional suele obedecer a una combinación de disfunción 1 y 3.

La IM mediada por el segundo mecanismo es la más susceptible a la reparación, especialmente cuando está involucrada la valva posterior y el anillo no presenta calcificación grave. Sin embargo, la reparación en la enfermedad de Barlow grave con prolapso bivalvar extenso o prolapso aislado de la valva anterior actualmente es tan factible como la del prolapso aislado de la valva posterior, de tal manera que la gran mayoría de los casos de prolapso mitral es reparable²¹ en manos expertas. Una vez establecido el mecanismo orgánico, se debe confirmar que la IM es definitivamente grave (tabla 2). Si hay síntomas o FE < 60% o DTS del VI ≥ 40 mm, se debe referir al paciente para cirugía de rescate (fig. 4), ya que hay disfunción ventricular manifiesta, procurando reparar la válvula o reemplazarla

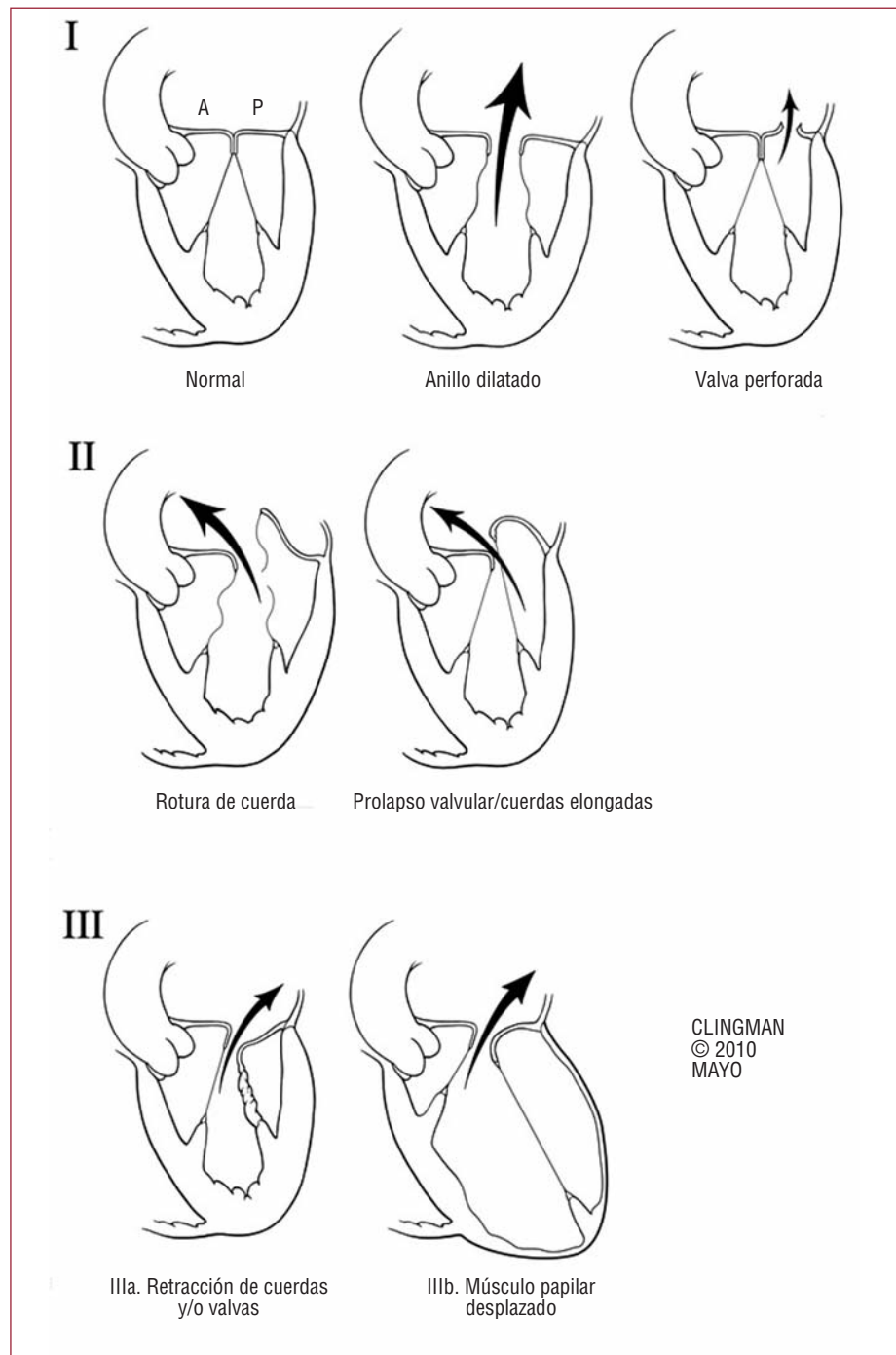


Fig. 5. Mecanismos en la insuficiencia mitral. I: movilidad normal de valvas con dilatación del anillo que causa un *jet* central o perforación de una valva (p. ej., válvula mitral hendida). II: movilidad excesiva con rotura de cuerdas o prolapso grave (p. ej., enfermedad de Barlow), que causan un *jet* dirigido al lado opuesto de la valva afectada. III: movilidad restringida debido a retracción del aparato subvalvular (IIIa; p. ej., enfermedad reumática) o desplazamiento del músculo papilar (remodelado isquémico) que causa desplazamiento apical (*tethering*) de la valva (IIIb); nótese que el *jet* está dirigido al mismo lado de la valva afectada en ambos casos.

si la reparación no es posible. En ausencia de disfunción ventricular manifiesta, se procede a estratificar el riesgo del paciente investigando la presencia de factores de riesgo (fig. 4). Si tiene factores de riesgo (tabla 3), se debe reparar la válvula tempranamente, no sin antes considerar factores intrínsecos del paciente y factores inherentes a la cirugía: si el paciente tiene buena expectativa de vida y la válvula es reparable, se debe reparar la válvula en

un centro que garantice alto porcentaje de éxito quirúrgico y baja mortalidad operatoria (fig. 4). Si es necesario, se debe referir al paciente a un centro especializado. Si no se dan estas condiciones previas, se puede «esperar atentamente» (seguimiento por un cardiólogo con ecocardiograma cada 6 meses) a la aparición de signos ecocardiográficos y/o síntomas que indiquen necesidad de rescate, con reparación o reemplazo. Si el paciente tiene factores

TABLA 3. Factores de riesgo en insuficiencia mitral orgánica grave asintomática con FE > 60% y DTS del VI < 40 mm

Rotura de cuerdas tendinosas
IM masiva (VolR > 100 ml, ORE > 0,5 cm ²)
Fibrilación auricular
Prueba de esfuerzo significativamente anormal
Hipertensión pulmonar moderada o grave
Elevación de BNP en plasma > 105 pg/ml
DTS 37-39 mm o > 22 mm/m ² en pacientes pequeños

BNP: péptido natriurético cerebral; DTS: diámetro telesistólico; FE: fracción de eyección; IM: insuficiencia mitral; ORE: área del orificio regurgitante efectivo; VI: ventrículo izquierdo; VolR: volumen regurgitante.

de riesgo (tabla 3), nosotros recomendamos la reparación temprana, dado que hay riesgo de progresión a corto plazo y el pronóstico se ve afectado. Hay discrepancia entre las recomendaciones actuales y las de los autores, quienes consideramos que hallar factores de riesgo debe ser una indicación tipo I para reparación temprana. Si no los hay, la «espera atenta» es segura y se recomienda.

INSUFICIENCIA MITRAL ISQUÉMICA: UN GRUPO DE ALTO RIESGO

El alto riesgo que la rotura isquémica de un músculo papilar conlleva es bien conocido y requiere de cirugía inmediata. La mortalidad quirúrgica por rotura de músculo papilar ha disminuido considerablemente (el 67% hasta 1990 y el 9% después), lo que refleja el frecuente uso de revascularización y los avances quirúrgicos³⁶. Además, la supervivencia a 5 años en pacientes que sobreviven la rotura inicial es idéntica a la de los pacientes con infarto sin rotura de músculo papilar, lo cual resalta la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico agresivo en esta complicación.

Después de un infarto de miocardio, la IM se puede desarrollar sin rotura del músculo papilar, esto como consecuencia del remodelado del VI, debido al desplazamiento apical e inferior de los músculos papilares (fig. 5, IIIb), los cuales tiran de las valvas mitrales y causan *tenting* de éstas, con el resultante desplazamiento apical del punto de coaptación. El fuerte impacto negativo de esta IM «funcional» isquémica posterior al infarto de miocardio se ha demostrado en dos estudios en los que la sola presencia de IM isquémica (aunque sea leve) implica baja supervivencia^{37,38}. En pacientes con infarto previo, IM con un ORE $\geq 0,2$ cm², se asocia con el 30% de supervivencia en 5 años, comparado con el 60% sin IM. Por ello, nosotros consideramos que un ORE > 0,2 cm² o volR > 30 ml en la IM isquémica es IM grave (fig. 4). La cuantificación ecocardiográfica exhaustiva en estos pacientes es esen-

cial para determinar la gravedad de la IM, ya que la auscultación no revela un soplo sistólico significativo³⁹.

El momento quirúrgico en la IM isquémica es más complicado que en la IM orgánica. A pesar de que es posible la reparación en la mayoría de los pacientes, el riesgo de la cirugía es mayor en la IM isquémica. Además, aunque se produzca mejoría sintomática con la corrección quirúrgica de la IM dilatada e isquémica (normalmente con anuloplastia)⁴⁰, no se ha comprobado un beneficio real en la supervivencia a largo plazo de estos pacientes con corrección de la IM; sin embargo, nosotros estimamos que puede haber beneficio, sobre todo con técnicas de reparación específicamente dirigidas a resolver el *tenting* y que no se limiten a la anuloplastia. Son necesarios estudios prospectivos con distribución aleatoria de los pacientes.

Aún no se ha aclarado la pregunta de si la IM isquémica causa mal pronóstico *per se* o simplemente es un marcador de la gravedad de la cardiopatía isquémica⁴¹. Nosotros consideramos que el grado de IM isquémica es un marcador de la gravedad de la cardiopatía (infarto previo), pero también añade una sobrecarga de volumen adicional para un ventrículo débil. Parecería que ambos factores causan mal pronóstico.

La anuloplastia con anillo mitral protésico puede producir estenosis mitral⁴² y no corrige el problema básico de desplazamiento del músculo papilar que resulta en *tenting* de las valvas. Por esto, la reducción de la IM con anuloplastia mitral en IM isquémica, aunque suficiente en algunos casos de IM leve, no es duradera en muchos otros casos y se está estudiando nuevas técnicas para la reparación mitral. El concepto de reposicionar los músculos papilares parece prometedor y está en desarrollo⁴³.

Cuando las valvas mitrales son sometidas a tensión debido a *tenting*, se reactivan procesos embriogénicos que resultan en activación celular y transformación de células endoteliales en intersticiales que resultan en depósito de nueva matriz celular. Todo esto resulta en aumento del área valvular y engrosamiento de cuerdas tendinosas, que puede conducir a aumento del área de coaptación de las valvas⁴⁴. Éste es un descubrimiento importante que promete posibilidades en terapia celular para la IM secundaria. Recientemente se ha demostrado que la extensión quirúrgica de la valva posterior utilizando pericardio bovino aumenta el área de coaptación y también promete ser una posibilidad terapéutica con beneficio a corto y medio plazo⁴⁵.

En la cardiopatía dilatada, ahora es posible predecir con mayor exactitud la posibilidad de reparación observando la movilidad del aspecto distal de la valva anterior. Si esta movilidad se conserva, la coaptación tiende a mantenerse aunque la valva

posterior esté inmovilizada después de la reparación. La movilidad distal de la valva anterior se puede predecir con un parámetro simple de medir en el ecocardiograma preoperatorio⁴⁶, de tal manera que se está avanzando hacia una mejor reparación de la IM funcional que aparenta ser más compleja y específica para cada paciente.

Actualmente, cuando la revascularización quirúrgica está planeada y la IM isquémica es leve o moderada ($ORE < 0,2 \text{ cm}^2$), se debe considerar su concomitante corrección con reparación (anuloplastia simple) (fig. 4); a los pacientes con un $ORE > 20 \text{ mm}^2$ se les debe ofrecer la reparación (preferible) o el reemplazo de la válvula mitral (fig. 4). Cuando la cirugía de revascularización miocárdica se considera no indispensable pero posible, la presencia de miocardio viable e IM con $ORE > 20 \text{ mm}^2$ debe llevar a la cirugía mitral combinada (reparación o reemplazo) con revascularización, especialmente si hay síntomas o antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Cuando la cirugía de revascularización no es posible o no está indicada y la IM es isquémica con $ORE > 0,2 \text{ cm}^2$, la indicación de cirugía mitral es más restrictiva y se debe considerar exclusivamente en pacientes con síntomas de clase funcional (NYHA) III-IV a pesar de tratamiento médico máximo que incluya resincronización. En estos casos, el recambio puede ser prohibitivo por el alto riesgo quirúrgico, especialmente con $FE < 30\%$ (fig. 4), por lo que la reparación se hace indispensable. Alternativamente, el trasplante cardíaco puede considerarse en pacientes seleccionados y puede ofrecer resultados óptimos.

ABORDAJES PERCUTÁNEOS PARA LA INSUFICIENCIA MITRAL

La anuloplastia mitral percutánea basada en implantar un dispositivo en el seno coronario está en estudio. A pesar de que el seno coronario se encuentra anatómicamente situado en un plano superior al anillo mitral y existe la posibilidad real de comprometer el flujo de la coronaria circunfleja, se ha demostrado en 48 pacientes con cardiopatía dilatada que su uso es seguro en pacientes seleccionados y resulta en un aumento de la capacidad funcional (NYHA) tras la implantación de este dispositivo (CARILLON)⁴⁷.

Otro abordaje percutáneo para la IM orgánica o funcional que se origina en el área A2 y P2 utiliza el E-valve/MitraClip basado en la sutura de Alfieri. Este clip crea una válvula mitral con doble orificio y se ha estudiado en 107 pacientes seleccionados, con un éxito del procedimiento del 74% y un 66% de pacientes libres de muerte y cirugía mitral y con $IM < 2+$ en 12 meses⁴⁸.

CONCLUSIONES

La IM es prevalente en la población, así como su progresión a deterioro de la función del VI debido al remodelado adverso, lo cual pone de manifiesto el grave pronóstico que acarrea esta enfermedad en los pacientes que no reciben tratamiento adecuado.

La detección de la disfunción subclínica del VI mediante parámetros ecocardiográficos (FE y DTS) debe llevar a considerar una inmediata cirugía mitral de rescate. Los parámetros de uso actual ($FE < 60\%$ y $DTS \geq 40 \text{ mm}$) para pacientes asintomáticos resultan en cirugía de rescate tardía y hay que modificarlos. De igual manera, la detección de síntomas, así sean mínimos, debe llevar a cirugía de rescate. Los pacientes con sintomatología incierta deben ser evaluados con prueba de esfuerzo para determinar su capacidad funcional.

No todas las IM orgánicas graves son iguales. La presencia de factores de riesgo en la IM grave aumenta la probabilidad de deterioro de la función cardíaca, aparición de síntomas y peor pronóstico a largo plazo, por lo que es necesario considerar a cada paciente de forma individual. En ausencia de síntomas en pacientes con IM grave orgánica sin disfunción cardíaca ($FE > 60\%$, $DTS < 40 \text{ mm}$), los factores de riesgo deben tratarse con cirugía temprana con reparación si el riesgo quirúrgico es bajo, y la posibilidad de reparación de la válvula es de un 90-95%. Si es necesario, se debe referir a los pacientes a un centro especializado. El entrenamiento adecuado de los cirujanos en reparación mitral es esencial si se desea ofrecer la mejor supervivencia posible al paciente con IM orgánica grave e indicación quirúrgica. Una colaboración nacional e internacional para este adiestramiento es ineludible.

La IM isquémica acarrea un peor pronóstico, con mayor riesgo quirúrgico, y las decisiones en el tratamiento deben ser específicas para cada paciente, teniendo en cuenta la posibilidad de reparación, el riesgo quirúrgico y la necesidad de revascularización quirúrgica concomitante.

Están en estudio nuevos procedimientos percutáneos que prometen ser de potencial utilidad para pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enríquez Sarano M, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11.
2. Stout KK, Verrier ED. Acute valvular regurgitation. *Circulation*. 2009;119:3232-41.
3. Enríquez-Sarano M, Basmadjian A, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, et al. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1137-44.

4. Delahaye J, Gare J, Viguier E, Delahaye F, De Gevigney G, Milon H, et al. Natural history of severe mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 1991;12 Suppl B:5-9.
5. Horstkotte D, Loogen F, Kleikamp G, Schulte HD, Trampisch HJ, Bircks W. Effect of prosthetic heart valve replacement on the natural course of isolated mitral and aortic as well as multivalvular diseases. Clinical results in 783 patients up to 8 years following implantation of the Björk-Shiley tilting disc prosthesis. *Z Kardiol*. 1983;72:494-503.
6. Ling H, Enriquez-Sarano M, Seward J, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflets. *N Engl J Med*. 1996;335:1417-23.
7. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling L, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:2078-85.
8. Enriquez-Sarano M, Tajik A, Schaff H, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, et al. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994;90:830-7.
9. Crawford M, Soucek J, Oprian C, Miller DC, Rahimtoola S, Giacomini JC, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. *Circulation*. 1990;81:1173-81.
10. Enriquez-Sarano M, Schaff H, Orszulak T, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, et al. Congestive heart failure after surgical correction of mitral regurgitation. A long-term study. *Circulation*. 1995;92:2496-503.
11. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets. A long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1961-8.
12. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines 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 (Written Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e1-e142.
13. Cohn L, Couper G, Kinchla N, Collins JJ Jr. Decreased operative risk of surgical treatment of mitral regurgitation with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1575-8.
14. Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, Scott CG, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation*. 2006;114:265-72.
15. Cohn L, Kowalkar W, Bhatia S, Disesa VJ, St John SM, Shenin R, et al. Comparative morbidity of mitral valve repair versus replacement for mitral regurgitation with and without coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 1988;45:284-90.
16. Sand M, Naftel D, Blackstone E, Kirklin JW, Karp RB. A comparison of repair and replacement for mitral valve incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:208-19.
17. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation*. 2007;115:881-7.
18. Freeman W, Schaff H, Khandaria B, Oh JK, Orszulak TA, Abel MD. Intraoperative evaluation of mitral valve regurgitation and repair by transesophageal echocardiography: incidence and significance of systolic anterior motion. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:599-609.
19. Frater R, Gabbay S, Shore D, Factor S, Strom J. Reproducible replacement of elongated or ruptured mitral valve chordae. *Ann Thorac Surg*. 1983;35:14-28.
20. Lessana A, Escorsin M, Romano M, Ades F, Vergoni W, Lorenzoni D, et al. Transposition of posterior leaflet for treatment of ruptured main chordae of the anterior mitral leaflet. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:804-6.
21. Gillinov A, Cosgrove D, Blackstone E, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:734-43.
22. Yau TM, Farag EL, Ghoneimi YA, Armstrong S, Ivanov J, David TE. Mitral valve repair and replacement for rheumatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:53-61.
23. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777-802.
24. Enriquez-Sarano M, Miller FJ, Hayes S, Bailey KR, Tajik JA, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:703-9.
25. Vandervoort P, Rivera J, Mele D, Palacios IF, Disnmore RE, Weyman AE, et al. Application of color Doppler flow mapping to calculate effective regurgitant orifice area. An in vitro study and initial clinical observations. *Circulation*. 1993;88:1150-6.
26. Enriquez-Sarano M, Bailey K, Seward J, Tajik AJ, Khron MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;87:841-8.
27. Enriquez-Sarano M, Seward J, Bailey K, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:443-51.
28. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875-83.
29. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejci M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;113:2238-44.
30. Kang HD, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun Sch, Song JM, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:797-804.
31. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:84-92.
32. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2005;26:1866-72.
33. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005;111:2391-7.
34. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti P, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1099-106.
35. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos JF, Allison TG, Scott C, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2521-7.
36. Russo A, Suri RM, Grigioni F, Roger VL, Oh JK, Maghoney DW, et al. Clinical outcomes after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation*. 2008;118:1528-34.
37. Lamas G, Mitchell G, Flaker G, Smith SC Jr, Gersh BJ, Basta L, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:827-33.

38. Grigioni F, Enríquez-Sarano M, Zehr K, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103:1759-64.
39. Desjardins V, Enríquez-Sarano M, Tajik A, Bailey KR, Seward JB. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. *Am J Med*. 1996;100:149-56.
40. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:381-6.
41. 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;45:381-7.
42. Magne J, Senecal M, Mathieu P, Dumesnil JG, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1692-701.
43. Hung J, Chaput M, Guerrero JL, Handschumacher MD, Papakostas L, Sullivan S, et al. Persistent reduction of ischemic mitral regurgitation by papillary muscle repositioning: structural stabilization of the papillary muscle-ventricular wall complex. *Circulation*. 2007;116 Suppl:1259-63.
44. Dal Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve. Insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;120:334-42.
45. De Varennes B, Chaturvedi R, Sidhu S, Coté AV, Li Pi Shan W, Goyer C, et al. Initial results of posterior leaflet extension for severe type IIIb ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:2837-43.
46. Wai Lee AP, Acker M, Kubo SH, Bolling SF, Park SW, Bruce CJ, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119:2606-14.
47. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herman JP, Vainer J, Wu JC, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation. Results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation*. 2009;120:326-33.
48. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system. Safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:686-94.