

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**VALOR DE LA INSUFICIENCIA MITRAL PREVIA A UN PRIMER INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO, EN EL PRONOSTICO CLINICO Y LA
HEMODYNAMICA VENTRICULAR.**

AUTOR:

JOSE DAVID RODRIGO CARBONERO

DIRECTORES:

**PROF. DR. FERNANDO DEL POZO CRESPO, UNIVERSIDAD DE
VALLADOLID.**

**PROF. DR. JOSE LUIS ZAMORANO GOMEZ, UNIVERSIDAD ALCALA DE
HENARES.**

VALLADOLID, 2014

A mis padres y hermanos por su cariño y comprensión.

A mi amiga, compañera y esposa.

“La gota surca la piedra, no por su fuerza, sino por su constancia”

Ovidio

ÍNDICE

1.Introducción	1
1.1.Justificación	1
1.2.Enfermedad coronaria: definiciones y clasificación	5
1.2.1. Definición de infarto agudo de miocardio	5
1.2.2.Localización	11
1.3.Insuficiencia mitral: definiciones y clasificación	13
1.3.1.Anatomía de la válvula mitral	13
1.3.2.La pared auricular izquierda	14
1.3.3.Anillo mitral	15
1.3.4.Las valvas mitrales	16
1.3.5.Músculos papilares y pared ventricular	21
1.3.6. Cuerdas tendinosas	22
1.4.Clasificación y mecanismos de la insuficiencia mitral	24
1.4.1.Epidemiología	26
1.4.2.Fisiopatología	27
1.4.3.Semiología clínica	28
1.4.4.Historia natural y pronóstico	30
1.4.5.Diagnóstico y cuantificación	31
1.5.Valoración ecocardiográfica de la insuficiencia mitral	35
1.5.1.Modo M	35
1.5.2.Bidimensional	36
1.5.3.Doppler	37
1.5.4.Diagnóstico de regurgitación mitral de etiología degenerativa	44
1.6.Tratamiento	44
1.6.1.Tratamiento farmacológico	45
1.6.1.1.Grupos farmacológicos	46
1.6.2.Tratamiento quirúrgico	49
1.7.Enfermedad coronaria e insuficiencia mitral: conceptos generales	51
1.7.1.Concepto y epidemiología	51
1.7.2.Insuficiencia mitral funcional y cardiopatía isquémica	52
1.7.2.1.Fisiopatología y valor pronóstico	52
1.8.Insuficiencia mitral orgánica y cardiopatía isquémica	60
1.8.1.Valor pronóstico	60
2.Hipótesis	63
2.1.Hipótesis nula	63
2.2.Hipotesis alternativa	63
3.Objetivos	64
3.1.Objetivo general	64
3.2.Objetivos específicos	65

4.Material y métodos	68
4.1.Material	68
4.1.1.Selección de pacientes	68
4.1.1.1.Criterios de inclusión	68
4.1.1.2.Criterios de exclusión	69
4.1.2.Protocolo de estudio	69
4.1.2.1.Pacientes	69
4.1.2.2.Grado de severidad regurgitación mitral	70
4.1.2.3.Control	71
4.1.2.3.1.Fase 1	71
4.1.2.3.2.Fase 2	72
4.1.2.3.3.Fase 3	72
4.2.Método	72
4.2.1.Método de estudio	72
4.2.1.1.Historia clínica	73
4.2.1.2.Electrocardiograma	74
4.2.1.3.Análisis de laboratorio	74
4.2.1.4.Ecocardiograma	75
4.2.1.5.Estudio hemodinámico	77
4.3.Análisis estadístico	80
5.Seguimiento	83
6.Resultados	86
6.1.Descriptivos generales	86
6.1.1.Población estudiada	86
6.1.2.Indicaciones realización ecocardiográfica	87
6.1.3.Características basales	88
6.2.Relación variables infarto agudo de miocardio	91
6.2.1.Localización del infarto agudo de miocardio	91
6.2.2.Extensión del infarto agudo de miocardio	92
6.3.Métodos de reperfusión coronaria	92
6.3.1.Trombolisis farmacológica	93
6.3.2.PTCA primaria	93
6.3.3.No revascularización aguda	93
6.4.Estudio angiográfico	94
6.5.Clase NYHA post – IAM	95
6.5.1.Ritmo cardíaco post – IAM	96
6.5.2.Relación variables tratamientos farmacológicos	97
6.5.2.1.Fármacos utilizados	97
6.5.3.Relación variables ecocardiográficas	98
6.5.4.Diámetros ventrículo izquierdo	98
6.5.5.Diámetros de la aurícula izquierda	101
6.5.6.Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	102
6.5.7.Presión sistólica de la arteria pulmonar	104
6.5.8.Presencia de regurgitación mitral	104
6.5.9.Grado de severidad de regurgitación mitral	106
6.5.9.1.Fase 1 y 2	106
6.5.9.2.Fase 3	107

Indice

6.5.10.Área jet regurgitante máxima área aurícula izquierda pre-infarto agudo de miocardio	108
6.6.Eventos clínicos y supervivencia	109
6.6.1.Fase 2	109
6.6.1.1.Muerte cardiovascular	109
6.6.1.2.Muerte no cardiovascular	110
6.6.2.Fase 3	111
6.6.2.1.Muerte cardiovascular	111
6.6.2.2.Muerte no cardiovascular	113
6.7.Análisis multivariante	115
7.Discusión	118
7.1.Introducción	118
7.2.Regurgitación mitral orgánica previa	121
7.3.Influencia de la regurgitación mitral previa a un infarto agudo de miocardio en la función del ventrículo izquierdo y su geometría	124
7.4.Interrelación de la regurgitación mitral con el remodelado de aurícula izquierda y la inestabilidad eléctrica	138
7.5.Conexión existente entre la regurgitación mitral y la activación del sistema neurohormonal, el sistema neurovegetativo y las citoquinas	142
7.6.Insuficiencia mitral previa a un primer infarto agudo de miocardio y mortalidad cardiovascular	145
7.7.Papel pronóstico de la insuficiencia mitral previa a un primer infarto agudo de miocardio	146
7.8.Papel pronóstico de la fibrilación auricular	149
8.Limitaciones	151
9.Conclusiones	154
9.1.Conclusiones generales	154
Anexo Definiciones	158
Anexo Tablas	164
Bibliografía	171

1. Introducción

1.1. Justificación

La insuficiencia mitral: ¿espectador inocente ó factor de riesgo cardiovascular?

El aparato valvular mitral^(1,140,145,209,241) está constituido por la pared auricular izquierda, los músculos papilares y las regiones de la pared ventricular sobre la que asientan el anillo valvular, las cuerdas tendinosas -que comunican ambos músculos papilares con los velos valvulares- los velos mitrales anterior y posterior, y dos comisuras -medial y lateral- donde confluyen los velos valvulares. El funcionamiento normal de la válvula mitral depende de una adecuada interacción entre todos estos elementos.

La válvula mitral regula el flujo de sangre de la aurícula izquierda a la cavidad ventricular izquierda en la fisiología cardiaca. El paso de sangre del ventrículo izquierdo a la aurícula izquierda durante el período sistólico ventricular define la regurgitación mitral.

El infarto agudo de miocardio^(3,4,5,22,23,140,203,204,205) se define como la muerte de células miocárdicas, de etiología isquémica, que condiciona un menor número de células útiles para la contracción. Clásicamente

Introducción

se ha dividido en infarto transmural con onda Q, o infarto no transmural sin onda Q.

En el periodo del post-infarto agudo de miocardio, el músculo cardiaco sufre una adecuación a la nueva situación con cambios en la geometría del ventrículo izquierdo que puede afectar a la morfología cardiaca y/o causar lesiones graves a las estructuras de soporte de la válvula mitral, afectando a la funcionalidad del aparato valvular mitral, condicionando en algunos casos una insuficiencia mitral con válvula mitral nativa morfológicamente normal, es lo que denominamos regurgitación mitral de etiología isquémica.^(8,9,14,15,16,17,19,20,21,22,27,29)

El pronóstico de la enfermedad coronaria^(78,82,94,98,99,102) depende de varios factores, que incluyen tanto la severidad de las lesiones de las arterias coronarias, como la extensión del área necrótica, la cantidad de miocardio viable existente, la función ventricular izquierda remanente, la presencia de isquemia residual y, la presencia ó ausencia de una regurgitación mitral como complicación derivada de la cardiopatía isquémica.

Derivada de la interrelación entre la magnitud de la cardiopatía isquémica y la presencia ó ausencia de insuficiencia mitral, podemos dividir la regurgitación mitral en 2 grandes grupos según su etiopatogenia:^(61,62,75,87,100-101)

Introducción

1. La que tiene su origen en la existencia de una valvulopatía mitral con un sustrato orgánico de base, previa a la aparición del infarto agudo de miocardio, a la cual nos referiremos en este trabajo como regurgitación mitral de etiología degenerativa.
2. La que aparece sobre una válvula mitral morfológicamente normal, originada como consecuencia del remodelado que ocurre en el ventrículo izquierdo en el post-infarto agudo de miocardio, a la cual nos referiremos en este trabajo como regurgitación mitral de etiología isquémica.

Hasta hace unos años la regurgitación mitral isquémica había sido considerada clásicamente como una mera espectadora del proceso de remodelación que ocurre en el ventrículo izquierdo en la fase del post-infarto agudo de miocardio.

Sin embargo, en la actualidad se ha objetivado como la prevalencia y el aumento de dicho grado de regurgitación mitral se asocia con un aumento del volumen regurgitante y, por ende, con un empeoramiento del pronóstico. Por lo tanto, la presencia de regurgitación mitral de etiología isquémica representa un factor de mal pronóstico en la estratificación de riesgo de la cardiopatía isquémica, e influye en su mortalidad.

La magnitud de este problema ha sido recogida de manera extensa en la literatura científica. ^(6,13,32,35,36,48,54,56,59,66,86,87)

Introducción

Desgraciadamente, no disponemos en la actualidad, de estudios que nos informen acerca del papel que desempeña la presencia de una regurgitación mitral de etiología orgánica degenerativa, en el pronóstico de los pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio. Por este motivo, aún no ha sido cuestionada como factor de riesgo cardiovascular en la cardiopatía isquémica.

En el momento de realizar nuestro estudio nos planteamos un nuevo interrogante: ¿Su presencia, previa a un infarto agudo de miocardio, constituye un *nuevo factor de riesgo cardiovascular?*

La importancia de hacernos este planteamiento radica en el cambio del perfil, en los dos últimos siglos, de las enfermedades que aquejan a nuestra sociedad. La revolución industrial junto con el desarrollo económico, social y demográfico que estas han conllevado, han hecho que las enfermedades cardiovasculares constituyan una de las causas más importantes de patología aguda y crónica en nuestro medio.^(102,103,166,181,188,200,201,202,203,204,206)

A principios del siglo XX, suponían casi el 10% de los fallecimientos totales en el mundo. A principios del siglo XXI estas cifras han aumentado hasta constituir el 50% de las muertes en el mundo occidental y el 25% en los países en vía de desarrollo. Para el año 2020 se pronostica que las enfermedades cardiovasculares supondrán un total de 25 millones de muertes al año, superando a las

Introducción

enfermedades infecciosas como principal causa mundial de discapacidad y muerte ^(193,194,196,197,198,199).

Ante la importancia creciente del problema que supone el aumento de la prevalencia e incidencia de cardiopatía isquémica, se comprende la necesidad de investigar en este campo aportando soluciones que permitan una mejor estratificación de riesgo y pronóstico en el manejo de estos pacientes, lo que permitirá la optimización de los recursos sanitarios.

1.2. Enfermedad coronaria: definiciones y clasificación

1.2.1. Definición de infarto agudo de miocardio

La enfermedad coronaria es una enfermedad crónica con periodos de estabilidad y reagudización. Este último periodo es el que incluye el infarto agudo de miocardio. ^(3,4,5,22,23,140,165,203,204,205)

El infarto agudo de miocardio ^(3,4,5,140) se define como el daño celular isquémico irreversible que conduce a la necrosis de los miocitos.

Su causa más frecuente es la obstrucción arterial coronaria de origen trombótico que se produce en la zona de ruptura de una placa de ateroma, y la oclusión siguiente de la arteria con flujo TIMI 0. No

Introducción

obstante se han descrito clásicamente⁽¹⁹⁵⁾ otras muchas causas responsables del desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y su demanda, originando este desbalance de oferta/demanda la consiguiente muerte celular a ese nivel.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio ha pasado por varias etapas diferentes a lo largo de la historia. Las definiciones concretas para estudios epidemiológicos y ensayos clínicos se esbozaron en informes del OMS (1959) y la *American Heart Association* (1964), siendo mejoradas posteriormente por la propia OMS en los “*WHO European AMI Registry criteria.*”^(196,197).

Desde entonces el diagnóstico se ha apoyado en varios criterios, siendo necesario reunir al menos dos de los siguientes⁽¹⁹⁸⁾:

- Criterios clínicos
- Criterios bioquímicos
- Criterios electrocardiográficos

Criterios clínicos: ^(166,167,168,169,170) La presencia de dolor precordial sugestivo de cardiopatía isquémica de una duración mayor de 30 minutos que no cede con nitroglicerina. Utilizamos la escala de Killip y Kimbal (Tabla I) que clasifican el IAM en cuatro subgrupos de acuerdo con las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca.

Introducción

CLASE FUNCIONAL	SIGNOS CLÍNICOS	MORTALIDAD (%)
I	Ausencia de signos de insuficiencia ventricular izquierda	6
II	Tercer ruido, estertores, hipertensión venosa pulmonar	17
III	Edema pulmonar franco	38
IV	Shock cardiogénico (tensión sistólica < 90 mmHg, signos de vasoconstricción periférica)	81

Tabla I: Escala de Killip y Kimbal

Criterios bioquímicos: para establecer el diagnóstico enzimático se exigió una elevación de la concentración en el suero de la creatin-cinasa y su fracción MB igual o superior al doble de los valores de referencia del laboratorio con curva característica y con posterior normalización.

Asimismo, para sugerir daño miocárdico, la cifra de la isoforma MB debe ser superior al 5 % de la creatin-cinasa total.

Criterios electrocardiográficos: desde el punto de vista electrocardiográfico se exige la presencia de elevación del segmento ST (> 0,10 mV en las derivaciones standard, y > 0,20 mV en las derivaciones precordiales, medido 0,02 seg después del punto J) en 2 derivaciones contiguas o más, que no revierte con la administración de nitroglicerina y el desarrollo de nuevas ondas Q profundas en el

Introducción

electrocardiograma en especial en derivaciones donde no las había previamente.

Para confirmar el diagnóstico de infarto agudo de miocardio tienen que cumplirse como mínimo dos de estos tres criterios.

Aunque esto supuso una excelente mejora, el rigor con que los clínicos aplicaban los criterios era una importante limitación para la comparabilidad de los estudios. Posteriormente se consiguió algo más de exactitud con el estudio de Framingham ⁽¹⁹⁹⁾.

Los criterios de la OMS fueron después revisados de nuevo en 1979 en un informe conjunto de la Sociedad Internacional de Cardiología ⁽²⁰⁰⁾. Posteriormente, otros muchos estudios ^(201,202), han ido incorporando los nuevos avances en la técnica electrocardiográfica y analítica, con la aparición sucesiva de marcadores cardiacos de necrosis cada vez más sensibles (CK, CK-MB, Troponinas I y T) ⁽²⁰³⁾.

De esta forma han ido publicándose varios consensos entre las diferentes sociedades científicas a nivel internacional, como el del año 2000 que engloba a la Sociedad Europea de Cardiología y al American College of Cardiology ⁽²⁰⁴⁾, cuyos criterios se han empleado a la hora de desarrollar este trabajo.

La clasificación inicial que aparece en estas guías es la entidad conocida como síndrome coronario agudo, útil hasta poder determinar

Introducción

si un enfermo ha presentado o no un infarto. Este diagnóstico inicial se sustituye tras conocer la evolución y los resultados de las pruebas para el diagnóstico final de angina inestable o infarto.

De esta manera según en base a la sintomatología, el diagnóstico inicial es de síndrome coronario agudo, que posteriormente según los hallazgos electrocardiográficos se subdivide en infartos con elevación del segmento ST, que suelen asociarse con oclusión de la arteria culpable, ó infartos sin elevación del segmento ST. De acuerdo a los biomarcadores sanguíneos de necrosis cardiaca,^(203,204,205) los síndromes coronario agudos sin elevación del segmento ST se subdividen en:

- Angina inestable.
- Infarto sin ó con onda Q.

En cambio los síndromes coronario agudos con elevación del segmento ST originan infartos sin ó con onda Q.

Los infartos con elevación del ST y presencia de onda Q suponen el objeto de estudio de la presente tesis.

Después, otros consensos posteriores han contribuido a aportar definiciones específicas respecto a otras situaciones; tipos de angina, nivel de certeza en el diagnóstico de infarto, eventos, etc.,⁽¹⁹⁸⁾ hasta llegar a la actual y reciente definición universal de infarto agudo de miocardio,⁽²⁰⁵⁾ que incide un poco mas certeramente en la clasificación

Introducción

de los tipos de infarto, incluyendo las técnicas de imagen en los criterios diagnósticos .

Nueva clasificación clínica universal de los infartos: ⁽²⁰⁵⁾

- **Tipo I:** Infarto de miocardio espontáneo, relacionado con la isquemia debido a un evento coronario como erosión de una placa, rotura, fisura o disección.

- **Tipo II:** Infarto de miocardio secundario a isquemia, debido a un incremento en la demanda o a una disminución en la oferta, como sucede en el espasmo coronario, embolismo, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión.

- **Tipo III:** Muerte súbita presumiblemente de causa cardíaca pero que acontece antes de poder obtener muestras sanguíneas para pedir biomarcadores ó antes de que estos se eleven.

- **Tipo IV:**
 - **IVA** - Infarto de miocardio asociado a intervencionismo percutáneo.
 - **IVB** - Infarto de miocardio asociado con trombosis del stent, documentado por angiografía o autopsia.

- **Tipo V:** Infarto de miocardio asociado a cirugía de revascularización coronaria.

1.2.2. Localización

La localización del infarto agudo de miocardio se determinó en nuestro trabajo, en un primer momento, mediante los cambios observados en las derivaciones del electrocardiograma de superficie. ^(204,205)

En la Tabla II esquematizamos la localización del infarto agudo de miocardio en la fase aguda en relación con las derivaciones donde se objetiva una elevación del segmento ST y aparición de nuevas ondas Q.

LOCALIZACIÓN	DERIVACIONES
Septal	V ₁ y V ₆
Apical	V ₃ y V ₄
Anteroseptal	V ₁ - V ₄
Lateral bajo	V ₅ y V ₆
Lateral alto	DI y aVL
Anterior	V ₄ y V ₅
Anterior extenso	DI, aVL, V ₁ - V ₆
Inferior	DII, DIII y aVF
Posterior	V ₁ y V ₂
No transmural (sin Q)	Descenso del ST Disminución del voltaje en R

Tabla II - Modificación de las derivaciones del ECG según la localización del infarto

Posteriormente, se localizó a través las anomalías de la motilidad regional objetivadas en el ecocardiograma transtorácico realizado.

Para el análisis de la motilidad ecocardiográfica, dividimos el ventrículo izquierdo en 16 segmentos según las normas de la Sociedad

Introducción

Americana de Ecocardiografía.^(171,172) Se valoró el engrosamiento y la motilidad sistólica de cada segmento miocárdico. Las asinergias o alteraciones de la contractilidad se dividieron en hipocinesia, acinesia y discinesia.

Es sobradamente conocida la elevada prevalencia de la cardiopatía isquémica en los países desarrollados, debido a que es un problema inherente al estilo de vida occidental, lo que constituye una auténtica epidemia del siglo XXI⁽¹⁰²⁾.

Epidemiológicamente, las estimaciones actuales indican que más de 1,7 millones de enfermos ingresan cada año en los hospitales de Estados Unidos a causa de un síndrome coronario agudo⁽²⁰⁶⁾. De estos, solo una cuarta parte lo hacen con elevación del ST. Así aproximadamente el 75% (1,4 millones de personas /año) presentan angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

En España, las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio oscilaron entre 135-210 nuevos casos anuales por cada 100.000 varones, y entre 29-61 casos por cada 100.000 mujeres entre 25 y 74 años. Estos datos han sido publicados en Febrero del año 2006 por M^a José Medrano Albero *et al.*,⁽¹⁰³⁾ en una revisión sistemática de la literatura realizada por el Centro Nacional de Epidemiología, el Instituto de Salud Carlos III, y el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Estas cifras motivaron, junto a la carencia de estudios que relacionen la evolución de un primer episodio de infarto agudo de miocardio con la existencia conjunta de una regurgitación orgánica previa, la elección de esta clase de enfermos para la realización de esta tesis.

1.3. Insuficiencia mitral: Definiciones y clasificación

1.3.1. Anatomía de la válvula mitral ^(140,145,146,147)

Para poder comprender mejor como la insuficiencia mitral produce alteraciones en la geometría de las cámaras cardiacas y en la hemodinámica del ventrículo izquierdo, debemos realizar un recuerdo de la anatomía funcional de la válvula mitral.

Fue Walmley quién cita a Andreas Vesalius ⁽²⁰⁷⁾ como el introductor del término pintoresco de válvula mitral, para identificar la válvula auriculoventricular izquierda debido a la morfología similar con la mitra de un obispo.

Se sabe, desde los estudios de Perloff y Roberts⁽²⁰⁸⁾, que el aparato valvular mitral es una estructura dinámica integrada también por el ventrículo izquierdo, siendo los músculos papilares una estructura muscular relevante en el funcionalismo ventricular. Los elementos principales del aparato mitral son: ⁽²⁰⁹⁾

- 1.-La pared auricular izquierda.
- 2.-El anillo mitral.
- 3.-Las valvas mitrales.
- 4.-Las cuerdas tendinosas.
- 5.- Los músculos papilares y la pared ventricular.

1.3.2. La pared auricular izquierda

El miocardio auricular se continúa con la inserción auricular de la valva mural o posterior en el anillo valvular, haciendo esta valva más vulnerable a la dilatación auricular. La penetración de fibras musculares en el anillo mitral, tanto en extensión como en intensidad, es variable de un corazón a otro. De todas formas, la contribución auricular a la provocación de regurgitación mitral no parece ser muy decisiva y la hipótesis de que la dilatación auricular contribuye a la regurgitación mitral no ha sido suficientemente probada. (Figura 1)

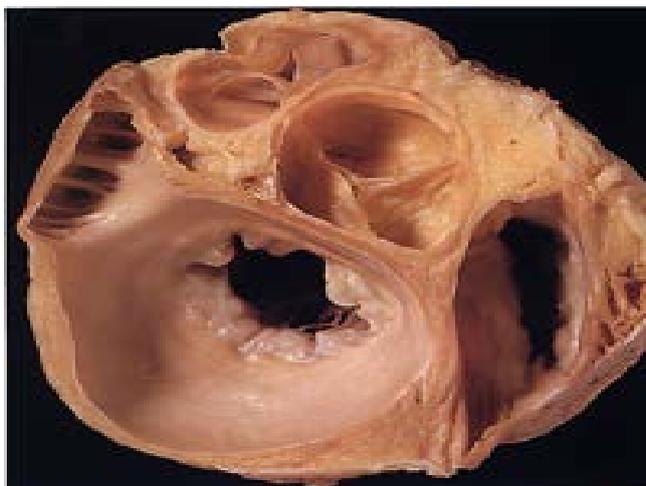


Figura 1. Corte anatómico de la pared auricular izquierda

1.3.3. Anillo mitral

Levine⁽²¹⁰⁾ demostró en su modelo “*ex vivo*” y en 20 pacientes, utilizando reconstrucción tridimensional con ecocardiografía transtorácica y Doppler, que el anillo mitral posee una estructura tridimensional de paraboloides hiperbólicos (silla de montar), lo que explica que sea posible encontrar unos velos cóncavos hacia el ventrículo en la proyección ecocardiográfica de 4 cámaras, que sin embargo son convexos en el eje paratraesternal largo.

Se pueden considerar en él dos diámetros: el anteroposterior o menor, y el mayor, lateral o intercomisural. En su configuración máxima elíptica, la proporción del diámetro menor al mayor es de aproximadamente 0.75.

La estructura del anillo no es igual a lo largo de toda su circunferencia. En su porción antero medial, donde se inserta el velo anterior, no es posible distinguir una entidad anatómica bien definida en la que se inserta el velo; se observa habitualmente una continuidad del velo anterior con el tejido fibroso que se encuentra en la raíz aórtica, denominado continuidad fibrosa mitroaórtica, y que está limitada anterior y posteriormente por dos nódulos fibrosos denominados trígonos fibrosos, que son 2 estructuras ricas en colágeno:

- El trígono fibroso derecho, que es parte del cuerpo central fibroso y está localizado en la intersección del septo membranoso auriculoventricular, las válvulas mitral y tricúspide, y la raíz aórtica; y
- El trígono fibroso izquierdo en la unión de la válvula mitral y la cúspide coronaria aórtica izquierda.

1.3.4. Las valvas mitrales

Desde un punto de vista anatómico estricto, la válvula mitral es monocúspide (Figura 2). Dos grandes comisuras, la anterolateral (AC) y la posteromedial (PC), dividen el velo valvular en un velo anterior ó aórtico y un velo posterior o mural (por su continuidad con la pared ventricular y auricular).

La zona de coaptación está finamente ondulada (nódulos de Albini). En esta zona se insertan gran parte de las cuerdas tendinosas, que no están sujetas a un excesivo estiramiento.

El velo anterior se inserta en un tercio de la circunferencia del anillo y el posterior en aproximadamente dos tercios del mismo, por lo que la superficie de ambas valvas resulta casi de áreas idénticas (Figura 3).

La valva mitral posterior está más restringida en sus movimientos que la valva anterior, debido a su escasa envergadura y extensa inserción

Introducción

(Figura 4). La valva mitral anterior tiene una superficie lisa mientras que la posterior tiene un contorno ondulado.

Se han publicado diversas nomenclaturas anatómicas, como las de Gómez-Duran⁽²¹¹⁾ y Carpentier^(212,213), que proponen 2 divisiones diferentes de los velos. Aunque coinciden en lo fundamental, se diferencian en la que la de Duran da prioridad a la distribución de las cuerdas tendinosas, y así concede entidad anatómica diferenciada a las comisuras y divide el velo anterior en 2 festones.

Carpentier por el contrario da prioridad a la coaptación de los velos, y divide el velo anterior en 3 festones como hemos descrito anteriormente; inicialmente también considera las comisuras como entidades diferenciadas. En ambas clasificaciones, la numeración de los festones comienza por el más cercano a la orejuela izquierda. Así, en Durán tenemos A1, A2, P1, PM (posterior medio) y P2, mientras que Carpentier las numera como anteriores: A1, A2, A3 Y posteriores: P1, P2 y P3.

Duran denomina las comisuras siguiendo el mismo orden: C1 (anterolateral) y C2 (posteromedial).

La clasificación de Carpentier, (Figura 5), goza actualmente de mayor aceptación, y con el paso del tiempo se ha perdido la inicial diferenciación de las comisuras, permaneciendo solo la división en 6 festones^(214,215).

Introducción

Utilizando la clasificación de Carpentier distinguimos en el velo posterior mitral 3 festones: el festón posteromedial ó P3, que es el más pequeño, el medio denominado P2 que es el más grande y, finalmente, el anterolateral ó P1.

En la valva anterior, a pesar de no estar festoneada, su toponimia por extensión se realiza de la misma forma en A1, A2 y A3.

Histológicamente, los velos mitrales están formadas por varias capas⁽²¹⁶⁾:

- *Endotelio auricular*: Recubre las superficies auriculares y ventriculares.
- *Auricularis*: Compuesta de tejido fibroelástico, rica en elastina.
- *Spongiosa*: Es una capa central relativamente delgada compuesta de tejido mixoide con escasas fibras de colágeno.
- *Fibrosa ó ventricularis*: Formada por colágeno denso y que se continua con las cuerdas tendinosas. Suele contener cierta cantidad de tejido mixoide en la proximidad de las inserciones de las cuerdas tendinosas, que contiene mucopolisacaridos⁽²¹⁷⁾.
- *Endotelio ventricular*.

Además de de estas complejas estructuras de tejido conectivo, las valvas mitrales contienen miocardio, músculo liso, células intersticiales

Introducción

contráctiles, vasos sanguíneos, y terminaciones nerviosas aferentes y eferentes adrenérgicas y colinérgicas.

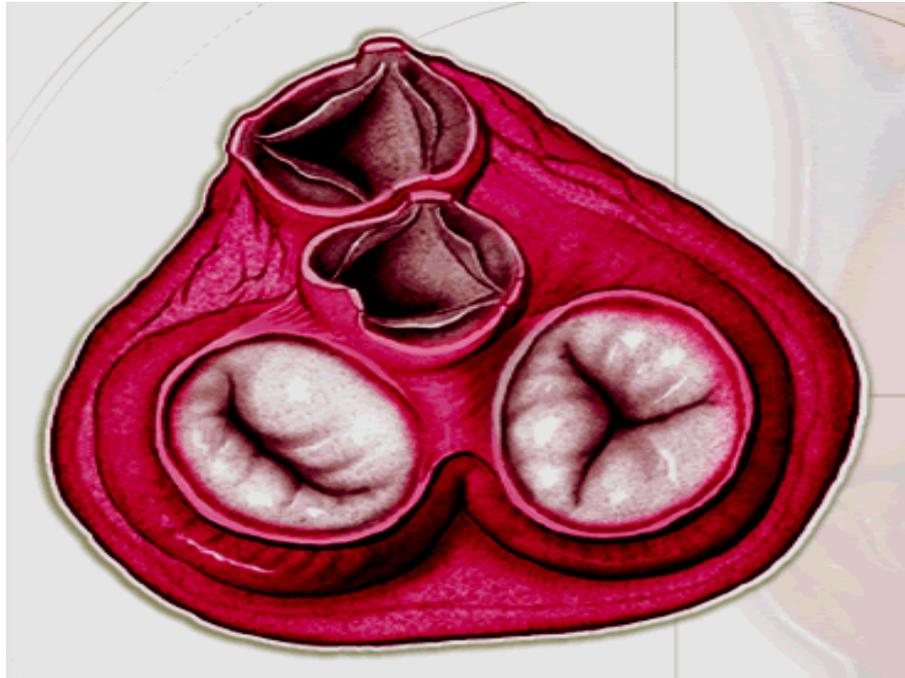


Figura 2: Válvula mitral y disposición anatómica con respecto al resto de las válvulas cardíacas.

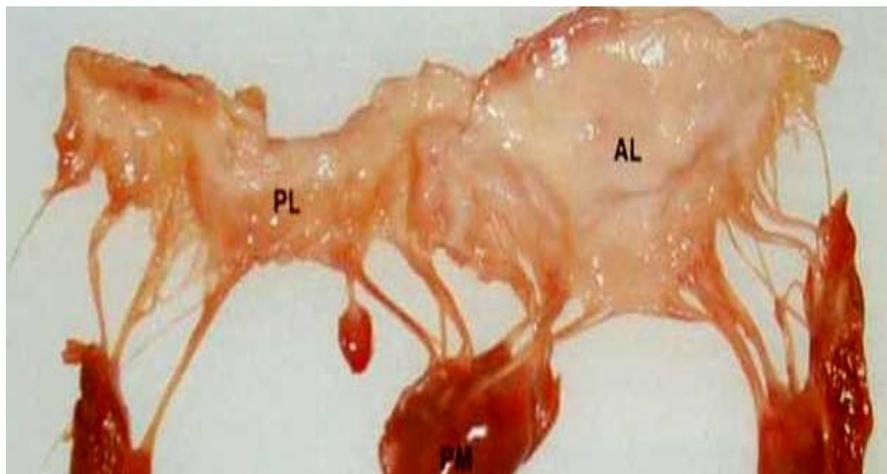


Figura 3: Detalle anatómico velo mitral posterior y anterior.

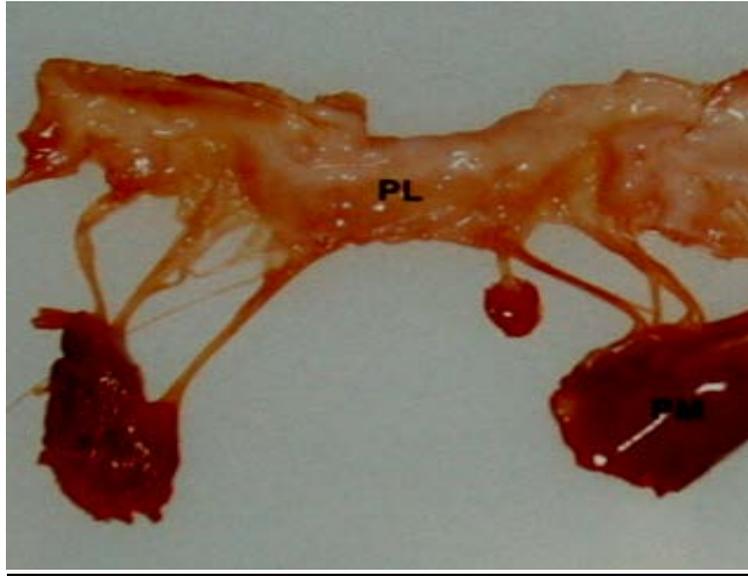


Figura 4: Detalle anatómico velo posterior mitral.

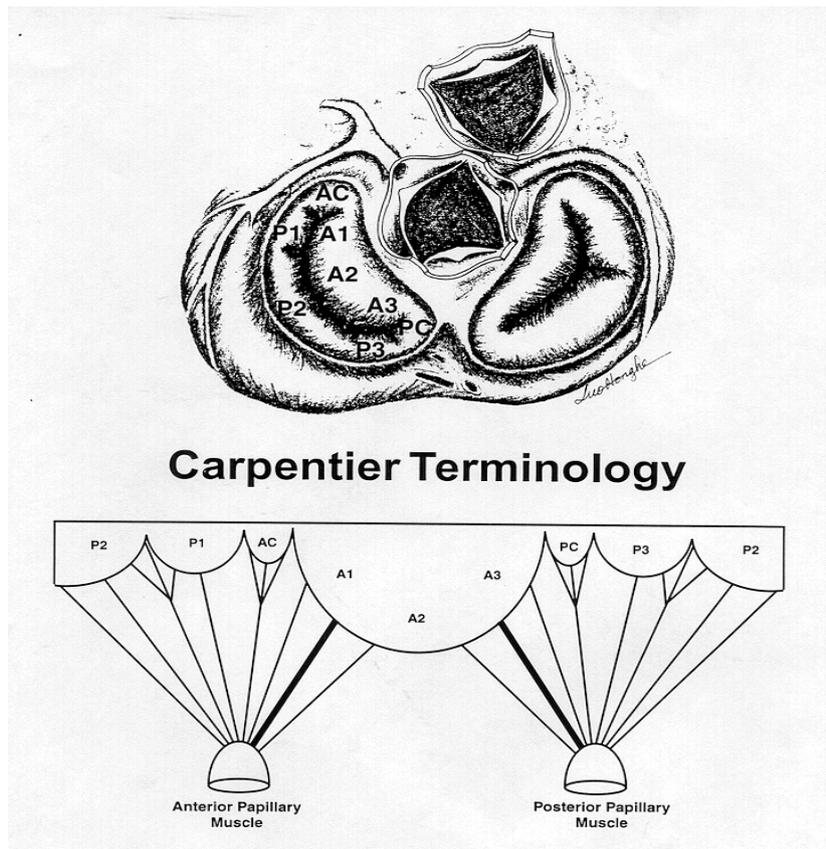


Figura 5: Nomenclatura Carpentier festones válvula mitral. Abreviaturas: AC – Comisura Anterior; PC – Comisura Posterior.

1.3.5. Músculos papilares y pared ventricular

Las fibras epicárdicas de la pared del ventrículo izquierdo descienden desde la base del corazón y se interiorizan en el ápex para formar los dos músculos papilares.

Existen amplias variaciones en la morfología de los músculos papilares⁽²⁰⁹⁾, especialmente del músculo papilar posteromedial, que puede ser un único pilar o tener orígenes múltiples de diferentes tamaños. El músculo papilar anterolateral generalmente es único, tiene generalmente una cabeza principal; por el contrario, el músculo papilar posteromedial puede tener dos o más cabezas secundarias y es una estructura de apariencia lisa.

La irrigación del músculo papilar posterior proviene exclusivamente de la circulación distal de la arteria descendente posterior. En el 90% de los casos este vaso es una rama habitual de la arteria coronaria derecha, en caso de dominancia de ésta, y en el 10% de los casos restantes proviene de la arteria circunfleja izquierda.

El músculo papilar anterior recibe irrigación doble o triple dependiente de ramas diagonales de la descendente anterior y/o por ramas marginales de la circunfleja y ramas distales de la descendente posterior.

Esta dependencia de la irrigación es clave en la susceptibilidad para la lesión isquémica y/o necrótica del músculo papilar posterior.

Los músculos papilares no se insertan en el ápex del ventrículo izquierdo, de este modo, la región apical queda libre de sus inserciones. Están unidos a las paredes libres por cuerdas tendinosas. Nada los une al septo interventricular excepto uno o dos falsos tendones, circunstancia que es bastante común y sin relevancia patológica.

1.3.6. Cuerdas tendinosas ^(209,216)

Las cuerdas tendinosas son las prolongaciones fibrosas de los músculos papilares que se insertan en los márgenes libres y sobre la superficie ventricular de las válvulas aurículo-ventriculares. Se ha estimado que hay aproximadamente 120 cuerdas tendinosas. Durante la sístole, la contracción de los músculos papilares tensa las cuerdas tendinosas y contribuye a mantener el cierre de las válvulas, evitando el reflujo hacia las aurículas.

Inicialmente son de grueso calibre y se van subdividiendo de una a tres veces en cuerdas secundarias y terciarias, más finas pero muy resistentes. Tienen aproximadamente cinco veces más inserciones en las valvas que en los músculos papilares. (Figura 6).

Se denominan “cuerdas marginales” a las que se insertan en el borde libre y “cuerdas rugosas” a las que se insertan en dicha zona; estos dos grupos constituyen las denominadas cuerdas de primer orden y su papel es menos importante en el funcionalismo valvular. Estas cuerdas

Introducción

de primer orden previenen el prolapso del borde de la válvula durante la sístole.

Otras cuerdas más gruesas e importantes son las que se insertan en la cara ventricular de los velos, que esta demarcada por una cresta que corresponde a la línea de coaptación de los velos. Estas cuerdas se denominan “strut” o “cuerdas de segundo orden” son más gruesas y están presentes en menor número que las de primer orden, sirven para anclar la válvula y son más prominentes en el velo anterior. En la base del velo posterior y zonas laterales suelen existir “cuerdas basales” o de tercer orden que se originan directamente de las *trabeculae carnae* de la pared ventricular, y se insertan en el velo posterior cerca del anillo, y se pueden identificar por su forma de abanico.

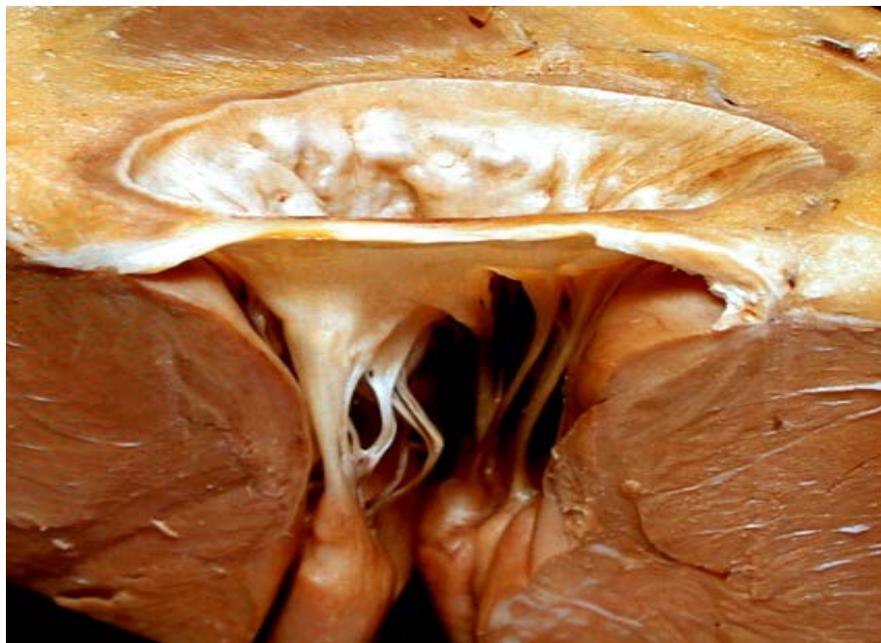


Figura 6: Detalle anatómico cuerdas tendinosas y velos mitrales.

1.4. Clasificación y Mecanismos de la Insuficiencia Mitral.

La insuficiencia mitral se define por el conjunto de cambios funcionales y clínicos secundarios a una incompetencia de la válvula mitral. Puede deberse a numerosas causas, que alteran la funcionalidad mitral por distintos mecanismos: dilatación del anillo, ruptura o disfunción de velos, ó del aparato subvalvular, etc.

Existe numerosas etiologías, y sus formas de presentación pueden ser crónicas o agudas, entre las más frecuentes encontramos:

(208,211,214,216,218,236,244)

- Reumática, que produce retracción de velos y cuerdas.
- Prolapso de velos y ruptura de cuerdas tendíneas en la valvulopatía mixomatosa.
- Ruptura o disfunción de músculo papilar por cardiopatía isquémica.
- Endocarditis Infecciosa que puede producir perforación de velos y ruptura de cuerdas, etc.

Pero estas son entidades que se salen del contenido de este trabajo. Para nuestro trabajo, nos centraremos en la insuficiencia mitral de etiología orgánica y su posible participación como nuevo factor de riesgo cardiovascular en la cardiopatía isquémica.

Introducción

La clasificación más aceptada de estos mecanismos es la de Carpentier. ⁽¹⁴¹⁾

- 1) El **tipo I** corresponde a insuficiencia mitral sin anomalías de la motilidad valvular; sus causas son las perforaciones valvulares ligadas a una endocarditis infecciosa y las dilataciones del anillo.
- 2) El **tipo II** corresponde a las insuficiencias mitrales con aumento de la motilidad de las valvas en sístole, que se relaciona con el mecanismo de los prolapsos de la degeneración mixoide y con las válvulas flotantes.
- 3) El tipo **III** corresponde a las insuficiencias mitrales con restricción en la motilidad de las válvulas, que a su vez se subdividen en dos subtipos:
 - a) **IIIa**: con restricción diastólica predominante, como es el caso de las valvulopatías reumáticas, de la afectación valvular por anorexígenos y de algunos casos de valvulopatía lúpica.
 - b) **IIIb**: con restricción sistólica predominante, que es el mecanismo principal en las insuficiencias mitrales isquémicas y en las secundarias a disfunción ventricular, principalmente en las miocardiopatías dilatadas.

Introducción

Puede haber mecanismos mixtos; así, las insuficiencias mitrales crónicas importantes acaban dilatando el anillo y añadiendo a su mecanismo principal un componente del tipo I.

1.4.1. Epidemiología

La prevalencia e incidencia de las valvulopatías es menor que la de las enfermedades coronarias, la insuficiencia cardiaca o la hipertensión arterial. El estudio Euro Heart Survey en enfermedades valvulares ⁽²¹⁸⁾, auspiciado por la Sociedad Europea de cardiología, y publicado en el año 2003 demostró como el 34,3% de la población incluida en su estudio mostraba la presencia de una afectación mitral aislada, siendo en un 24,8% de pacientes la insuficiencia mitral la valvulopatía predominante (Tabla III)⁽²¹⁸⁾. La etiología más frecuente de insuficiencia mitral en este grupo fue la degenerativa (Tabla IV).

	Población Total n=5001	Pacientes intervenidos n=1269
<u>Enfermedad valvular</u>	71.9	87.0
<u>nativa</u>		
Aortica (%nativa)	44.3	57.4
Estenosis (%)	33.9	46.4
Insuficiencia(%)	20.4	108
Mitral (%nativa)	34.3	24.3
Estenosis (%)	9.5	10.2
Insuficiencia(%)	24.8	14.1
Multiple(%nativa)	20.2	16.8
Derecha(%nativa)	1.2	1.5
<u>Cirugía previa (%)</u>	28.1	13.0
Conservadora (%)	18.4	28.7
Reemplazo (%)	81.6	71.3

Tabla III: Tipo de enfermedades valvulares, modificado de ⁽²¹⁸⁾.

	EAO n=1197	I Ao n=369	EM n=336	IM n=887
Degenerativa (%)	81.9	50.3	12.5	61.3
Reumatica (%)	11.2	15.2	85.4	14.2
Endocarditis (%)	0.8	7.5	0.6	3.5
Inflamatoria (%)	0.1	4.1	0	0.8
Congénita (%)	5.4	15.2	0.6	4.8
Isquemica (%)	0	0	0	7.3
Otras (%)	0.6	7.7	0.9	8.1

Tabla IV: Etiología enfermedades valvulares. Modificada de⁽²¹⁸⁾. EAO: estenosis aortica, IAo: Insuficiencia aortica, EM: Estenosis mitral, IM: insuficiencia mitral.

1.4.2. Fisiopatología

La insuficiencia mitral^(116,129,133,137,142) consiste en un proceso en que parte del volumen de eyección del ventrículo izquierdo regurgita a la aurícula izquierda. Esta regurgitación produce un aumento del volumen que retorna en el siguiente latido desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo y, consecuentemente un aumento del volumen telediastólico y del volumen de eyección ventricular por alargamiento del sarcómero, (mecanismo de Starling), asociado a una baja resistencia al vaciamiento del ventrículo izquierdo por la diferencia de presión entre la aorta y la aurícula izquierda. Constituye un típico ejemplo de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo.

Si la insuficiencia valvular se mantiene en el tiempo, como mecanismo de compensación, se genera una elongación de la fibra miocárdica que origina una hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo que unida

a un mayor volumen ventricular y a la diferencia de resistencias a la eyección pueden en períodos iniciales, a veces largos, conducir a una fracción de eyección normal o supranormal que con el paso del tiempo se irá deteriorando. A lo largo de todo este trayecto la aurícula izquierda incrementa su volumen y su presión originando ondas V prominentes.

Factores a tener en cuenta: ⁽²⁶³⁾

- Magnitud de la regurgitación.
- Volumen y presión ventricular (distensibilidad ventricular).
- Presión y volumen auricular.
- Distensibilidad auricular.
- Presión retrógrada hacia la aurícula izquierda.
- Postcarga aórtica.

Todos estos factores conducen a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo variable a lo largo de todo el proceso.

1.4.3. Semiología clínica ^(140,142)

Los principales síntomas que encontramos en exploración física derivan de la presencia de:

- Congestión pulmonar: suele manifestarse como disnea de esfuerzo. A medida que avanza el grado de insuficiencia mitral

Introducción

la disnea de esfuerzo aparece cada vez a menos cargas lo que produce una limitación del estilo de vida. La aparición de síntomas es un signo de alarma con respecto al desarrollo de disfunción ventricular izquierda ⁽²¹⁹⁾.

- Disminución del gasto cardíaco: origina fatigabilidad, cansancio, etc.
- En pacientes con gran limitación al esfuerzo (grado funcional III de la NYHA) existe habitualmente ortopnea y disnea paroxística nocturna y se encuentran en mayor riesgo de edema pulmonar que habitualmente se suele precipitar por ejercicio físico, estrés emocional, fiebre, infección respiratoria, embarazo, caída en fibrilación auricular, cirugía, etc.
- Dolor torácico: estos síntomas pueden deberse a la hipertensión pulmonar en algunos pacientes y ocasionalmente a enfermedad coronaria, si bien en muchos casos la explicación es incierta ^(45,219).
- Hipertensión pulmonar: en los casos de insuficiencia mitral severa y resistencias pulmonares elevadas el síntoma predominante es la fatiga más que la disnea en sí, así como clínica de insuficiencia cardíaca derecha y congestión visceral con náuseas y anorexia.
- Palpitaciones: puede tratarse de extrasístoles auriculares o el desarrollo de fibrilación auricular.

1.4.4. Historia natural y pronóstico ^(137,138,140,141,142,144)

En general, los pacientes con insuficiencia mitral crónica tienen una lenta progresión de su enfermedad y la toleran bien durante periodos de más de 20 años ⁽¹⁸⁸⁾.

Sus primeros síntomas aparecen en relación con esfuerzos de moderada intensidad, o con la aparición de fenómenos intercurrentes como infecciones respiratorias, fibrilación auricular, etc.

Raramente debutan con un episodio de congestión pulmonar grave y las primeras manifestaciones de insuficiencia cardiaca responden bien al tratamiento médico. Sin embargo, cuando en el cuadro clínico predominan las manifestaciones de fallo ventricular izquierdo ó de hipertensión pulmonar marcada, su pronóstico es relativamente malo.

La angina de pecho es un hallazgo poco frecuente en la insuficiencia mitral salvo que ésta esté asociada a enfermedad coronaria ^(219, 220,221).

Pero esta valvulopatía no siempre es una lesión estática. Algunos pacientes con insuficiencia mitral leve en reposo, pueden presentar un grado mayor de regurgitación con el ejercicio. A veces es difícil valorar este aspecto y se necesita un ecocardiograma de esfuerzo, porque puede haber importantes aumentos en el volumen regurgitante, incluso en ausencia de isquemia miocárdica ^(222,49).

Introducción

Lancelloti *et al.* abordaron este problema en una serie de 70 pacientes con insuficiencia mitral funcional. A los que realizó un ecocardiograma transtorácico en supino, y posteriormente lo repitió en semi-supino en bicicleta. Para las comparaciones se empleó el orificio regurgitante efectivo (ORE). Observó como el ORE disminuía en 13, aumentaba en 38, y aumentaba de forma muy marcada en los 19 restantes ⁽⁴⁹⁾. Este aumento del grado de insuficiencia mitral con el ejercicio es importante, ya que se ha visto que se asocia claramente con el desarrollo de edema agudo de pulmón ⁽²²²⁾, y que además, el incremento en el ORE, con el ejercicio, mayor o igual a 13 mm² es un predictor independiente de muerte cardíaca ⁽⁵⁰⁾.

Diferente es el caso de los pacientes con una insuficiencia mitral aguda. Las causas más frecuentes de insuficiencia mitral aguda son: las endocarditis infecciosas y las rupturas de aparato subvalvular de origen isquémico o en el contexto de una válvula mixomatosa. En estos casos la evolución clínica es rápidamente progresiva, con aparición de signos y síntomas de congestión pulmonar y de bajo débito cardíaco, que responden mal al tratamiento médico. Pero el desarrollo de este apartado escapa del planteamiento de nuestro trabajo.

1.4.5. Diagnóstico y cuantificación ^(123,125,126,140, 142,144)

El diagnóstico de insuficiencia mitral nos puede plantear algunas dificultades derivadas del largo período de silencio clínico.

La significación hemodinámica y clínica de los soplos debidos a la regurgitación mitral puede ser difícil, ya que no existe relación directa entre la intensidad del soplo y la magnitud de la regurgitación. (Figura 7)

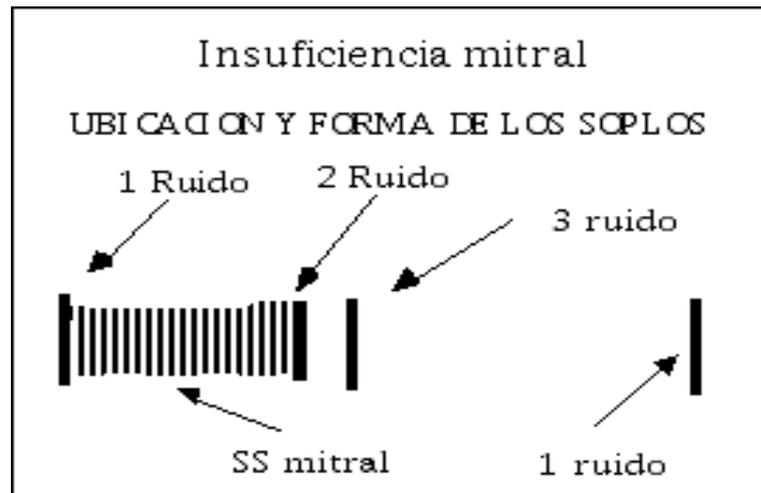


Figura 7. Auscultación cardíaca regurgitación mitral.

Los exámenes de laboratorio y las exploraciones complementarias son importantes para el diagnóstico:

Exploraciones no invasivas

1. *Electrocardiograma:* A pesar de que no nos proporciona el diagnóstico, es útil para demostrar el crecimiento de la aurícula y el ventrículo izquierdo asociado a la sobrecarga de volumen originada por la insuficiencia mitral. Los principales hallazgos son crecimiento de aurícula izquierda y fibrilación auricular. Un 15% exhiben datos de crecimiento de cavidades derechas, lo que refleja la presencia de hipertensión pulmonar, o bien de suficiente severidad para contrarrestar los efectos de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

2. *Rayos X de tórax*: Fundamental para evaluar el crecimiento de cavidades cardíacas (aurícula izquierda y ventrículo izquierdo), signos de congestión pulmonar y cambios de la circulación pulmonar.
3. *Angiografía isotópica*: puede ser útil en casos en los que la ecocardiografía es subóptima, y para el seguimiento, ya que puede cuantificar de forma muy exacta el deterioro volumétrico ó funcional, indicando la necesidad de tratamiento quirúrgico (188,223).
4. *Cardioresonancia magnética*: Nos proporciona imágenes anatómicas muy exactas, así como mediciones de flujo regurgitante que se correlacionan muy bien con los hallazgos ecocardiográficos. Puede ser considerada la prueba más exacta para medir volúmenes ventriculares. Sin embargo, el hecho de su baja disponibilidad, su precio, el tiempo que tarda para realizar el estudio y analizarlo posteriormente, y que la estructura de la válvula mitral y su función se obtiene de manera más fiable con la ecocardiografía, le relegan hoy por hoy a un segundo plano (140,26).
5. *TAC*: Aunque ocasionalmente se ha utilizado con este propósito (224), tiene de momento hoy en día una escasa aplicación. Su utilidad actual podría ser la valoración no invasiva de las arterias coronarias, de cara a la cirugía en los casos seleccionados (225,226).
6. *Ecocardiograma*: Se ha convertido en los últimos años (227,228,229,143), en la prueba de elección imprescindible para el diagnóstico y evaluación de todas las valvulopatías, tanto en válvulas nativas como en prótesis (228, 229). Es de gran utilidad porque además de demostrarnos la etiología nos ayuda a cuantificar el grado de crecimiento de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo. Asimismo, nos demuestra otros

parámetros anatómicos y hemodinámicos de gran importancia a la hora de valorar a un paciente con enfermedad valvular como la magnitud de la contractibilidad del ventrículo izquierdo asociada a la sobrecarga de volumen.

Exploraciones invasivas

Cateterismo cardiaco: Ocasionalmente la evaluación no invasiva de la insuficiencia mitral es insuficiente para la toma de decisiones, y debe recurrirse al estudio hemodinámico que permite diferenciar mejor la participación de los diferentes componentes en el deterioro hemodinámico: enfermedad coronaria asociada, función de ventrículo izquierdo, presiones de llenado de ventrículo izquierdo y de aurícula izquierda, presiones pulmonares, lesiones asociadas, etc. ⁽²²⁵⁾

El cateterismo cardiaco es una prueba invasiva que valora la insuficiencia mitral basándose en la comparación de contraste en la aurícula izquierda y en el ventrículo izquierdo, tras unos latidos, al realizar una ventriculografía izquierda ⁽²³⁰⁾.

No obstante la valoración de la insuficiencia mitral ha sido superada ampliamente por el ecocardiograma con respecto al cateterismo cardiaco.

El estudio con el cateterismo cardiaco permite, además, una completa estimación hemodinámica ⁽²³¹⁾ de la presiones intracavitarias, en arteria pulmonar, capilar pulmonar, gasto cardiaco, etc. de manera que puede realizarse una estimación pronóstica, algo ya conocido desde la década de los años 70 ⁽²³²⁾.

1.5. Valoración ecocardiográfica de la insuficiencia mitral (125,143.189,190)

En el siguiente apartado, describimos los diferentes modos de obtener imágenes que utilizamos para realizar nuestro trabajo mediante la utilización de ultrasonidos cardiacos.

1.5.1. Modo-M

Las mediciones de las cámaras cardiacas, en modo-M, especialmente las izquierdas nos dan una idea de la gravedad de la regurgitación mitral (Figura 8). Un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 7 centímetros, o una aurícula izquierda mayor o igual de 5.5 centímetros nos indican una regurgitación mitral severa.

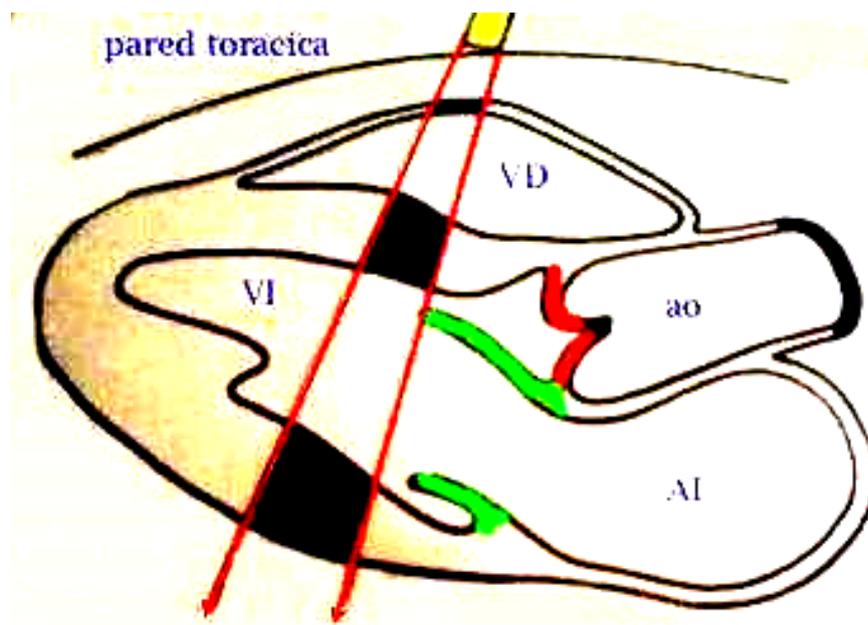


Figura 8. Corte modo-M ventrículos en plano eje largo paraesternal.

1.5.2. Bidimensional

Esta modalidad es sumamente importante para la valoración tanto de la etiología, como de la severidad de la regurgitación mitral.

En nuestro trabajo la válvula mitral se estudió en los tres planos principales: el eje largo (principalmente paraesternal izquierdo longitudinal, o accesoriamente apical longitudinal), el paraesternal eje corto, y los planos apicales (Figura 9).

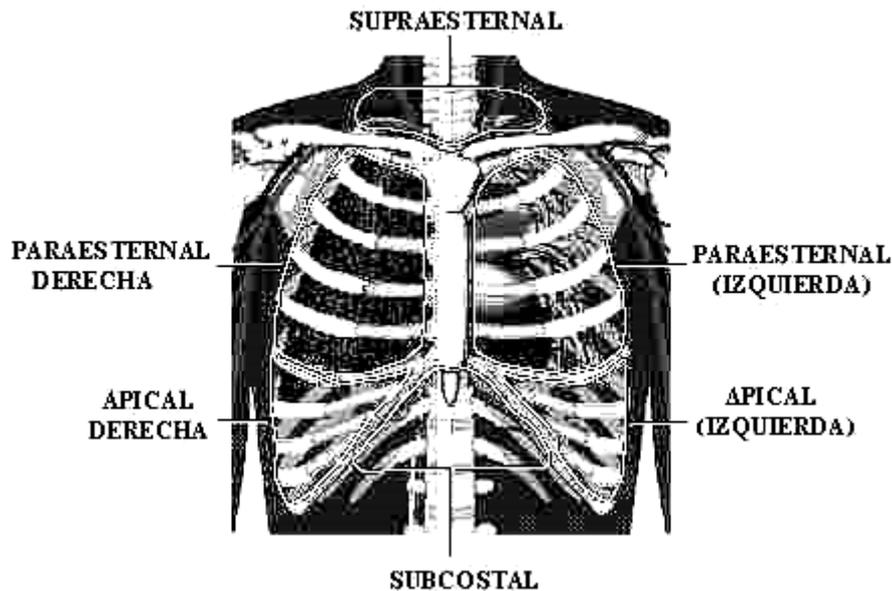


Figura 9: Diagrama que muestra las distintas posiciones del transductor en ecocardiografía.

Para el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo utilizamos el método modificado de Simpson.

Introducción

Este método está basado en el principio básico de que el volumen de un cuerpo es igual a la suma de volúmenes de las múltiples secciones que lo componen. Planimetraremos los planos ortogonales del ventrículo izquierdo en el eje apical 4 cámaras y en el eje apical 2 cámaras. Una vez realizada la planimetría del ventrículo izquierdo, un programa automático integrado en el software del ecocardiógrafo calcula el volumen de cada disco. Todo el volumen se calculará como la suma de todos los discos.

En los casos de ventrículos con anomalías de la motilidad, como en el caso de los infartos agudos de miocardio de nuestros pacientes, el método modificado de Simpson es más exacto que otros métodos ya que la suma de los discos individuales incorpora los cambios en la motilidad del ventrículo izquierdo en el cálculo del volumen.

La fórmula matemática en la que está basada es:

$$\text{Volumen} = [D^1 / 2 \times D^2 / 2] H$$

Donde **H** es la altura del disco, **D¹** diámetro ortogonal, y **D²** diámetro ortogonal.

1.5.3. Doppler ^(143,189,157)

El estudio con ecocardiografía-Doppler revela un chorro de alta velocidad en la aurícula izquierda durante la sístole. La cuantificación de la valvulopatía se basará en varios criterios, empleando muchas

Introducción

veces distintos modos de Doppler: Pulsado, continuo, tridimensional⁽²³⁷⁾ que se relacionan muy bien con los hallazgos presentes en los métodos angiográficos.

No obstante el área del jet de regurgitación está muy influenciada por la causa del mismo, limitando en cierto modo la exactitud del método. Los métodos cuantitativos para medir la fracción regurgitante, el volumen regurgitante y el orificio regurgitante efectivo (ORE) tienen gran exactitud en comparación con la angiografía. La vena contracta^(127,149) (Figura10), definida como la zona más estrecha del cuello del chorro regurgitante a nivel de la válvula, también es muy útil para predecir la severidad de la insuficiencia mitral. El método de PISA^(148,150,151,152,153,154,155 233, 234,235) (proximal isovelocity surface area) (Figura11), estima la cuantía de la regurgitación midiendo el radio de hemiesferas, con la misma velocidad que se producen a nivel del orificio mitral. Otros criterios importantes, serían la existencia de flujo reverso a nivel de las venas pulmonares^(159,161,253,254) durante la sístole, y la presencia de un pico de alta velocidad en el flujo transmitral.

La evaluación del flujo de la vena pulmonar con Doppler Pulsado^(159, 161,162,163) es útil para valorar las consecuencias hemodinámicas de la regurgitación mitral. El flujo venoso pulmonar se caracteriza por una velocidad durante la sístole ventricular, que es más alta que la registrada durante la diástole ventricular. Al aumentar la severidad de la

Introducción

regurgitación mitral, hay una disminución de la velocidad sistólica. En muchos pacientes con regurgitación mitral severa, el flujo de las venas pulmonares se invierte en la sístole (Figura12).

La cuantificación de la severidad de la regurgitación mitral se realizó en nuestro estudio con el método Pisa y Helmcke.

Describimos a continuación el método Helmcke⁽¹⁵⁶⁾:

- Relación área jet regurgitante/área aurícula izquierda <20%: regurgitación mitral ligera.
- Relación área jet regurgitante/área aurícula izquierda 20-40%: regurgitación mitral moderada.
- Relación área jet regurgitante/área aurícula izquierda >40%: regurgitación mitral severa.

En los casos de discordancia entre los resultados obtenidos mediante los dos métodos empleados, el método de PISA se usó como el de referencia

La ecocardiografía-Doppler también es una herramienta muy interesante a la hora de estimar la presión pulmonar^(158,160) utilizando la ecuación simplificada de Bernouilli, mediante el cálculo de la velocidad de la insuficiencia tricuspídea, y midiendo el gradiente entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha durante la sístole, y añadiéndole la presión estimada de la aurícula derecha. La presencia de hipertensión pulmonar es un dato indirecto de la severidad de la regurgitación mitral.

Introducción

Su fórmula es:

$$PA= PSVD = 4 V^2 + AD$$

En la mayoría de los pacientes, la velocidad máxima de la regurgitación mitral obtenida por Doppler Continuo^(157,159,160,162) es de 4-6 m/seg. Este fenómeno es debido al alto gradiente de presión sistólico existente entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. La velocidad de por sí misma no nos proporciona información útil sobre la severidad de la regurgitación mitral. Sin embargo, el contorno del perfil de la velocidad de la curva y su densidad es un índice cualitativo de la severidad de la regurgitación mitral.

La ecocardiografía-Doppler también nos resulta útil en la valoración de la coincidencia o no de la insuficiencia mitral con otras valvulopatías, así como de otras anomalías estructurales (comunicaciones interauriculares o ventriculares, defectos congénitos, etc.) y funcionales cardiacas (función sistólica y diastólica, anomalías segmentarias, etc...) (140, 236).

La utilización de los diferentes parámetros permite clasificar la insuficiencia mitral según su cuantía. Para ello mostramos la Tabla V donde se recogen las directrices de las últimas guías clínicas publicadas sobre valvulopatías por la Asociación Americana de Corazón (AHA) ⁽²²⁵⁾.

Introducción

	Leve	Moderado	Severo
Cualitativo			
Grado angiográfico	1+	2+	3-4+
Área del jet Doppler-Color	<4 cm ² ó <20% área AI	>leve y <severa	Vena contracta >0,7, con jet grande >40% área AI, se arremolina en AI.
Vena Contracta (cm)	<0,3	0,3-0,69	≥0,70
Cuantitativo (Ecocardiografía/Cateterismo)			
Área orificio regurgitante (cm ²)	<0.20	0.20-0.39	≥0.40
FR (%)	<30	30-49	≥50
VR (ml/latido)	<30	30-59	≥60
Criterios adicionales			
Tamaño AI			Dilatada
Tamaño VI			Dilatado

Tabla V: Criterios de severidad de insuficiencia mitral de las guías americanas de práctica clínica sobre valvulopatías ⁽²²⁵⁾.

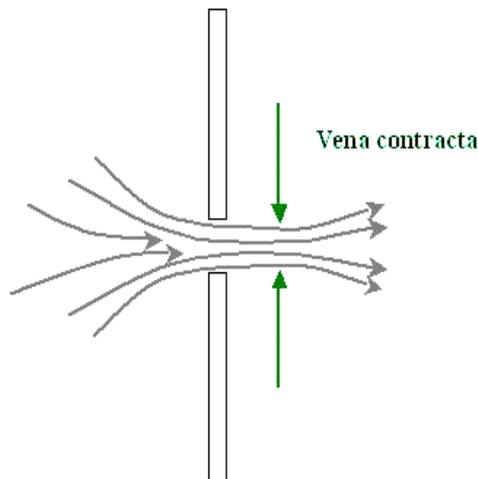


Figura 10: Lugar medición vena contracta.

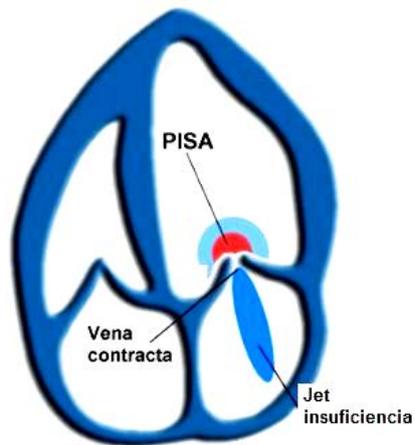


Figura 11: Método PISA y Vena Contracta

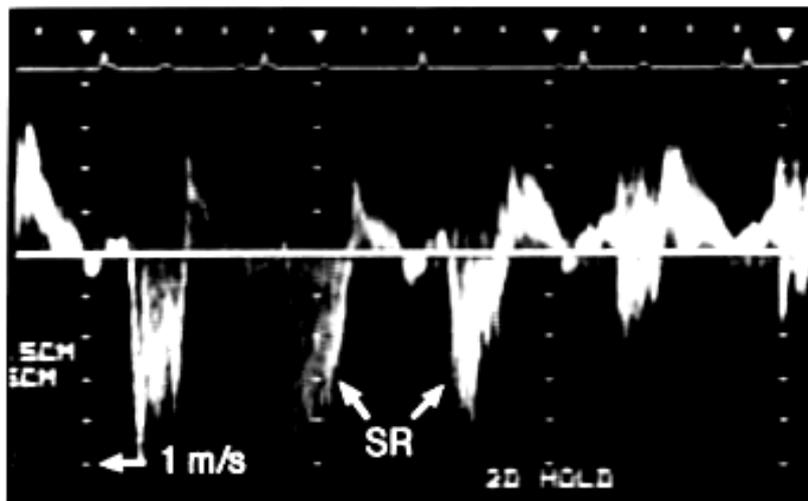


Figura 12: Flujo reverso sistólico en las venas pulmonares, evaluado por estudio Doppler; indicando insuficiencia mitral severa.

Introducción

En los últimos años en el mundo de la ecocardiografía se han realizado importantes avances técnicos, como la introducción del Doppler tisular, Speckle –tracking o la ecocardiografía tridimensional (transtorácica y transesofágica) en tiempo real ^(225,235,238,239,240,241), con herramientas de análisis de datos muy sofisticadas (Xcelera®) que auguran una cada vez mejor evaluación de esta enfermedad.

En ocasiones es difícil cuantificar la magnitud de la insuficiencia mitral con el estudio transtorácico, lo que nos obliga a realizar su evaluación con ecocardiografía transesofágica, la cual visualiza el aparato mitral claramente en la mayoría de los casos y puede ser utilizado para determinar la causa y severidad de la enfermedad real⁽²⁴²⁾. Su inconveniente es que es una prueba semiinvasiva, que precisa sedación, y que en una minoría de los casos puede ser molesta para el paciente y necesitar intubación orotraqueal en los casos de inestabilidad hemodinámica.

Recientemente la aparición de la ecocardiografía tridimensional ha permitido un avance espectacular en la caracterización anatómica de la valvulopatía ^(239,243). De esta manera puede localizarse más fácilmente el problema, e incluso ayudar a planificar la cirugía reparativa de la válvula mitral, si es precisa, conjuntamente con el cirujano cardiaco.

1.5.4. Diagnóstico de regurgitación mitral de etiología degenerativa.

El diagnóstico de regurgitación mitral de etiología degenerativa se estableció en nuestro estudio cuando se demostró la presencia de cambios degenerativos a nivel de la válvula mitral mediante ecocardiografía bidimensional; etiquetándose la valvulopatía mitral como de etiología orgánica.

Por este motivo se excluyeron aquellas valvulopatías mitrales, -que aunque presentaban con Doppler-Color grados variables de insuficiencia mitral asociada-, no mostraban cambios degenerativos. Esta es la base para distinguir entre insuficiencia mitral de etiología orgánica, e insuficiencia mitral de etiología isquémica.

1.6. Tratamiento

Como en el resto de los cardiopatas, debe de aplicarse medidas higieno-dietéticas, con un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular, y realización moderada de ejercicio físico.

Aquellos pacientes con cualquier grado de insuficiencia mitral, y que están en ritmo sinusal con diámetros de las cámaras cardíacas dentro de los límites de la normalidad, pueden hacer ejercicio físico sin restricciones.

Sin embargo, aquellos con un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 60 mm, hipertensión arterial pulmonar, ó cualquier grado de disfunción del ventrículo izquierdo en reposo, no se aconseja que practiquen deportes de competición ^(225, 226,244).

En relación con el embarazo debe individualizarse el tratamiento, teniendo en cuenta el grado de valvulopatía, hipertensión arterial pulmonar, función sistólica del ventrículo izquierdo, existencia de otras co-morbilidades ó la necesidad de ciertos tratamientos potencialmente teratogenos como los anticoagulantes orales ó IECA ⁽²²⁵⁾.

1.6.1. Tratamiento Farmacológico

En pacientes con insuficiencia mitral crónica y asintomáticos no hay una terapia médica generalmente aceptada ^(225,219,244,226,245).

Según las últimas guías de práctica clínica, no existen estudios a largo plazo que demuestren beneficios claros sobre el uso de vasodilatadores en la insuficiencia mitral crónica ⁽²²⁵⁾.

Además, en la insuficiencia mitral con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada, al no estar aumentada la postcarga, los fármacos que la reducen podrían producir un estado crónico de baja postcarga sobre el que existe muy poca experiencia.

En los estudios que han utilizado IECA, no se ha objetivado gran mejoría respecto a la evolución de los volúmenes y la severidad de la

regurgitación. De esta manera en ausencia de hipertensión arterial, no existe una indicación universal aceptada para el uso de IECA u otros vasodilatadores en pacientes asintomáticos, con insuficiencia mitral y fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal ⁽²¹⁹⁾.

Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia mitral isquémica si existen pruebas a favor de que reducir la postcarga puede ser útil. Si existiera disfunción de ventrículo izquierdo, el tratamiento de la misma con IECA ó betabloqueantes (sobre todo carvedilol) y estimulación biventricular han demostrado disminuir el grado de insuficiencia mitral ⁽²⁴⁷⁾.

En los pacientes con síntomas pero con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada el tratamiento adecuado es la cirugía. Si aparece fibrilación auricular, la frecuencia cardiaca debe ser controlada con bradicardizantes como calcio antagonistas, betabloqueantes, digoxina ó más raramente amiodarona. En pacientes con insuficiencia mitral severa y fibrilación auricular crónica se aconseja añadir un procedimiento MAZE o similar de reparación valvular ^(225,226).

1.6.1.1. Grupos farmacológicos⁽²⁶⁸⁾

Detallamos brevemente las características principales de los diferentes grupos farmacológicos se utilizaron en la fase del post-infarto agudo de miocardio en los pacientes de nuestro estudio:

Introducción

IECA. Según la recomendación actual de las guías de insuficiencia cardíaca, el tratamiento con IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca deberían utilizarse en todos los pacientes con disfunción sistólica sintomática – nivel de evidencia A–, y en aquellos pacientes con disfunción sistólica, (fracción de eyección inferior al 40 – 45%), asintomática e infarto previo – nivel de evidencia A.

En los pacientes con disfunción sistólica asintomática sin infarto previo, el nivel de evidencia es de tipo B (basado en el resultado de un único ensayo). En los tres supuestos clínicos, la recomendación es de clase I.

Betabloqueantes. Estos fármacos están recomendados para el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable, leve, moderada o grave, clase funcional II, III o IV y fracción de eyección reducida, que reciban un tratamiento adecuado con diuréticos e IECA, a menos que exista una contraindicación para su uso (nivel de evidencia A). Los pacientes no deben tener signos de retención hidrosalina.

En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio, los betabloqueantes están recomendados con el fin de disminuir la tasa de mortalidad y de reinfartos (nivel de evidencia B).

Introducción

Nitratos. Los nitratos son donadores de óxido nítrico; por tanto, su efecto primordial es el de la relajación del músculo liso endotelial. Producen dilatación venosa y arterial, por lo que reducen la precarga y la postcarga. Sus principales indicaciones son el tratamiento sintomático de la angina de esfuerzo estable, el síndrome coronario agudo, y la insuficiencia cardíaca aguda y crónica.

Diuréticos. Los diuréticos están indicados en el tratamiento de la Insuficiencia cardíaca congestiva sistólica descompensada (siempre asociados a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina – IECA), cuando aparecen edemas y demás síntomas de retención de líquido y congestión venosa. Los diuréticos también están indicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva diastólica, cuando los síntomas congestivos así lo requieren.

Calcioantagonistas. Los fármacos calcioantagonistas se clasifican según su estructura química y función en:

1. Fenil alquilaminas (tipo Verapamil)
2. Dihidropiridinas (tipo Nifedipina)
3. Benzodiazepinas (tipo Diltiazem)

Los calcioantagonistas resultan beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sistólica al reducir la postcarga; sin embargo, tienen además una acción inotrópica negativa. El amlodipino y el felodipino son seguros y bien tolerados en los pacientes con

insuficiencia cardíaca congestiva sistólica y pueden usarse para el tratamiento de la hipertensión o de la angina en dichos pacientes.

Los calcioantagonistas tipo Verapamil o Diltiazem, por su efecto cronotrópico negativo, están contraindicados y deben administrarse con suma precaución en pacientes que presentan bradicardia, disfunción sinusal o grados variables de bloqueo.

1.6.2 Tratamiento Quirúrgico

Existen tres tipos de intervenciones actualmente:

- Reparación válvula mitral.
- Recambio por prótesis mecánica o biológica conservando el aparato subvalvular.
- Recambio sin conservar el aparato subvalvular.

La reparación valvular es el tratamiento de elección pero no siempre es factible, y técnicamente es más compleja y consume más tiempo de circulación extracorpórea que el recambio valvular.

No obstante, aunque la tasa de re-operación es similar a la de recambio a los 10 años (entre 7-10%), la mayor supervivencia y la menor comorbilidad la convierten en el método de elección (42,225,218,219,124,226,147,142,105,153).

Respecto al recambio, los últimos datos indican la necesidad de mantener en lo máximo posible la integridad del aparato subvalvular, y

Introducción

por ende la geometría del ventrículo^(30,31,32,33,37,38,39,40,43,46,247,244).

Una alternativa que se está estudiando actualmente es la posibilidad de realizar una reparación de la válvula mitral de manera percutánea⁽²⁴⁸⁾.

Las indicaciones admitidas para la operación sobre la válvula mitral son las siguientes^(225,226).

Clase I:

- 1) Paciente asintomático con insuficiencia mitral severa y aguda.
- 2) Insuficiencia mitral severa crónica, en clase funcional II a IV de la NYHA, en ausencia de disfunción ventricular izquierda severa (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <30%), y/o diámetro telesistólico >40 mm.
- 3) Insuficiencia mitral severa crónica, en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo 30%-60%), y/o diámetro telesistólico >40 mm.
- 4) Se recomienda la reparación en la mayoría de los enfermos con insuficiencia mitral severa crónica, que precisa de cirugía. Se deben de remitir a centros de referencias con experiencia quirúrgica contrastada.

Clase IIa:

- 1) La reparación es razonable en aquellos casos de insuficiencia mitral severa crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada y diámetro telesistólico < 40 mm, en los que la probabilidad de éxito es > 90%.
- 2) La cirugía es razonable en los pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral severa crónica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada y fibrilación auricular de reciente comienzo ó hipertensión pulmonar (PAP > 50 mmHg, ó > 60

mmHg en ejercicio).

- 3) La cirugía es razonable en la insuficiencia mitral severa crónica debida a una anomalía primaria de la válvula mitral, así como, una clase funcional III-IV de la NIHA y disfunción ventricular severa.

Clase IIb: Se debe de considerar la reparación en pacientes con insuficiencia mitral severa crónica secundaria a disfunción ventricular severa, con una clase funcional III-IV, a pesar del tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca, incluyendo la terapia de resincronización.

1.7. Enfermedad coronaria e insuficiencia mitral: conceptos generales

1.7.1. Concepto y epidemiología^(112,113,114,138)

La insuficiencia mitral orgánica degenerativa, -enfermedad estructural de la válvula mitral-, tema central de esta tesis doctoral, debe distinguirse de la insuficiencia mitral isquémica o funcional, que acontece como complicación de la evolución de un infarto agudo de miocardio y se caracteriza por tener una válvula mitral morfológicamente normal⁽⁵⁷⁾.

Existe un grupo de pacientes, en los que de manera no infrecuente- es difícil explicar en ellos la mayor tasa de mortalidad y complicaciones objetivadas tras un infarto agudo de miocardio, cuando se les compara con grupos control con teóricamente las mismas variables

estadísticas y factores de riesgo cardiovascular.

La literatura científica nos ha demostrado sobradamente como la insuficiencia mitral es una complicación habitual en más del 1% de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio tanto transmural como sin elevación del segmento ST.^(7,14,120,121,126,134,136)

La práctica clínica diaria nos ha enseñado que en algunos pacientes con una historia de un primer episodio de un infarto agudo de miocardio, la presencia de una insuficiencia mitral previa de etiología orgánica, -no isquémica-, origina un remodelado cardiaco que altera la hemodinámica ventricular, y puede constituir un marcador de riesgo estadísticamente significativo sobre la evolución a corto y largo plazo, y el pronóstico de los pacientes. Actualmente existe poca información disponible sobre el valor pronóstico de este fenómeno.

La importancia de este fenómeno radica en que existen pacientes, a los que no se les presupone la existencia de una regurgitación mitral previa como un factor de riesgo cardiovascular, y obviamente consideramos que estos pacientes corren un mayor riesgo de sufrir una mayor tasa de complicaciones y mortalidad.

1.7.2. Insuficiencia mitral funcional y cardiopatía isquémica

1.7.2.1. Fisiopatología y valor pronóstico. ^(134,137,141,142)

Es sobradamente conocido como la regurgitación mitral originada

Introducción

posteriormente a la ocurrencia de un episodio de infarto agudo de miocardio, - denominada regurgitación mitral de etiología isquémica-, confiere un pronóstico adverso durante el seguimiento a largo plazo en dichos pacientes. Se han publicado en la literatura científica^(2, 12,23,34,41,53,65,72,90,92,101) de manera extensa varios trabajos en torno a este concepto, que incluye pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio tanto como con onda Q, como sin onda Q. De especial relevancia en este campo, son las divulgaciones científicas de Enriquez-Sarano Maurice. ^(104,115,116,117,121,123,124,126,127)

A pesar de los avances realizados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y más concretamente en el infarto agudo de miocardio, la presencia de regurgitación mitral persiste como una complicación habitual. Como hemos señalado anteriormente, se ha reportado en la literatura científica que hasta en el 1% de los pacientes a los que se les ha diagnosticado un infarto agudo de miocardio, desarrollan una regurgitación mitral significativa. ^(14,120,121,126,134,136)

Barzilai en 1990 realizó The MILIS Study Group⁽¹⁰⁹⁾ para definir la frecuencia, la historia natural y la correlación clínica del soplo de la regurgitación mitral detectada después de un infarto agudo de miocardio.

Para ello, analizó los datos clínicos de 849 pacientes con un infarto agudo de miocardio documentado. En 76 pacientes (9%) estaba

Introducción

presente un soplo sugestivo de regurgitación mitral en el momento del ingreso hospitalario.

Los pacientes con regurgitación mitral al ingreso eran más ancianos, mayor número de mujeres y de raza no caucásica. También presentaban una frecuencia significativamente superior de un infarto agudo de miocardio previo, y signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

No hubo diferencia en la localización del infarto (anterior o inferior).

Los pacientes con regurgitación mitral en el momento del ingreso hospitalario mostraban una mortalidad del 36%, comparada con una mortalidad del 16% en aquellos pacientes que desarrollaron una regurgitación mitral en un momento más tardío durante la hospitalización.

En aquellos casos de pacientes con infarto agudo de miocardio que no habían desarrollado como complicación una regurgitación mitral, la mortalidad era del 15% ($p < 0.001$). Al hacerse la corrección estadística en relación a las diferencias existentes en las variables basales, se observó que la presencia de la regurgitación mitral detectada en el momento del ingreso hospitalario contribuía de una manera independiente al aumento de la mortalidad.

Por otra parte, Lehmann⁽¹¹⁰⁾ en 1992, en el TIMI Study Group, afirmó que la presencia de regurgitación mitral detectada en la fase temprana

Introducción

de un infarto agudo de miocardio es generalmente clínicamente “silente”, siendo más común en el infarto agudo de miocardio de cara inferior, se asocia con una disfunción regional del ventrículo izquierdo pero no con la dilatación ventricular temprana, o con el pico enzimático de creatin cinasa, y es además un importante predictor de la mortalidad cardiovascular.

Un año después, Lehmann en 1993⁽¹¹¹⁾, tomando nuevamente como base la experiencia recogida en el ensayo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), llevo a cabo un estudio para determinar si la terapia de trombolisis aplicada de manera exitosa en la fase temprana en el curso de un infarto agudo de miocardio, podría regresar la disfunción de la válvula mitral isquémica asociada al infarto agudo de miocardio.

Anteriormente se habían publicado estudios anecdóticos en la literatura ^(113,249) científica, que sugerían que la reperfusión de la arteria responsable del infarto agudo de miocardio podría restaurar la normal funcionalidad de la válvula mitral, aunque dicha hipótesis jamás había sido objeto de una investigación formal. El autor concluye afirmando, que la regurgitación mitral isquémica, es independiente de la permeabilidad de la arteria coronaria, tanto de manera temprana como tardía después de la trombólisis, a pesar de la mejoría de la perfusión de la arteria coronaria, responsable del infarto agudo de miocardio, experimentada con agentes trombolíticos.

Introducción

Tcheng en 1992⁽¹¹²⁾, describió el pronóstico de los pacientes con un infarto agudo de miocardio complicado de manera aguda con una regurgitación mitral de etiología isquémica, y manejados con terapias de repercusión contemporáneas.

Los resultados del estudio demostraron como la regurgitación mitral isquémica aguda moderada-severa a severa se asociaba con una mortalidad del 24% a los 30 días, 42% a los 6 meses, 52% a un año.

El análisis multivariable identificó la regurgitación mitral de grado III o IV, como un posible predictor independiente de mortalidad. Los pacientes con regurgitación mitral tendían a ser principalmente mujeres, con una edad más anciana, una mayor presencia de enfermedad cerebrovascular, diabetes y enfermedad de arteria coronaria pre-existente sintomática. El examen físico no consiguió identificar en el 50% de los pacientes, la presencia regurgitación mitral de grado moderada-severa a severa.

Los métodos de reperfusión de la arteria coronaria utilizados en la fase aguda de la enfermedad, tanto como con la realización de angioplastia o trombolisis, no consiguieron regresar la incompetencia valvular.

En éste estudio observacional, la mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria y al de un año se observó en los pacientes revascularizados mediante el empleo de angioplastia de balón urgente; mientras que los pacientes manejados de manera conservadora con la

Introducción

utilización de tratamiento médico, o de manera invasiva con la realización de cirugía de bypass coronario obtuvieron tasas de mortalidad más bajas.

Estos hallazgos confirman, como la regurgitación mitral de grado moderado-severo a severo que complica un infarto agudo de miocardio, se asocia a un mal pronóstico. Las terapias de reperfusión aguda no reducen la tasa de mortalidad a los niveles experimentados por los pacientes con menores grados de regurgitación mitral, ni restauran la competencia valvular.

Numerosos estudios apoyan diferentes mecanismos para explicar la regurgitación mitral de etiología isquémica^(10,11,97,96,,95,83,80,77,73,71,68,58,52,51,28,26) : anomalías en la motilidad regional en el área infartada que induce una disfunción ventricular y de los músculos papilares; tenting de los velos mitrales; y pobre contracción del ventrículo izquierdo después de un infarto agudo de miocardio.

Tenenbaum⁽⁷¹⁾ en 1995, investigó la asociación existente entre las anomalías de la contracción parietal y la ocurrencia de insuficiencia mitral de etiología isquémica en pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio de cara inferior o posterior, y re-evaluó el papel de los tratamientos trombolíticos en estos pacientes.

Introducción

Previamente había demostrado como la terapia trombolítica reduce la incidencia de regurgitación mitral significativa en pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio inferior, pero no aclaraba los mecanismos responsables de la disminución del grado de insuficiencia mitral.

El análisis multivariante mostró que la presencia de alteraciones de la contractilidad parietal del segmento posterobasal del ventrículo izquierdo, era la variable independiente más significativa asociada con la presencia de regurgitación mitral significativa.

La trombolisis redujo la prevalencia de alteraciones de la contractilidad parietal en el segmento posterobasal a las 24 horas y al de 1 mes. En este estudio el autor demostró que existe una fuerte asociación entre las alteraciones de la contractilidad parietal del segmento posterobasal y la regurgitación mitral de grado significativo.

La trombolisis redujo la prevalencia de alteraciones de la contractilidad parietal en el segmento posterobasal y de esta manera la incidencia de regurgitación mitral de grado significativo.

Leor ⁽¹¹³⁾ valoró el efecto de la terapia trombolítica sobre la evolución de la regurgitación mitral en pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio, testando la hipótesis de que la terapia de perfusión con trombolisis prevendría el desarrollo de regurgitación

Introducción

mitral significativa en pacientes con un infarto agudo de miocardio de localización inferior.

El análisis multivariante reveló que los predictores independientes para la ocurrencia de insuficiencia mitral significativa fueron: sexo femenino, insuficiencia cardíaca, y bloqueo aurículoventricular completo transitorio.

Comparado con el grupo control, el grupo de tratamiento exhibió una marcada reducción en la incidencia de regurgitación mitral significativa a las 24 horas, a los 7 - 10 días, y a los 28 - 30 días. La regurgitación mitral de grado severo se desarrolló en 5 pacientes del grupo control, pero en ningún paciente del grupo de tratamiento.

Se extrajeron como conclusiones del estudio, que la terapia trombolítica en los pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio de localización inferior, se asociaba a una reducción de la incidencia de regurgitación mitral significativa.

Feinberg ⁽¹¹⁴⁾ reportó el valor pronóstico de la presencia de una insuficiencia mitral isquémica, en el contexto de un infarto agudo de miocardio, y su asociación con el incremento de la mortalidad de estos pacientes

El análisis multivariante de su estudio reveló que la regurgitación mitral de grado ligero se asociaba de manera independiente con un incremento de la mortalidad a 1 año después de realizarse un ajuste

para la edad, sexo, infarto agudo de miocardio previo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, grado Killip ≥ 2 en el momento del ingreso hospitalario, y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$. El hazard ratio para la mortalidad a 1 año era de 2.31 (95% intervalo de confianza 1.03 a 5.20) para la regurgitación mitral de grado ligero, y de 2.85 (95% intervalo de confianza 0.95 a 8.51) para la regurgitación mitral de grado moderado o severo.

Este trabajo demuestra como la presencia de una regurgitación mitral, -incluso la de grado ligero-, detectada mediante ecocardiografía Doppler-Color dentro de los 2 primeros días desde el momento de admisión tras un infarto agudo de miocardio, es un predictor de riesgo independiente significativo para todas las causas de mortalidad a 1 año.

Como observamos, la influencia adversa que supone la presencia de una regurgitación mitral isquémica, incluso ligera, ha sido descrita de manera extensa en la bibliografía científica.

1.8. Insuficiencia mitral orgánica y cardiopatía isquémica

1.8.1. Valor pronóstico

Al contrario que la insuficiencia mitral isquémica, en la revisión bibliográfica que hemos realizado, no hemos encontrado estudios publicados que evalúen la influencia que tiene la regurgitación mitral

Introducción

orgánica, sobre el pronóstico y la evolución a corto y largo plazo de los pacientes que han sufrido un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

Hasta ahora desconocemos los mecanismos sobre los que opera, con respecto a la afectación que origina en la hemodinámica ventricular, y su significancia en la supervivencia de los pacientes. En los albores de nuestro trabajo, nos planteamos demostrar el valor teórico que tendría la regurgitación mitral de etiología orgánica previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio, sobre el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes, -¿ más que un simple espectador de la enfermedad?-, y además nos planteamos valorar el papel que ejercería sobre las variables hemodinámicas que influyen en la función del ventrículo izquierdo.

Hasta el momento, este planteamiento no ha sido demostrado. Si se confirma que la presencia de una insuficiencia mitral previa orgánica es un nuevo factor de riesgo cardiovascular, estamos ante una nueva vía de abordaje de la enfermedad coronaria, ya que su detección mediante ecocardiografía es una prueba costo-eficacia rentable, es factible realizarla a gran escala y a bajo coste, contribuyendo a un mejor control de la evolución y complicaciones de la enfermedad aterosclerótica.

Introducción

De esta manera se optimizaría la gestión de recursos sanitarios dedicados a la atención de pacientes con cardiopatía isquémica mediante la realización de una ecocardiografía transtorácica. La realización de esta prueba nos permitiría en el futuro discriminar dos grupos de pacientes tras un infarto agudo de miocardio, los que tienen una insuficiencia mitral previa y los que no, ambos con diferentes estrategias de manejo y pronóstico

2. Hipótesis

2.1. Hipótesis Nula

La insuficiencia mitral orgánica previa a un primer infarto agudo de miocardio no constituye un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente para un pronóstico desfavorable.

2.2. Hipótesis Alternativa

La insuficiencia mitral orgánica, -en el contexto previo a un primer infarto agudo de miocardio-, supone un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente con significancia estadística. Identifica a un subgrupo de pacientes con un pronóstico desfavorable se relaciona con la dilatación del ventrículo izquierdo y está asociada a una mayor mortalidad.

3. Objetivos

Teniendo en cuenta las premisas anteriores, hemos diseñado el presente trabajo con los siguientes objetivos:

3.1. Objetivo General

Estudiar en nuestro medio, en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio, la incidencia y predictores clínicos de la presencia de una regurgitación mitral orgánica previa, así como sus implicaciones pronósticas a largo plazo, con especial énfasis en la posible influencia de la presencia de esta entidad en el momento del diagnóstico del infarto.

El objetivo final consiste en definir un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar una peor evolución, y que por lo tanto se beneficiarían del hecho de considerar en ellos, que la presencia de una regurgitación mitral orgánica previa constituye un nuevo factor de riesgo cardiovascular que influye sobre su pronóstico a corto y largo plazo.

3.2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos del estudio fueron los siguientes:

1. Comparar la evolución clínica, respecto al desarrollo de muerte, insuficiencia cardiaca, angina inestable o infarto de miocardio, de suficiente cuantía para requerir ingreso hospitalario, de los pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio, en función de la presencia o no al ingreso de insuficiencia mitral.
2. Analizar durante la fase de post-infarto de un primer episodio de infarto agudo de miocardio el desarrollo del remodelado negativo ventricular, en función de la presencia ó ausencia de una regurgitación mitral orgánica previa en el momento del diagnóstico y a lo largo del tiempo del seguimiento.
3. Características Ecocardiográficas:
 - Determinar si tiene una influencia estadística significativa en los resultados los valores de los diámetros telediastólicos del ventrículo izquierdo previos, los posteriores a un infarto de agudo miocardio, y los objetivados a largo plazo.
 - Valorar si el desarrollo de ventrículos más grandes después de un infarto agudo de miocardio, tienen una influencia estadística significativa en el aumento de la mortalidad.
 - Determinar el valor pronóstico, previo y posterior a un infarto

Objetivos

agudo de miocardio, de los diámetros de la aurícula izquierda, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presión sistólica de la arteria pulmonar, la presencia y el grado de regurgitación mitral.

4. Características Demográficas y Clínicas:

- Valorar la influencia sobre el pronóstico de la edad, el sexo, la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaco, enfermedad renal crónica o pulmonar, enfermedad vascular periférica, ictus, la clase NYHA, la presencia de diabetes mellitus, el porcentaje de la fracción de eyección, y el número de lesiones significativas en las arterias coronarias.
- El papel que juega la presencia de fibrilación auricular previa a un infarto agudo de miocardio.
- Determinar si la diferente evolución de los pacientes podría resultar de la diferencia en la severidad de las lesiones de las arterias coronarias, y/o la existencia de una mayor cuantía de estenosis proximales en el grupo con regurgitación mitral de origen degenerativo.
- Hipotetizar si la isquemia podría haber influido en la tasa de mortalidad, actuando como desencadenante para la génesis de arritmias y muerte.
- Valorar el papel que juegan las variables del infarto agudo de miocardio: número de vasos enfermos, pico de CPK, la localización,

Objetivos

y el tipo de reperfusión empleada: mecánica o farmacológica, o su ausencia.

- El papel que desempeñan los tratamientos utilizados en el post-infarto agudo de miocardio: IECA, betabloqueantes, nitratos, diuréticos y calcioantagonistas.

4. Material y Métodos

4.1. Material

4.1.1. Selección de Pacientes

4.1.1.1. Criterios de inclusión

El estudio se ha realizado de forma prospectiva y consecutiva, incluyendo a 287 pacientes ingresados en el servicio de Cardiología de nuestro hospital, con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (procedentes de la unidad de urgencias de medicina o de otros hospitales comarcales) entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004. La edad media de los participantes en el estudio era de 75.5 ± 9.5 años, 38 de ellos varones y 30 mujeres. El infarto agudo de miocardio se definió según los criterios clínicos, analíticos y electrocardiográficos de la Sociedad Americana de Cardiología. Los episodios se registraron en una hoja de recogida de datos común y se incorporaron a una base de datos general. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se mencionan a continuación.

4.1.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a 219 pacientes (77.3%) del total de admitidos en el hospital por presentar los siguientes criterios:

1. Una historia clínica previa a este ingreso, de infarto agudo de miocardio ó cardiopatía isquémica conocida.
2. Presencia de complicaciones mecánicas derivadas del primer infarto agudo de miocardio (por ejemplo: ruptura de los músculos papilares, ruptura del septo interventricular).
3. Presencia de regurgitación mitral de etiología funcional (no-orgánica), o debida a enfermedades cardiacas congénitas detectada mediante la realización de un estudio ecocardiográfico previo al infarto.
4. Realización de una intervención quirúrgica de cirugía cardiaca previa.

4.1.2. Protocolo de estudio

4.1.2.1. Pacientes

Tras realizar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron finalmente un grupo total de 68 pacientes, (23.7%), que tenían como característica común el hecho de haber sufrido y haber sido documentado en ellos, un primer episodio de infarto agudo de miocardio durante el episodio que motivo su ingreso en el hospital. Estos pacientes, además,

no tenían antecedentes conocidos de historia previa de cardiopatía isquémica. Este grupo constituyó nuestra población de estudio.

Los 68 pacientes incluidos en nuestro universo de estudio se dividieron en dos grupos, de acuerdo a la presencia, ó no, de una regurgitación mitral de etiología orgánica previa al primer episodio de infarto agudo al miocardio, detectada mediante un ecocardiograma realizado en las semanas anteriores al primer episodio de infarto agudo al miocardio.

Aquellos casos etiquetados como insuficiencia mitral de cualquier otra etiología que no fuera degenerativa, fueron excluidos del estudio, como ya se indica en el apartado número 3 del cuadro de exclusiones.

El Grupo 1 comprendía a 42 pacientes, es decir, el 62% del total, que mostraban la existencia de algún grado de regurgitación mitral de etiología degenerativa previa a la ocurrencia de un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

En el Grupo 2 se incluyeron a los 26 pacientes restantes que no mostraron hallazgo alguno de regurgitación mitral.

4.1.2.2. Grado de severidad regurgitación mitral

A continuación, detallamos brevemente la severidad de la regurgitación mitral de etiología degenerativa objetivada en los ecocardiogramas realizados previos al infarto agudo de miocardio en los pacientes del Grupo 1:

- Regurgitación mitral de grado I: 37 pacientes, es decir, 88.1% del total.
- Regurgitación mitral de grado II/III: 5 pacientes, es decir, 11.9% del total.
- Regurgitación mitral de grado IV: No había ningún paciente.

4.1.2.3. Control

El estudio se llevó a cabo en 3 fases, en cada una de ellas se les realizó una visita médica con una exploración que incluía:

- Anamnesis.
- Exploración física.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.

4.1.2.3.1. Fase 1. - Como hemos mencionado anteriormente, la característica común a los 68 pacientes incluidos en nuestro análisis (Grupo 1 y Grupo 2) era la realización de un estudio ecocardiográfico con 3 meses de antelación al evento de un primer episodio de infarto agudo de miocardio, solicitado por diferentes circunstancias. Los motivos por los que se había solicitado la evaluación ecocardiográfica fueron:

- Hipertensión: 13 pacientes en el Grupo 1 y 8 en el Grupo 2.
- Dolor torácico: 12 pacientes en el Grupo 1 y 10 en el Grupo 2.

- Arritmia cardiaca: 4 pacientes en al Grupo1 y 2 en el Grupo 2.
- Alteración EKG: 4 pacientes en al Grupo1 y 2 en el Grupo 2.
- Soplo cardiaco: 3 pacientes en al Grupo1 y 2 en el Grupo 2.
- Otros motivos: 6 pacientes en al Grupo1 y 2 en el Grupo 2

4.1.2.3.2. Fase 2.- Comprendía la repetición de un nuevo estudio ecocardiográfico en la fase post-infarto agudo de miocardio. El estudio en esta fase se realizó en un período inferior a los 10 días del episodio agudo.

4.1.2.3.3. Fase 3.- Se realizó un estudio ecocardiográfico a largo plazo en un período de 378+/-78 días después del episodio de infarto agudo de miocardio en el Grupo 1 y, en un plazo de 475+/-65 días después en el Grupo 2.

4.2. Método

4.2.1. Método de estudio

A todos los pacientes integrantes del estudio se les realizó una batería de pruebas que se componía de:

1. Historia clínica.
2. Electrocardiograma.
3. Análisis de laboratorio.
4. Ecocardiograma.
5. Estudio hemodinámico.

4.2.1.1. Historia clínica

La realización de la historia clínica comprendía una anamnesis detallada haciendo hincapié en los antecedentes familiares, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de cardiopatía isquémica. Así mismo, se realizó una exploración física completa por sistemas.

A través de la historia clínica, se registraron las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes:

- Edad.
- Sexo.
- Factores de riesgo cardiovascular clásicos:
 1. Hipertensión.
 2. Hipercolesterolemia.
 3. Diabetes mellitus.
 4. Hábito tabáquico.
- Co-morbilidades:
 1. Enfermedad renal crónica.
 2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 3. Enfermedad vascular periférica.
 4. Ictus.
- Sintomatología y situación funcional, según la *New York Heart Association (NYHA)*, previa y posterior al infarto agudo de miocardio.

4.2.1.2. Electrocardiograma

Para la realización del electrocardiograma usamos un electrocardiógrafo Hewlett- Packard de 12 canales con impresión en papel.

Se analizaron las características electrocardiográficas de los pacientes que incluía tanto las alteraciones del ritmo cardíaco, ritmo sinusal ó fibrilación auricular, como la localización del infarto agudo de miocardio, mediante la realización de un electrocardiograma con un electrocardiografo Hewlett-Packard de 12 canales con impresión en papel.

4.2.1.3. Análisis de laboratorio

A todos los pacientes integrantes en el estudio se le realizó durante las diferentes fases de seguimiento, una analítica completa que comprendía una bioquímica con perfiles generales, hematimetría, estudio de coagulación, niveles de lípidos en sangre.

Para ello se utilizaron técnicas que emplean métodos cinéticos o colorimétricos en aparatos automatizados modulares P/D de Roche.

Asimismo, se obtuvieron niveles de enzimas cardiacos que incluía creatín-kinasa sérica y su isoenzima MB.

La creatin-kinasa se midió mediante el método de cinético enzimático Synchron cx® de Beckmann, y fue expresada en unidades/litro (U/L). La fracción MB de creatin-kinasa fue medida con el método enzimático Synchron cx® de Beckmann, y fue expresada en unidades/litro (U/L).

4.2.1.4. Ecocardiograma

En todos los pacientes se realizó un estudio ecocardiográfico Doppler – Color completo en posición decúbito lateral izquierdo.

Hemos utilizado para realizar este estudio equipos ecocardiográficos Sonos Philips 4500, 5500 (Figura 13), ó 7500 y una sonda S3 (Philips, Andoven, Massachusetts), (Figura 14), Estos equipos de ultrasonidos cuentan con un sistema de ancho de banda Ultra-ancho (Ultra-wide bandwidth), lo que hace posible el estudio ultrasónico en un rango de frecuencias que comprende el fundamental hasta la creación de armónicos, que nos permite trabajar con agentes de contraste.

El transductor S3 realiza la delineación del borde endocárdico, particularmente en los pacientes con mala ventana acústica, y especialmente en las imágenes del ápex cardiaco, y las paredes anterior y lateral.

La sonda S3 de baja frecuencia permite generar amplias señales armónicas , lo que resulta en un aumento de la profundidad de campo que distribuye la energía del ultrasonido de una manera más homogénea, mejorando la calidad de imagen del sector explorado –especialmente en el ápex, a mayor profundidad, y en los bordes cardiacos más externos.

Los estudios fueron grabados en un sistema de almacenamiento digital de disco óptico, para el posterior tratamiento de la imagen. Este sistema de almacenamiento de imágenes permite el proceso de la imagen parada, y el

Material y Métodos

avance fotograma a fotograma para la posterior realización de cálculos, y de medidas de las cámaras cardíacas. Las imágenes fueron analizadas por dos observadores, que realizaron las determinaciones de manera independiente, presentándose una aceptable variabilidad inter e intraobservador.

Se valoraron las siguientes variables ecocardiográficas:

- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
- Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
- Diámetro aurícula izquierda
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Presión sistólica de la arteria pulmonar
- Presencia de regurgitación mitral (etiología y grado de severidad).
- Localización del infarto agudo de miocardio



Figura 13. Sonda transtorácica S3



Figura 14: Equipo Philips Sonos 5.500

4.2.1.5. Estudio hemodinámico

Los procedimientos coronarios percutáneos se efectuaron en el laboratorio de hemodinámica con un equipo monoplanar OEC 9800 (General Electric Medical Systems[®], Wisconsin, Estados Unidos), provisto de un sistema de obtención de imagen cardiovascular digitalizada en múltiples ejes, disponiendo de programas que posibilitan la adquisición simultánea o independiente de las imágenes.

La angiografía coronaria selectiva, se realizó por medio de la técnica de Judkins (acceso femoral) o de la técnica de punción radial, previa anestesia local en el sitio de acceso, con lidocaína a 1 % o 2 % (entre 10 mL a 20 mL).

Material y Métodos

Seguidamente, se emplearon catéteres diagnósticos 5 ó 6 french, reservándose otros tipos de catéteres en caso de dificultad para cateterización selectiva de las arterias en estudio.

La secuencia del examen seguía el siguiente orden: el catéter era avanzado y se posicionaba en el ostium de las arterias coronarias para ser contrastadas mediante el uso de medios de contrastes iónicos o no iónicos, por lo menos en dos proyecciones axiales y ortogonales, visualizándose entonces, en las proyecciones oblicua anterior derecha e izquierda, usando a su vez, las angulaciones craneal y caudal. La realización de otros tipos de proyecciones se realizó cuando fue necesaria la identificación precisa de las lesiones coronarias en estudio.

Una vez culminado el procedimiento diagnóstico, se evaluaban la severidad de las lesiones, tanto por estimación visual (evaluación cualitativa), como por angiografía coronaria cuantitativa, por medio del cálculo del porcentaje de estenosis. La evaluación cualitativa de las lesiones se realizó conforme a la clasificación propuesta por el *American College of Cardiology/ American Heart Association* en 1988 y actualizada en 2001 y 2005 ⁽²⁹⁶⁾ (basándose en la probabilidad de éxito y de complicaciones en el procedimiento intervencionista. Dicha clasificación considera como características de la lesión: longitud, excentricidad, angulación, tortuosidad proximal, contorno, presencia de calcio, localización en origen (ostium) o en bifurcación en caso de arterias nativas, así como, en injertos aorto-coronarios, la presencia de

Material y Métodos

trombo, compromiso o no de rama lateral mayor y si la lesión se encuentra totalmente ocluida o no y su relación cronológica ($>$ o $<$ 3 meses).

Se definieron tres tipos: ⁽²⁹⁶⁾ A (baja tasa de complicaciones, alto índices de éxito >85 %), B (moderado riesgo de complicaciones, moderado índice de éxito, entre 60 % a 85 %). Esta a su vez, se subdividió en tipo B1 y B2, según tuviera uno o más criterios de tipo B, respectivamente; y C (alto riesgo de complicaciones, bajo índice de éxito $<$ 60 %).

Se consideró lesión coronaria significativa ⁽²⁹⁶⁾ aquella definida por una estenosis angiográfica ≥ 70 % en las arterias coronarias epicárdicas, y/o $\geq 50\%$ en el tronco principal izquierdo. La extensión de la coronariopatía se caracterizó de acuerdo a la clasificación tradicional de la misma, en enfermedad de 1, 2 ó 3 vasos.

Todas las intervenciones coronarias percutáneas fueron realizadas siguiendo estrictamente las directrices correspondientes del *American College of Cardiology/ American Heart Association*, ⁽²⁹⁶⁾ y la estrategia final de tratamiento quedó a discreción y/o juicio del operador, incluyendo la selección del stent.

El éxito angiográfico fue definido como una estenosis residual inmediatamente posterior al procedimiento ≤ 10 % por estimación visual de la presencia de un flujo coronario TIMI (*Thrombolysis in myocardial infarction*) 3. ⁽²⁹⁶⁾

Se realizó estudio hemodinámico con coronariografía para el estudio de la severidad y amplitud de las lesiones, con indicación posterior de angioplastia primaria en 23 pacientes: 15 pertenecientes al Grupo 1 y 8 al Grupo 2.

Se llevó a cabo un manejo conservador con la instauración de un tratamiento farmacológico basado en terapia trombolítica en 24 pacientes: 13 pertenecientes al Grupo 1 y 11 al Grupo 2. A 21 pacientes, 14 pertenecientes del Grupo 1 y 7 del Grupo 2, no se les sometió a ningún tipo de terapia de reperfusión farmacológica o mecánica.

4.3. Análisis Estadístico

El programa estadístico empleado para este estudio fue el SPSS v11.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.) y el paquete informático OFFICE XP (Microsoft Corp, EE.UU., 2004).

Las características de base de los pacientes se expresan como su valor medio \pm desviación estándar ó mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas, y como número absoluto (proporción en porcentaje) para las variables categóricas.

El acuerdo intermétodo fue evaluado mediante el coeficiente de regresión lineal (r), el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el método de Bland-Altman.

Material y Métodos

El motivo de realizar este análisis mediante tres métodos diferentes fue que el coeficiente de regresión lineal, aunque es un método muy conocido, no es una herramienta correcta para valorar el acuerdo intermétodo ya que lo único que valora es el grado de asociación lineal entre dos variables.

Este problema es corregido al emplear el método del CCI. El método de Bland-Altman es una excelente forma de representar gráficamente los resultados de la comparación, con la que nos podemos hacer una idea rápida de la situación de dicho análisis.

La variabilidad inter e intraobservador se evaluó mediante el CCI o el índice de Kappa, según fuera uno u otro el apropiado.

Las comparaciones entre grupos se realizaron con la chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas, y la comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la t de Student, ó el test exacto de Fischer cuando fue necesario.

En el análisis estadístico, la insuficiencia mitral fue utilizada como variable dicotómica (presencia/ausencia) o cuantitativa, dependiendo del análisis concreto. Las curvas de supervivencia a largo plazo para los distintos grupos fueron realizadas con el método de Kaplan-Meier, y se compararon las curvas mediante el test de Log-rank. La regresión logística de Cox, se utilizó para analizar y seleccionar aquellas variables asociadas de manera independiente con el desarrollo de eventos clínicos a largo plazo.

Material y Métodos

Con la intención de evitar el exceso de variables incluidas en el análisis multivariante, estas se redujeron empleando un modelo preespecificado de aproximación epidemiológica, que incluyó aquellas variables que se conocía que tenían relación con el pronóstico y un claro efecto sobre la mortalidad. Así, variables como la edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, disfunción renal (aclaramiento de creatinina ≤ 60 ml/h, según la fórmula de Cockcroft y Gault⁽²⁹⁷⁾ función sistólica ventricular izquierda, troponina máxima, fibrilación auricular, enfermedad multivaso actual (≥ 2 vasos principales), e insuficiencia mitral fueron incluidas en el modelo final. Se calcularon las razones de riesgo (hazard ratio, HR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% según el análisis de regresión logística.

Se utilizaron test bilaterales, considerándose estadísticamente significativa en las comparaciones, para rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias estadísticamente significativas, la obtención de un valor de $p < 0.05$.

5. Seguimiento

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron objeto de la realización de un seguimiento clínico de manera prospectiva. Aquellos pacientes en los que se procedió al alta hospitalaria, el tiempo medio de seguimiento fue de 489 días [interquartile range (IQR): 55.6 días].

Trás el alta los pacientes fueron seguidos de manera ambulatoria mediante un sistema de llamadas telefónicas a los domicilios de los pacientes, y revisiones periódicas en las consultas externas de cardiología del hospital. Los historiales clínicos de los pacientes, se revisaron y cotejaron periódicamente, anotándose cualquier incidencia u observación detectada en el transcurso de la evolución de la enfermedad.

El seguimiento clínico se realizó inmediatamente tras el alta, en una segunda fase en un período inferior a los 10 días del episodio agudo, y posteriormente a largo plazo en intervalos de seis meses.

Se consideró la muerte cardiaca como el *endpoint* primario durante el seguimiento. Los *endpoints* secundarios fueron el infarto de miocardio recurrente, el ingreso hospitalario secundario a un episodio de insuficiencia cardiaca congestiva, la muerte de causa no cardiovascular, y la necesidad de someter al paciente a la realización de una intervención de cirugía

Seguimiento

cardiaca. Todos los *endpoints* fueron definidos antes de iniciar el proceso de enrolamiento de los pacientes dentro del estudio.

En aquellos casos en los que un paciente requirió la realización de un ingreso en un medio hospitalario debido a cualquiera de los *endpoints* predefinidos, y la muerte del paciente ocurrió durante el mismo tiempo en que el paciente permaneció ingresado, se registró el evento únicamente como muerte. El primer evento cardiaco fue el que se utilizó en el análisis estadístico.

Se registraron las muertes totales y las de etiología cardiovascular, tanto durante el ingreso, como posteriormente durante las diferentes fases del estudio.

Como eventos reseñables durante el seguimiento se consideraron los siguientes:

-*Fallecimiento*, objetivado en la historia clínica ó referido telefónicamente por algún familiar. Se recogió la fecha del deceso y se codificó como muerte, recogándose a su vez dos subgrupos, muerte de causas cardiovasculares ó muerte súbita.

-*Angina inestable*, que motive un reingreso hospitalario. Debe constar este aspecto en el informe del alta hospitalaria, dentro de los diagnósticos principales, como una de las causas presumibles de dicho ingreso.

Seguimiento

-Infarto agudo de miocardio, que motive un reingreso hospitalario. Debe constar este aspecto en el informe del alta hospitalaria, dentro de los diagnósticos principales, como una de las causas presumibles de dicho ingreso. Se codifican como con ó sin onda Q en su evolución posterior.

-Episodio de insuficiencia cardíaca, que motive un reingreso hospitalario. Debe constar este aspecto en el informe del alta hospitalaria, dentro de los diagnósticos principales, como una de las causas presumibles de dicho ingreso. La mayor parte se consideran sistólicas, sin embargo la subdivisión sistólica o diastólica no se consideró de manera separada en esta tesis.

-Evento compuesto, comprende una suma de todos los anteriores. Hay que señalar que cada enfermo solo cuenta una vez, es decir que tras presentar un episodio de insuficiencia cardíaca, por ejemplo, el peso de nuevos episodios no es tenido en cuenta en el análisis estadístico.

6. Resultados

6.1. Descriptivos generales

6.1.1. Población estudiada

Durante la fase de reclutamiento, 287 pacientes consecutivos fueron admitidos en nuestro hospital con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Tras haber establecido los criterios de inclusión/exclusión, el grupo de estudio a partir del cual se extrajeron los resultados, lo comprendieron 68 pacientes (23,7%) que habían sufrido un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

Haciendo hincapié nuevamente en lo anteriormente mencionado, la exclusión de ciertos pacientes tuvo como objetivo evitar sesgos en los resultados en el momento de interpretar el mecanismo de la regurgitación mitral.

Consideramos que una historia de cardiopatía isquémica previa conocida podría haber originado, potencialmente, una regurgitación mitral de etiología isquémica por remodelamiento de las cámaras cardíacas. Este grado de regurgitación mitral no-orgánica, podría haberse sumado a una regurgitación mitral degenerativa, si ésta ya existiese en el paciente. En tal caso, el

mecanismo de la regurgitación mitral sería mixto, e invalidaría la interpretación de los resultados de nuestro trabajo.

6.1.2. Indicaciones realización ecocardiografía

A continuación detallamos cuales fueron las indicaciones por las que se había solicitado la realización de un ecocardiograma a los 68 pacientes, en el período previo al enrolamiento en el estudio (Ver Anexo Tabla I)

Hipertensión:

Se solicitó un ecocardiograma en 13 pacientes del Grupo 1 y en 8 en el Grupo 2 por la presencia de hipertensión.

Dolor torácico:

Este motivo fue en 12 pacientes del Grupo 1 y en 10 del Grupo 2.

Arritmia cardíaca:

Su presencia motivó la realización de un ecocardiograma en 4 pacientes del Grupo 1 y en 2 del Grupo 2.

Alteraciones electrocardiograma:

Se habían objetivado alteraciones en electrocardiogramas pre-existentes en 4 pacientes del Grupo 1 y en 2 pacientes del Grupo 2.

Soplo cardíaco:

Se solicitó un ecocardiograma en 3 pacientes del Grupo 1 y en 2 en el Grupo 2 por la presencia de soplo cardíaco.

Otros:

Otros motivos provocaron que se solicitara un ecocardiograma en 6 pacientes del Grupo 1 y 2 del Grupo 2.

6.1.3. Características basales

Las variables basales demográficas y clínicas de los Grupos 1 y 2, se compararon con las del número total de pacientes que ingresaron en el hospital por un episodio de infarto agudo de miocardio.

No se encontraron diferencias significativas entre ellas, por lo que se consideran estadísticamente comparables. Esta homogeneidad en las variables es importante para la extracción ulterior de conclusiones, en el caso de que hubiera existido alguna diferencia en los resultados entre los grupos.

A continuación describiremos las características basales de los Grupos 1 y 2. (Ver Anexo Tabla 2).

Edad: Los pacientes del Grupo 1 tenían un promedio de edad de 76.8+/-9.3 años, mientras que los del Grupo 2 se encontraban entre 74.4+/-13.2 años. Como observamos, los pacientes diagnosticados de regurgitación mitral previa a la ocurrencia del infarto agudo de miocardio eran, de promedio, de una edad más avanzada que los pacientes con ausencia de insuficiencia mitral.

Resultados

Sexo: Con respecto al sexo de la muestra, en el Grupo 1, 25 pacientes eran varones (59.2%), y 17 de ellos eran mujeres (41.8%). Por su parte, en el Grupo 2, los pacientes estaban divididos equitativamente entre varones y mujeres teniendo así 13 pacientes de cada sexo (50%). Se destaca la presencia mayoritaria de varones en el Grupo 1.

Las diferencias entre la edad y el sexo de la muestra eran equiparables porque no alcanzaban el rango estadísticamente significativas.

Hipertensión: De un total de 54 pacientes que padecían Hipertensión, 35 (83.3%) pertenecían al Grupo 1 y 19 pacientes (73.1%) al Grupo 2.

Hipercolesterolemia: De los 32 pacientes diagnosticados con Hipercolesterolemia, 22 pacientes (52.4%) estaban en el Grupo 1 y 10 (38.5%) en el Grupo 2. La prevalencia de hipercolesterolemia era también similar.

Tabaco: Había en total 12 pacientes consumidores de tabaco; 5 de ellos (11.9%) pertenecían al Grupo 1 y 7 (26.9%) al Grupo 2. La prevalencia de fumadores era también similar.

Enfermedad renal crónica: En el estudio un total de 17 pacientes estaban diagnosticados con algún tipo de enfermedad renal crónica. En el Grupo 1 se concentraban 8 pacientes (19%) y 9 en el Grupo 2 (34.6%).

EPOC: De un total de 18 pacientes que padecían EPOC, 10 perteneciente al Grupo 1 (23.8%) y 8 al Grupo 2 (30.8%).

Resultados

Enfermedad Vascular Periférica: Solamente 1 paciente perteneciente al Grupo 1 fue diagnosticado con una enfermedad vascular periférica.

Ictus: De un total de 6 pacientes que habían padecido Ictus, 3 estaban en el Grupo 1 (7.1%) y 3 en el Grupo 2 (11.5%).

Diabetes mellitus: Estaba presente en 52 pacientes. De éstos, 38 se encontraban en el Grupo 1 (90.5%) y 14 en el Grupo 2 (73%).

NYHA clase I-II previo a un infarto agudo de miocardio: De un total de 46 pacientes que fueron caracterizados en esta clase, 28 pertenecían al Grupo 1 (66.7%) y 18 al Grupo 2 (70.2%).

NYHA clase III-IV previo a un infarto agudo de miocardio: De un total de 22 pacientes que fueron caracterizados en esta clase, 14 pertenecían al Grupo 1 (33.3%) y 8 al Grupo 2 (30.8%).

Ritmo sinusal: Había 59 pacientes en ritmo sinusal. De éstos, 33 estaban en el Grupo 1 (78.6%) y 26 en el Grupo 2 (100%).

Fibrilación auricular previa a un infarto agudo de miocardio: Solamente se encontró fibrilación auricular como ritmo predominante previo a un infarto agudo de miocardio en 9 pacientes pertenecientes al Grupo 1.

La lectura de las características basales de los Grupos 1 y 2 anteriormente descritas, nos muestran que no existían diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos así como en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular.

Con respecto a variables clínicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica, ictus y enfermedad renal, tampoco se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la co-morbilidad.

La situación funcional basal para la disnea de la clase NYHA era totalmente comparable entre los diferentes participantes del estudio.

La única diferencia encontrada entre los pacientes de los Grupos 1 y 2 fue la presencia de fibrilación auricular previa al infarto agudo de miocardio, objetivada en 9 pacientes con regurgitación mitral degenerativa pre-existente, y ausente en aquellos casos donde no existía regurgitación mitral: [Grupo 1: 9 (21.4%) pacientes versus 0 (0%) pacientes en el Grupo 2; P=0.01].

6.2. Relación variables infarto agudo de miocardio

A continuación describimos las variables relacionadas con el infarto agudo de miocardio, referidas en la Tabla 3 del Anexo.

6.2.1. Localización del infarto agudo de miocardio

Atendiendo a los criterios que hemos establecido en el capítulo de Introducción, la localización electrocardiográfica del infarto agudo de miocardio se determinó como:

Resultados

- Infarto agudo de miocardio anterior: de un total de 32 pacientes, 19 pacientes (45.2%) del Grupo 1, y 13 pacientes (50%) del Grupo 2, ($p=0.2$) sufrieron este tipo de infarto.
- Infarto agudo de miocardio inferior o lateral: de un total de 36 pacientes, 23 pacientes (54.8%) del Grupo 1, y 13 pacientes (50%) del Grupo 2, ($p=0.2$) sufrieron este tipo de infarto.

Como observamos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la localización del infarto agudo de miocardio.

6.2.2. Extensión del infarto agudo de miocardio

Los niveles de creatin cinasa (CPK) observados en el estudio fueron:

- Media de los Grupos 1 y 2: 382 U/l.
- Grupo 1: CPK 368 \pm 156 U/l ($p=0.2$).
- Grupo 2: CPK y 410 \pm 172 U/l ($p=0.2$).

Como observamos, el tamaño del infarto agudo de miocardio cuantificado mediante el pico enzimático de CPK fue similar en ambos grupos.

6.3. Métodos de reperfusión coronaria

En lo referente a los métodos de reperfusión empleados para el tratamiento del infarto de miocardio en su fase aguda, se optó por dos diferentes modalidades: trombolisis farmacológica y angioplastia primaria (PTCA).

En algunos pacientes no se procedió a realizar revascularización aguda miocárdica. A continuación detallamos dichos procedimientos y sus resultados.

6.3.1. Trombolisis farmacológica

Se realizó trombolisis farmacológica a un total de 24 pacientes. La distribución fue la siguiente:

- Grupo 1: 13 pacientes (31%), ($p=0.1$).
- Grupo 2: 11 pacientes (42.3%), ($p=0.1$).

6.3.2. PTCA primaria

Se realizó revascularización percutánea a un total de 23 pacientes, distribuidos de la siguiente forma:

- Grupo 1: 15 pacientes (35.7%), ($p=0.3$).
- Grupo 2: 8 pacientes (30.8%), ($p=0.3$).

6.3.3. No revascularización aguda

A un total de 21 pacientes de los Grupos 1 y 2, no se les realizó ningún tipo de revascularización en la fase aguda, tanto mecánica como farmacológica, durante el episodio de infarto agudo al miocardio. Detallaremos el número de pacientes incluidos en cada grupo, no sometidos a la revascularización aguda:

Resultados

- Grupo 1: De un total de 42 pacientes, a 14 no se les sometió a ningún tipo de revascularización (33.3%), ($p=0.8$). Recordemos que 13 se sometieron a trombolisis farmacológica y 15 a PTCA primaria.
- Grupo 2: De un total de 26 pacientes, a 7 no se les sometió a ningún tipo de revascularización (26.9%), ($p=0.8$). Recordemos que 11 se sometieron a trombolisis farmacológica y 8 a PTCA primaria).

En los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el tiempo promedio empleado hasta el inicio de la reperfusión, tanto mecánica como farmacológica, fue de 4.5 ± 2.7 horas en el Grupo 1 y de 4.7 ± 3.2 horas en el Grupo 2.

La calidad de los tratamientos utilizados en ambas poblaciones estudiadas, en términos de clase de terapia de reperfusión empleada y, momento en que se instauró el tratamiento, eran totalmente equivalentes.

De la lectura de estos datos, destacamos el hecho de que no se registraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la estrategia de reperfusión empleada, tanto mecánica como farmacológica, entre los diferentes integrantes del estudio. Ambos métodos de tratamiento en la fase aguda del infarto de miocardio fueron similares y totalmente comparables.

6.4. Estudio angiográfico

En 20 pacientes no se realizó estudio angiográfico. Por lo tanto, se realizó una angiografía coronaria en 48 de los 68 pacientes, demostrándose

Resultados

enfermedad de la arteria coronaria significativa en todos los pacientes. En relación a la extensión de la enfermedad de arteria coronaria (EAC) según el número de vasos afectados, los resultados fueron los siguientes:

- EAC de 1 sólo vaso: en un total de 19 pacientes, en 9 pertenecientes al Grupo 1 (34.6%) y 10 (45.5%) al Grupo 2.
- EAC de 2 vasos: en un total de 13 pacientes, en 7 pertenecientes al Grupo 1 (26.9%) y 6 al Grupo 2 (27.3%).
- EAC de 3 vasos: en un total de 16 pacientes, en 10 pertenecientes al Grupo 1 (38.5%) y 6 al Grupo 2 (27.3%). (p=0.1).

Nuevamente, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes pertenecientes a ambos grupos en cuanto al número de vasos coronarios enfermos.

Con respecto a las variables relacionadas con el infarto agudo de miocardio, no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos de ambos grupos al comparar los datos obtenidos en el estudio basal, con los datos obtenidos en la exploración realizada posteriormente en el post-infarto agudo de miocardio.

6.5. Clase NYHA post – IAM

En cuanto a la situación funcional basal para la disnea de la clase NYHA en el post-infarto agudo de miocardio, obtuvimos los siguientes resultados:

Resultados

- NYHA clase III-IV Post IAM: en el Grupo 1 había 29 pacientes (69%) y en el Grupo 2, 19 pacientes (73%); (P=0.1).
- Agravamiento clase NYHA: hubo 13 pacientes en el Grupo 1 y 9 en el Grupo 2 que demostraron un agravamiento en su situación post-IAM, pasando de la Clase NYHA I-II a la Clase NYHA III-IV.

Observamos como en la fase post-infarto agudo de miocardio, hay un empeoramiento de la clase funcional para la disnea NYHA, en ambos grupos, siendo más marcado el empeoramiento en los pacientes del Grupo 2.

6.5.1. Ritmo cardíaco post-IAM

En lo que respecta al ritmo cardíaco, las variaciones que se observaron en la fase posterior al infarto agudo de miocardio fueron las siguientes:

- Ritmo sinusal: este tipo de ritmo se observó en 23 pacientes (55.8%) del Grupo 1 y en 17 pacientes (65.4%) del Grupo 2 (P=0.4).
- Fibrilación auricular: esta arritmia se observó en 19 pacientes (45.2%) del Grupo 1 y en 9 pacientes (34.6%) del Grupo 2 (P=0.01).

Destacamos como en la fase post-infarto agudo de miocardio, en el Grupo 1 hay un aumento del número absoluto de casos de fibrilación auricular de 9 a 19 pacientes, y en el Grupo 2 dicha arritmia, que estaba ausente en la fase previa al infarto agudo de miocardio, hace su aparición en 9 pacientes.

6.5.2. Relación variables tratamientos farmacológicos

6.5.2.1. Fármacos utilizados

Esquematizamos de manera detallada la utilización de los diferentes grupos farmacológicos:

- **Enzima conversor de la angiotensina (IECA):** Este tipo de medicación se empleó en 15 pacientes (57.7%) del Grupo 1 y en 11 pacientes (42.3%) del Grupo 2 (P=0,1).
- **Betabloqueantes:** Se utilizaron en 13 pacientes (31%) del Grupo 1 y en 12 pacientes (46.2%) del Grupo 2 (P=0.1)
- **Nitratos:** Este tipo de medicación se empleó en 17 pacientes (40.5%) del Grupo 1 y en 12 pacientes (46.2%) del Grupo 2 (P=0,3).
- **Diuréticos:** Se utilizaron en 20 pacientes (47.6%) del Grupo 1 y en 10 pacientes (38.5%) del Grupo 2 (P=0,1).
- **Calcio antagonistas:** Este tipo de medicación se empleó en 13 pacientes (31%) del Grupo 1 y en 8 pacientes (31%) del Grupo 2 (P=0,7).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la utilización de agentes terapéuticos tales como inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, betabloqueantes, nitratos, diuréticos y calcioantagonistas en el tratamiento médico proporcionado después del

infarto agudo de miocardio, entre aquellos pacientes con o sin regurgitación mitral previa al infarto agudo de miocardio.

6.5.3. Relación variables ecocardiográficas

Los parámetros medidos en nuestra población con el ecocardiograma transtorácico fueron:

6.5.4. Diámetros ventrículo izquierdo

Vamos a proceder a analizar los resultados obtenidos con respecto a los diámetros correspondientes al ventrículo izquierdo, en la fase previa al infarto agudo de miocardio (fase 1), en el post-infarto agudo de miocardio (fase 2), y los medidos en el control ecocardiográfico realizado a largo plazo (fase 3).

- Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo en la Fase 1 (DTDVI pre-IAM): la media registrada para los valores del Grupo 1 fueron: 44.2±7.1 mm., y para el Grupo 2 fueron 43.2±4.5 mm; (P=0.5).
- Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo en la Fase 2 (DTDVI post-IAM): la media registrada para los valores del Grupo 1 fueron 54.9±4.7 mm., y para el Grupo 2 fueron 48.1±5.6 mm.; (P<0.001).
- Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo en la Fase 3: la media registrada para los valores del Grupo 1 fueron 58±5.1 mm., y para el Grupo 2 fueron 49.2 ±6 mm; (P<0.001).

Resultados

- Diámetro telesistólico ventrículo izquierdo en la Fase 1 (DTSVI pre-IAM): la media registrada para los valores del Grupo 1 fueron 28.8 ± 8.6 mm., y para el Grupo 2 fueron 25.4 ± 5.3 mm; (P=0.3).
- Diámetro telesistólico ventrículo izquierdo en la Fase 2 (DTSVI post-IAM): la media registrada para los valores del Grupo 1 fueron 33.3 ± 6.6 mm., y para el Grupo 2 fueron 32.2 ± 7.3 mm; (P=0.7).
- Diámetro telesistólico ventrículo izquierdo en la Fase 3: la media registrada para los valores del Grupo 1 fueron 34 ± 5.4 mm., y para el Grupo 2 fueron 34 ± 6.3 ; (P=0.7).

Al analizar los datos obtenidos de las diferentes mediciones de los diámetros telediastólicos y telesistólicos medios del ventrículo izquierdo realizadas a lo largo de las tres fases, nos encontramos que el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo era similar y estadísticamente comparable en ambos grupos, tanto en la fase previa al infarto agudo de miocardio, como en las fases posteriores.

El valor medio obtenido del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en la fase previa al infarto agudo de miocardio (Fase 1) fue de 27.1 (P=0.3). En el Grupo 1, este diámetro era de 28.8 ± 8.6 mientras que en el Grupo 2 era de 25.4 ± 5.3 .

En la fase posterior al infarto agudo de miocardio (Fase 2) el valor medio obtenido del diámetro telesistólico fue de 32.7 (P<0.7). En el Grupo 1, este diámetro era de 33.3 ± 6.6 mientras que en el Grupo 2 era de 32.2 ± 7.3 .

Resultados

A largo plazo (Fase 3) el valor medio obtenido del diámetro telesistólico fue de 34.1 ($P < 0.7$). En el Grupo 1, este diámetro era de 34 ± 5.4 mientras que en el Grupo 2 era de 34 ± 6.3 .

Dicho diámetro no influyó de manera significativa en los resultados del estudio.

Por lo que se refiere al diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, el valor medio en la fase previa al infarto agudo de miocardio (Fase 1) fue de 43.7 ($P = 0.5$). En el Grupo 1, este diámetro era de 44.2 ± 7.1 mientras que en el Grupo 2 era de 43.2 ± 4.5 .

En la fase posterior al infarto agudo de miocardio (Fase 2) el valor medio obtenido del diámetro telediastólico fue de 51.5 ($P < 0.001$). En el Grupo 1, este diámetro era de 54.9 ± 4.7 , mientras que en el Grupo 2 era de 48.1 ± 5.6 .

A largo plazo (Fase 3) el valor medio obtenido del diámetro telediastólico fue de 53.6 ($P < 0.001$). En el Grupo 1, este diámetro era de 58 ± 5.1 mientras que en el Grupo 2 era de 49.2 ± 6 .

Como observamos de la interpretación de estos datos, el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo era similar y estadísticamente comparable en ambos grupos de estudio en la Fase 1, previa al infarto agudo de miocardio. Sin embargo, el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo fue mayor en el Grupo 1 comparado con el registrado en el Grupo

2, tanto en la fase posterior al infarto agudo de miocardio como a largo plazo (Fases 2 y 3).

Esta variable ecocardiográfica referente al diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo obtenido en la Fase 2 y en la Fase 3 ($P < 0.001$), tiene un valor estadísticamente significativo, y marca la diferencia entre ambos grupos.

La medición del tamaño del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo nos demuestra que únicamente aquellos pacientes que presentan una insuficiencia mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio, es decir, los pertenecientes al Grupo 1, presentan un incremento en el diámetro del ventrículo izquierdo tanto en las fases posterior al infarto agudo de miocardio como a largo plazo.

Este hecho demuestra, tal como hemos señalado en nuestra hipótesis, como la presencia de una insuficiencia mitral previa a un infarto agudo de miocardio tiene implicaciones pronósticas significativas y ejerce una influencia negativa en los pacientes, al producir un aumento en el tamaño del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

6.5.5. Diámetros de la aurícula izquierda

Procedamos a la lectura de los diámetros de la aurícula izquierda registrados en los pacientes de los Grupos 1 y 2:

Resultados

- Fase 1 pre-IAM: el diámetro medio de la aurícula izquierda obtenido mediante ecocardiografía en el Grupo 1 fue de 39.9+/-6 mm., y en el Grupo 2 de 38.6+/-4.5 mm (P=0.6).
- Fase 2 post-IAM: el diámetro medio de la aurícula izquierda obtenido mediante ecocardiografía en el Grupo 1, 43+/-10 mm., y en el Grupo 2 de 42.04+/-6.8 mm (P=0.5).
- Fase 3 post-IAM: el diámetro medio de la aurícula izquierda obtenido mediante ecocardiografía en el Grupo 1 era 43+/-11 mm., y en el Grupo 2 de 42 +/-7 mm (P=0.5). Los diámetros no mostraron diferencias con respecto a la Fase 2.

Los diámetros de la aurícula izquierda son totalmente comparables en ambos grupos, y no ejercieron ninguna influencia estadísticamente significativa en los resultados.

6.5.6. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Ahora echemos un vistazo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), previa y posteriormente al infarto agudo de miocardio:

- FEVI Fase 1 pre-IAM: los valores de la función ventricular en el Grupo 1 fue de 59.5+/-4% y en el Grupo 2 de 60.6+/-5.4% (P=0.6).
- FEVI Fase 2 post-IAM: los valores de la función ventricular en el Grupo 1 fueron de 46.1+/-12% y en el Grupo 2 de 43.3+/-4.5% (P=0.2).

Resultados

- FEVI Fase 3 post-IAM: los valores de la función ventricular en el Grupo 1 fueron de $45 \pm 10\%$ y en el Grupo 2 de $43.1 \pm 2\%$ ($P=0.2$). Los valores de la función ventricular no mostraron diferencias con respecto a Fase 2.

Curiosamente podemos observar al analizar los resultados que las fracciones de eyección del ventrículo izquierdo son totalmente comparables en el Grupo 1 y 2, antes y después del primer episodio de infarto agudo de miocardio.

Destacamos el hecho, de que a pesar que en el Grupo 1 existía una regurgitación mitral previa, la fracción de eyección aparentemente está conservada, y no muestra una diferencia estadísticamente significativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del grupo de pacientes sin regurgitación mitral previa al infarto agudo de miocardio.

Esto plantea el dilema de hasta qué punto está aparentemente conservada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los pacientes con regurgitación mitral, y de hasta qué punto podemos infravalorar realmente la fracción de eyección con las técnicas tradicionales de valoración de la función cardíaca, sin que podamos descartar un daño estructural del ventrículo izquierdo subyacente que escapa de nuestra valoración cotidiana con la ecocardiografía.

6.5.7. Presión sistólica de la arteria pulmonar

Detallamos la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) calculada como hemos descrito anteriormente mediante la utilización de la ecuación de Bernouilli:

- PSAP durante la Fase 1 pre-IAM: Los valores registrados en el Grupo 1 fueron de 41.5+/-16 mm Hg y en el Grupo 2 de 34.2+/-11 mm Hg (P=0.2).
- PSAP durante la Fase 2 post-IAM: Los valores registrados en el Grupo 1 fueron de 47+/-11 mm Hg y en el Grupo 2 de 35.7+/-12 mm Hg (P=0.1).
- PSAP durante la Fase 3 post-IAM: Los valores registrados en el Grupo 1 fueron de 47+/-12 mm Hg y en el Grupo 2 de 35+/-12 mm Hg (P=0.2).

Como observamos, los niveles de la presión sistólica de la arteria pulmonar son totalmente comparables y no ejercen influencia pronóstica en los resultados.

6.5.8. Presencia de regurgitación mitral

Detallaremos a continuación la presencia de regurgitación mitral objetivada en los pacientes de los Grupos 1 y 2, tanto en la fase previa como en la posterior al episodio de infarto agudo al miocardio.

Resultados

La valoración de la insuficiencia mitral, como se describió en el Capítulo de Material y Métodos, se realizó con los métodos de PISA y Helmcke:

- Regurgitación mitral en la Fase 1 pre-IAM: Se objetivó regurgitación mitral en 42 pacientes (100%) del Grupo 1 y en 0 pacientes del Grupo 2.
- Regurgitación mitral en la Fase 2 post-IAM: Se objetivó regurgitación mitral en 42 pacientes (100%) del Grupo 1 y en 26 pacientes (100%) del Grupo 2.

Como hemos comentado al inicio de este trabajo, el análisis de los hallazgos ecocardiográficos identificó la etiología de la regurgitación mitral previa al primer episodio de infarto agudo de miocardio, como degeneración valvular en todos los casos.

No hubo ningún paciente enrolado en el estudio con una presencia de regurgitación mitral y ausencia de cambios degenerativos en la válvula mitral.

Se encontró una concordancia entre los dos métodos ecocardiográficos de valoración de la severidad de la regurgitación mitral, PISA y Helmcke, en 52 pacientes de un total de 68 que integraban el estudio (76,5%).

Como es obvio, en el ecocardiograma previo al infarto agudo de miocardio la regurgitación mitral estaba presente en el 100% de los pacientes del Grupo 1, y en ningún paciente del Grupo 2.

Posteriormente al infarto agudo de miocardio, la regurgitación mitral hizo su aparición también en la totalidad de los pacientes del Grupo 2.

6.5.9. Grado de severidad de regurgitación mitral

A continuación, detallaremos de manera esquemática los diferentes grados de severidad de la regurgitación mitral, que fueron objetivados, mediante el método PISA y el método Helmcke, en ambos grupos previa y posteriormente al infarto agudo de miocardio.

6.5.9.1. Fase 1 y 2

- Regurgitación mitral grado I pre/post IAM (Fases 1/2): Este grado de severidad se observó en el Grupo 1 en 24 pacientes (57.1%) en la fase previa al infarto agudo al miocardio y en 22 pacientes (52.3%) en la fase posterior.

El número de pacientes del Grupo 1 disminuyó porque 2 pacientes presentaron un agravamiento y pasaron a formar parte de la clase IV.

Con respecto al Grupo 2, se objetivó en 0 pacientes en la fase previa al infarto agudo al miocardio y en 18 pacientes (59.2%) en la fase posterior.

- Regurgitación mitral grado II/III pre/post-IAM (Fases 1/2): Este grado de severidad se observó en el Grupo 1 en 18 pacientes (42.8%) en la fase previa al infarto agudo al miocardio y en 15 pacientes (35.7%) en la fase posterior.

Resultados

El número de pacientes del Grupo 1 disminuyó porque 3 pacientes presentaron un agravamiento y pasaron a formar parte de la clase IV.

Con respecto al Grupo 2, se objetivó en 0 pacientes en la fase previa al infarto agudo al miocardio y en 7 pacientes (26.9%) en la fase posterior.

- Regurgitación mitral grado IV pre/post-IAM (Fases 1/2): Este grado de severidad se observó inicialmente en el Grupo 1 en 0 pacientes durante la fase previa al infarto agudo al miocardio, pero posteriormente se objetivó presencia de regurgitación mitral grado IV en 5 pacientes (11.9%) de dicho grupo en la fase posterior al infarto agudo de miocardio.

Con respecto al Grupo 2, se objetivó en 0 pacientes en la fase previa al infarto agudo al miocardio y en 1 paciente (3.8%) en la fase posterior.

6.5.9.2. Fase 3

Posteriormente, en el seguimiento a largo plazo se observó que el número de pacientes que sufrió un empeoramiento de la regurgitación mitral en la Fase 3 fue el siguiente:

- Grupo 1: en este grupo un total de 9 pacientes (21.4%) sufrió un empeoramiento en la severidad de la regurgitación mitral, $p=0.5$

- Grupo 2: un total de 11 pacientes (42.3%) sufrió un empeoramiento en la severidad de la regurgitación mitral, $p=0.5$

Observamos que hubo un ligero incremento del número total de pacientes que experimentó un empeoramiento de la severidad de la regurgitación mitral en el Grupo 2.

6.5.10. Area jet regurgitante máxima área aurícula izquierda pre-infarto agudo de miocardio

Detallaremos la severidad de la regurgitación mitral estimada mediante esta técnica en los pacientes incluidos en los 2 grupos de estudio en la fase previa al infarto agudo de miocardio.

- Grupo 1: 16+/-7/27+/-9%
- Grupo 2: 0/18+/-6%

Resumiendo, una vez analizadas las variables ecocardiográficas (ver Tabla 4), la única diferencia estadísticamente significativa que se encontró entre los resultados de ambos grupos, al comparar los datos obtenidos en el estudio basal con los datos obtenidos en la exploración realizada posteriormente durante la fase del post-infarto agudo de miocardio, y en el seguimiento realizado a largo plazo, fue en los valores del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo correspondientes al período del post-infarto agudo de miocardio y en el seguimiento a largo plazo en los pacientes del Grupo 1.

Con respecto al resto de las variables evaluadas durante el estudio ecocardiográfico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

6.6. Eventos clínicos y supervivencia.

Se detallan los eventos clínicos acontecidos en los pacientes durante el desarrollo del estudio en la Tabla 5.

En este apartado procederemos a continuación a describir los eventos clínicos recogidos en el estudio durante el seguimiento realizado a los 15 días (Fase 2), y en el realizado a largo plazo (Fase 3).

6.6.1. Fase 2

6.6.1.1. Muerte cardiovascular

Se define como cualquier muerte sin documentarse claramente una causa no vascular. Infarto agudo de miocardio: presencia de al menos dos de los siguientes: 1) dolor torácico isquémico; 2) elevación sérica de marcadores cardíacos de al menos al doble del límite superior, o al triple en caso de ACTP en las últimas 48 horas (o una elevación del 20% en caso de concentraciones previas altas secundarias a un IAM); 3) cambio ECG compatibles con IAM. ACV: nuevo déficit focal neurológico de duración mayor de 24 horas. Isquemia refractaria en el hospital: dolor torácico mayor de 5 minutos a pesar de tratamiento médico óptimo y que conlleva una

Resultados

intervención adicional urgente. Isquemia refractaria post-alta: re-hospitalización mayor de 24 horas por angina y cambios ECG. Isquemia severa: similar a isquemia refractaria pero sin precisar intervención urgente. Angina recurrente: similar a isquemia severa pero sin necesidad de cambios electrocardiográficos.

En el Grupo 1, 6 pacientes (14.3%) sufrieron una muerte de origen cardiovascular. En el Grupo 2 no se registró ningún fallecimiento (Log-rank:4; p=0.05).

- **Infarto agudo de miocardio:** Ni en el Grupo 1 ni en el Grupo 2 se registraron eventos clínicos relacionados con un nuevo infarto agudo de miocardio en el seguimiento realizado a los 15 días.
- **Insuficiencia cardíaca:** No se registraron eventos clínicos relacionados con una insuficiencia cardíaca en el seguimiento realizado a los 15 días en ninguno de los dos grupos.
- **Cirugía cardíaca:** Ni en el Grupo 1 ni en el Grupo 2 se registraron eventos clínicos relacionados con una cirugía cardíaca en el seguimiento realizado a los 15 días.

6.6.1.2. Muerte no cardiovascular

No se registraron episodios de *éxitus* de etiología no cardiovascular en ninguno de los dos grupos.

6.6.2. Fase 3

6.6.2.1. Muerte cardiovascular

Este evento clínico se objetivó en el seguimiento realizado a largo plazo en 17 pacientes (40.5%) del Grupo 1 y en 3 pacientes (11.5%) del Grupo 2; Log-rank: 5.8; ($p=0.02$)

La distribución de etiologías de muerte cardiovascular fueron las siguientes:

- **Muerte súbita:** se puede definir como muerte inesperada, sin síntomas precedentes la mayoría de las veces o que, en casos de existir éstos, ocurren pocos segundos antes de que la muerte sobrevenga, y sin causa traumática que la explique.

En la mayoría de los casos la muerte súbita sobreviene como consecuencia de un evento cardiovascular (60-70% de los casos), siendo la cardiopatía coronaria, con o sin antecedentes conocidos, responsable del 70 a 80% de ellos. Causas no cardíacas, como insuficiencia respiratoria, renal, hepática o eventos neurológicos (HSA, HIC) también pueden resultar en muerte súbita, pero son mucho menos importantes en proporción.

Esta fue la etiología de muerte cardiovascular en 12 pacientes (70.6%) del Grupo 1 y en 2 paciente (66.7%) del Grupo 2; Log-rank: 1.3; ($p=0.3$).

Resultados

- **Shock cardiogénico:** debe considerarse cuando exista cuadro clínico de hipotensión arterial severa y sostenida (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg.), taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 100 X/minuto), oliguria (volumen urinario menor de 10 cc/hora, un índice cardíaco menor de 2 L/min/m² y presión de enclavamiento pulmonar mayor de 18 mm Hg que requiere inotrópicos o balón de contrapulsación aórtica.

Esta fue la etiología de muerte cardiovascular en 5 pacientes (29.4%) del Grupo 1 y en 1 paciente (33.3%) del Grupo 2; Log-rank: 1.4; (p=0.2). Como observamos, sólo una minoría de las muertes se debió a shock cardiogénico.

- **Infarto agudo de miocardio:** Este evento clínico se objetivó en el seguimiento realizado a largo plazo en 3 pacientes (7.1%) del Grupo 1 y en 2 pacientes (7.7%) del Grupo 2; Log-rank: 0-01; (p=0.9).
- **Insuficiencia cardíaca:** Este evento clínico se objetivó en el seguimiento realizado a largo plazo en 9 pacientes (21.4%) del Grupo 1 y en 5 pacientes (19.2%) del Grupo 2; Log-rank: 1.99; (p=0.2).
- **Cirugía cardíaca:** Este evento clínico no se objetivó en el seguimiento realizado a largo plazo en ningún paciente del Grupo 1 y en 1 paciente (3.8%) del Grupo 2; Log-rank: 1.4; (p=0.2).

6.6.2.2. Muerte no cardiovascular

No se registraron episodios de *éxitus* de etiología no cardiovascular en ninguno de los dos grupos.

Como observamos de la lectura detallada de los resultados, destacamos como hecho más relevante y sorprendente del trabajo, que entre el total de los 68 pacientes pertenecientes a la muestra del estudio, se registraron 6 *éxitus* en los primeros 15 días posteriores al primer episodio de infarto agudo de miocardio (Fase 2).

Los 6 pacientes en su totalidad pertenecían al Grupo 1, ninguno de los fallecidos pertenecía al Grupo 2 [6 *éxitus* en el Grupo 1 (14.3%), log Rank 4, P=0.05].

Este hecho lo esquematizamos de manera gráfica en la Figura 15, donde representamos las curvas de supervivencia acumulativas.

El seguimiento se muestra en días. Ninguna de las muestras acontecidas durante el seguimiento realizado en la Fase 2, se debió a un infarto agudo de miocardio.

Los tiempos de supervivencia medios registrados en ambos Grupos 1 y 2 desde la ocurrencia del infarto agudo de miocardio, fueron de 912 días (IQR: 690 días) en el Grupo 1 y de 1423 días (IQR: 520 días) en el Grupo 2 (Log Rank P=0.02).

Resultados

Remarcamos que no se registraron episodios de muertes secundarias a etiologías no cardiovasculares.

Posteriormente, los datos fueron sometidos a análisis estadístico utilizando los métodos del análisis de Cox.

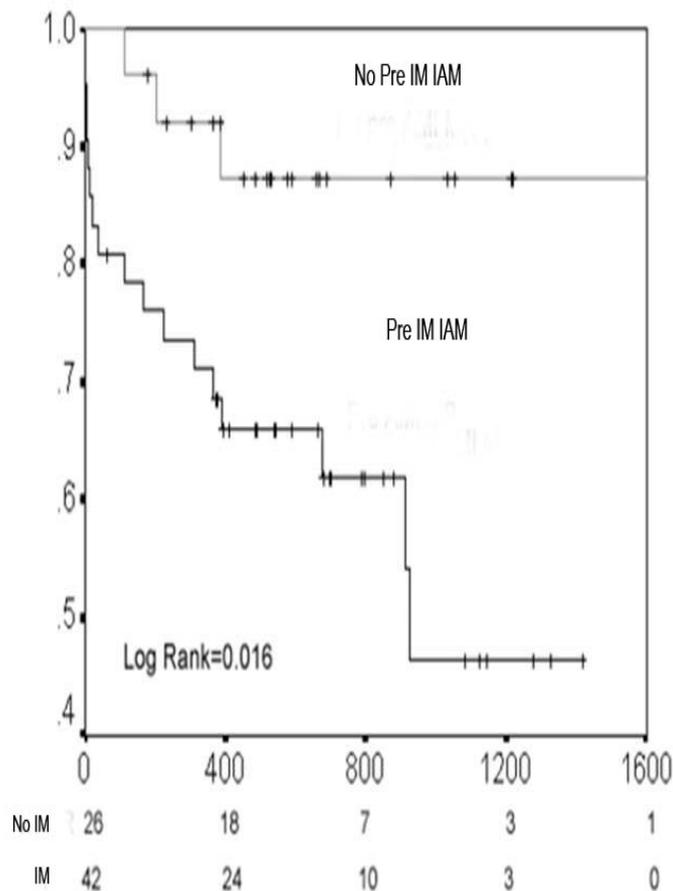


Figura 15: Curvas de supervivencia acumulativas (seguimiento mostrado en días). Los números debajo de la gráfica muestran los pacientes en riesgo en cada momento.

IM: Insuficiencia Mitral

Pre IM: Insuficiencia Mitral Previa

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

6.7. Análisis multivariante

Mediante una división en dos grupos de los pacientes etiquetados de regurgitación mitral, se analizó el efecto que tienen sobre el pronóstico los diversos grados de regurgitación mitral: pacientes con regurgitación mitral de grado ligero, y pacientes con regurgitación mitral con un grado de severidad mayor que ligero. Comparamos sus resultados durante el seguimiento y no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Log-rank $P=0.1$).

También valoramos el efecto de varios grados de severidad de regurgitación mitral sobre la supervivencia del paciente.

Después del episodio de infarto agudo de miocardio acontecido, solamente el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo era significativamente más grande en el Grupo 1 (54.9 ± 4.7 versus 48.1 ± 5.6 mm; $P<0.01$). El análisis multivariante mostró que la presencia de regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio se correlacionó de manera estadísticamente significativa con una peor evolución post-infarto agudo de miocardio y con un peor pronóstico [riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%): 3.8 (1.1-13.1); $P=0.037$].

Asimismo, la presencia de regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio se asoció con una dilatación más pronunciada del ventrículo izquierdo tras sufrir un infarto agudo de miocardio. No se hallaron otras diferencias significativas en el resto de los parámetros analizados.

Resultados

En los análisis univariados, las dos únicas variables relacionadas con un pronóstico más sombrío fueron la edad [RR (95% CI): 1.05 (1.002-1.1); P=0.041], y la presencia de regurgitación mitral previa al primer episodio de infarto agudo de miocardio [RR (95% CI): 4.03 (1.2-13.8); P=0.026].

Después de realizar los ajustes estadísticos pertinentes, los análisis de multivariantes mostraron que la presencia de insuficiencia mitral degenerativa, previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio, tenía una relación estadísticamente significativa con una peor evolución clínica en el post-infarto agudo de miocardio de estos pacientes [RR (95% CI):3.8 (1.1-13.1); P=0.04].

Tras el análisis y lectura de los datos obtenidos, destacamos como hecho más relevante y novedoso de nuestro estudio, la influencia que ejerce la presencia de una regurgitación mitral orgánica previa a un episodio de infarto agudo de miocardio en el pronóstico de los pacientes.

La presencia de una regurgitación mitral orgánica confiere, de manera independiente, un aumento de 3.8 veces de la probabilidad de muerte. Esto la convierte en un predictor, y un marcador de riesgo estadísticamente significativo, independiente de otros parámetros como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el número de vasos coronarios con estenosis significativa, o el padecimiento de diabetes mellitus.

Resultados

Su presencia se asocia con un aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, pero no del telesistólico, tras sufrir un infarto agudo de miocardio.

La Figura 16 muestra la curva ROC, en ella representamos la capacidad que tiene la presencia de una regurgitación mitral previa a un infarto agudo de miocardio de predecir la ocurrencia de muerte durante el seguimiento. El área debajo de la curva es de 0.7

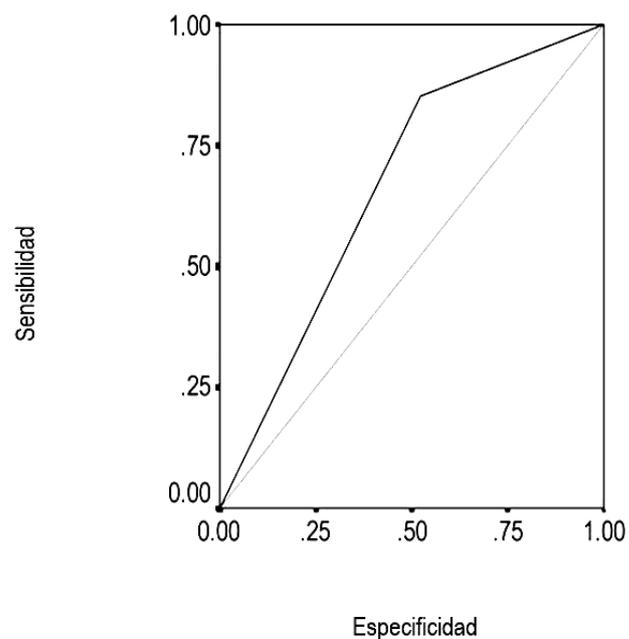


Figura 16: curva ROC representando la capacidad de la presencia de la regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio de predecir la ocurrencia de muerte durante el seguimiento.

7. Discusión

7.1. Introducción

Según los hallazgos reflejados en The Strong Heart Study⁽¹⁹²⁾ de Jones EC, la regurgitación mitral, -mayoritariamente leve-, es un hallazgo ecocardiográfico común en más del 20% de la población de mediana edad.

Se asocia de manera independiente con el sexo femenino, con un índice más bajo de masa corporal, una presión sistólica arterial alta, la existencia de estenosis mitral, prolapso de la válvula mitral, disfunción renal, una edad anciana (y por ende con un mayor grado de valulopatía mitral degenerativa y calcificación del anillo mitral), con una mayor presencia de enfermedad cerebrovascular y enfermedad de arteria coronaria pre-existente asintomática, y así mismo con una mayor frecuencia de infarto agudo de miocardio previo.

No se correlaciona con la dislipemia o la diabetes.

De acuerdo a Barzilai B, en 1990⁽¹⁰⁹⁾, la regurgitación mitral es un hallazgo frecuente después de haber sufrido un infarto agudo de miocardio en un rango que oscila del 15 al 64% de los pacientes.

En 1992, el grupo de Lehman KG y el TIMI Study Group⁽¹¹⁰⁾, también recogen esta afirmación en el trabajo que publican sobre la prevalencia de la

Discusión

regurgitación mitral en la fase temprana del infarto agudo de miocardio. Posteriormente en 1993, Tchong JE ⁽²⁵¹⁾ rebate estos resultados.

Clásicamente, la presencia de regurgitación mitral isquémica se había interpretado como una simple espectadora inocente de la enfermedad coronaria.

No obstante, la literatura científica demostró posteriormente el importante papel que ejercía este tipo de regurgitación como complicación y predictor independiente de mortalidad cardiovascular en el infarto agudo de miocardio.

Estudios a gran escala como el estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Study) ⁽²⁵²⁾, sugirieron como la presencia de regurgitación mitral, incluso la de grado ligero, se asociaba con una alta tasa de mortalidad después de un infarto agudo de miocardio. En este clásico trabajo de Gervasio A. Lamas, el autor estudió la significancia clínica de la regurgitación mitral ligera después de un infarto agudo de miocardio, mediante un estudio de cohorte de 727 pacientes enrolados en el Survival and Ventricular Enlargement Study.

Sometió a los pacientes a la realización de un cateterismo cardiaco, incluyendo la práctica de una ventriculografía izquierda, hasta un periodo de 16 días después de un infarto agudo de miocardio. Se analizaron los volúmenes diastólicos y sistólicos de los ventriculogramas izquierdos, así como la esfericidad del ventrículo izquierdo, la extensión de la anormalidad de la motilidad parietal, y la curvatura endocárdica.

Discusión

Aunque las fracciones de eyección eran similares, los pacientes con regurgitación mitral presentaban volúmenes telediastólicos y telesistólicos mayores, y ventrículos izquierdos de morfología más esférica que los pacientes que no presentaban regurgitación mitral.

Se demostró que la presencia de regurgitación mitral se relacionaba con un mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular que alcanzaba hasta el 29%, comparada con la mortalidad del 12% en los pacientes que no presentaban una regurgitación mitral asociada ($p < 0.0019$).

Asimismo, la presencia de regurgitación mitral conllevaba un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca severa comparado con los pacientes con ausencia de insuficiencia mitral (24% versus 16%; $p = 0.0153$), y el end point combinado de mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca severa, o infarto agudo de miocardio recurrente era de un 47% versus un 29% en aquellos sin insuficiencia mitral ($p < 0.001$).

La presencia de regurgitación mitral era también un predictor independiente de mortalidad cardiovascular (riesgo relativo; 2.00; 95% intervalo de confianza; 1.28 a 3.04).

Con todos estos hallazgos, el autor concluye afirmando que la regurgitación mitral ligera es un predictor independiente de mortalidad en el periodo post-infarto agudo de miocardio. Como tal, añade importante información para la estratificación de riesgo de los pacientes en el post-infarto agudo de miocardio.

Discusión

Los mecanismos que intentan explicar la regurgitación mitral en la enfermedad cardiaca isquémica han sido debatidos de manera amplia en la literatura médica, e incluyen el tamaño y la localización del infarto agudo de miocardio, la implicación de los músculos papilares, y el estado de la geometría del ventrículo izquierdo⁽⁷⁴⁾.

Estas afirmaciones están basadas en trabajos como los de Klein AL⁽²⁵³⁾, y Llaneras MR^(77,80). Llaneras MR demostró como el desarrollo de una regurgitación mitral isquémica, requiere tanto de una dilatación del ventrículo izquierdo, como de un infarto del músculo papilar posterior. Ninguna condición en solitario produce regurgitación mitral.

La aparición de regurgitación mitral isquémica como complicación tras un infarto agudo de miocardio, se asocia con el desarrollo de diámetros del ventrículo izquierdo más grandes, produce un aumento de la cavidad ventricular mayor que el originado exclusivamente por el remodelado de la geometría cardiaca que sigue a un infarto agudo de miocardio.

Esto indica que la presencia adicional de la regurgitación mitral produce cambios más extensos en la geometría del ventrículo izquierdo, lo que podría asociarse con un peor pronóstico en este tipo de pacientes.

7.2. Regurgitación mitral orgánica previa

Aunque abundan los estudios publicados en la literatura científica, en los que se señalan cuales son los parámetros ecocardiográficos que son predictores negativos y estadísticamente significativos asociados a un peor

Discusión

pronóstico tras un infarto agudo de miocardio, son escasos los datos concernientes a la presencia de cuales son los parámetros ecocardiográficos pre-existentes a un infarto agudo de miocardio que implicarían un peor pronóstico en su evolución^(62,63,64,65,66).

Obviamente, esto puede tener relación con el hecho de que a muy pocos pacientes se les ha realizado estudios ecocardiográficos en un periodo de tiempo cercano al momento en que sufrieron un infarto agudo de miocardio. De esta manera, existe una limitación intrínseca a la hora de analizar los datos de estos enfermos.

De hecho, hemos llevado a cabo una amplia revisión de la literatura científica publicada en las bases de datos, y no hemos encontrado trabajos concernientes al potencial riesgo que implicaría la presencia de una regurgitación mitral previa a un infarto agudo de miocardio, tanto en el pronóstico a corto plazo como a largo plazo en esta clase de pacientes. Con el fin de clarificar este aspecto, surgió nuestra hipótesis de trabajo, encaminada a identificar los parámetros ecocardiográficos predictores de mal pronóstico en los pacientes con una insuficiencia mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

Sabemos que la presencia de regurgitación mitral orgánica, es un fenómeno asociada a la edad como quedó demostrado en el trabajo de Klein AL⁽²⁵⁴⁾, en 1991, quién evaluó la prevalencia de la regurgitación mitral en sujetos normales, sin cardiopatía conocida, en 118 voluntarios sanos.

De hecho, la regurgitación mitral es una enfermedad degenerativa, que progresa con un aumento promedio del volumen regurgitante de 7.5 ml/año,

Discusión

y del orificio regurgitante efectivo de 5.9 mm²/año. Los determinantes de la progresión son los cambios anatómicos, con una progresión más rápida en los pacientes con prolapso de la válvula mitral, en particular con válvula “flail”, y en pacientes con dilatación del anillo mitral ⁽²⁴⁸⁾. Hay que reseñar que la progresión no es uniforme en todos los pacientes y si en la mitad de ellos hay una notable progresión, en el 11% se observa también una regresión espontánea de la regurgitación mitral, relacionado con la mejoría de las condiciones de carga.

Los resultados de nuestro estudio muestran como la presencia de una regurgitación mitral degenerativa previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio, incrementa el riesgo para desarrollar ulteriormente una dilatación del ventrículo izquierdo.

Esto se asocia de manera muy negativa con la supervivencia de este grupo poblacional. La presencia de regurgitación mitral de grado moderado a severo, parece identificar un subgrupo de pacientes de mayor riesgo, que a menudo progresan de manera rápida a una situación de insuficiencia cardiaca congestiva, debido a una disfunción irreversible del ventrículo izquierdo.

Este subgrupo de pacientes posee un mayor riesgo de sufrir un episodio de muerte cardiaca súbita. Este hecho enfatiza la importancia que posee la regurgitación mitral como marcador de un pronóstico adverso, convirtiéndola en este grupo poblacional en un predictor ecocardiográfico de mal pronóstico y estadísticamente significativo.

Por lo tanto, cuando realicemos un ecocardiograma y detectemos la presencia de una insuficiencia mitral degenerativa, debemos realizar un enfoque más cauteloso en el manejo y seguimiento de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio.

7.3. Influencia de la regurgitación mitral previa a un infarto agudo de miocardio en la función del ventrículo izquierdo y su geometría

Como hemos comentado anteriormente, los mecanismos que explican el mecanismo de la regurgitación mitral isquémica han sido debatidos de manera amplia en la literatura científica⁽⁸⁴⁾.

Destacamos los trabajos previamente mencionados de Llaneras MR y Klein AL^(253,77,80,254), y los trabajos publicados en 1995 de Tenenbaum⁽⁷¹⁾, y Leor J,⁽²⁵⁵⁾ quienes demostraron que en los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio de localización inferior, la presencia de viabilidad miocárdica en esa zona, y la mejoría de la función segmentaria tras la reperfusión farmacológica con trombolíticos, se asociaba a una disminución de la incidencia de regurgitación mitral significativa, y por lo tanto a un mejor pronóstico que los pacientes que desarrollaban una regurgitación mitral significativa.

Otro trabajo similar publicado con anterioridad en 1993, es el de Lehman KG⁽²⁵⁶⁾ sobre el papel de los fibrinolíticos en la regurgitación mitral isquémica que complica la evolución de un infarto agudo de miocardio.

Discusión

La localización y cronicidad de la isquemia, la implicación de los músculos papilares, y la modificación de la geometría del ventrículo izquierdo tras el remodelado ocasionado por la presencia de un infarto agudo de miocardio, - lo que condiciona la aparición de una insuficiencia mitral isquémica como complicación evolutiva de la enfermedad coronaria-, juegan un importante papel en el pronóstico de este grupo de pacientes.

Estas observaciones se recogen en varios artículos publicados. Uno de ellos del año 1997, es el de Komeda M ⁽²⁵⁷⁾, quien describe los determinantes geométricos de la regurgitación mitral isquémica. Yutaka Otsuji ⁽²⁵⁸⁾, mediante el empleo de ecocardiografía 3D en un modelo experimental animal en 1997, extrae como conclusión que la disfunción del ventrículo izquierdo que no se acompaña de dilatación del ventrículo izquierdo no produce una insuficiencia mitral importante.

La regurgitación mitral funcional se relaciona de manera positiva y fuertemente con los cambios acaecidos en la geometría tridimensional de las uniones entre la válvula mitral con los músculos papilares y el anillo mitral.

Esto implicaría que los abordajes quirúrgicos^(24,25,47,55,69,76,79,81,85,89,91,93), deben intentar reestablecer la geometría original de la válvula mitral y del aparato subvalvular. En 1998 Hickey MS⁽²⁵⁹⁾, publica las implicaciones pronósticas en el manejo de los pacientes con regurgitación mitral isquémica.

Kumonohoso T⁽⁵⁸⁾ en el año 2003, realizó un análisis cuantitativo de la geometría ventricular izquierda y de la válvula mitral en 103 pacientes con un infarto agudo de miocardio previo.

Discusión

El autor concluye sugiriendo que la mayor incidencia y severidad de la regurgitación mitral isquémica en pacientes con infarto agudo de miocardio de localización inferior comparada con la de los de cara anterior, esta relacionada con unos cambios geométricos⁽¹³⁹⁾ más severos en el aparato valvular mitral, lo que implica un mayor desplazamiento del músculo papilar posterior causado por un remodelado del ventrículo izquierdo regional localizado en la cara inferior basal.

Este hallazgo tiene implicaciones terapéuticas en el beneficio potencial que se puede obtener de procedimientos quirúrgicos^(75,76,79,106,107,108,131,132) en la cardiopatía isquémica, tales como la plicación del área miocárdica afectada por el infarto agudo de miocardio, y la técnica de elongación de las valvas y cuerdas tendinosas, para reducir el tethering de los velos mitrales.

También existen diferencias geométricas en el aparato mitral de la insuficiencia isquémica, comparado con la insuficiencia mitral funcional presente en la miocardiopatía dilatada.

Kwan J.⁽⁵⁷⁾ ha valorado, mediante ecocardiografía tridimensional en tiempo real, estas diferencias geométricas demostrando que patrón de deformación de la válvula mitral, en los márgenes medial y lateral, es asimétrico en el grupo de pacientes con insuficiencia mitral isquémica, mientras que es simétrico en la insuficiencia mitral funcional de la miocardiopatía dilatada.

Discusión

En nuestro estudio, entre los pacientes del grupo con una insuficiencia mitral existente previa al infarto agudo de miocardio, observamos un volumen telediastólico del ventrículo izquierdo después del infarto agudo de miocardio, mayor que el previo registrado con anterioridad al infarto agudo de miocardio.

Los valores del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en el Grupo 1, con insuficiencia mitral pre-existente, previos al infarto agudo de miocardio fueron de $44,2 \pm 7,1$ mm, y de $43,2 \pm 4,5$ mm en el Grupo 2, sin insuficiencia mitral previa, ($p = 0.5$).

Posteriormente al infarto agudo de miocardio, el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en el Grupo 1 fue de $54,9 \pm 4,7$ mm, y de $48,1 \pm 5,6$ mm en el Grupo 2, ($p < 0.001$). En el control ecocardiográfico realizado a largo plazo, se midió un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en el Grupo 1, de $58 \pm 5,1$ y de $49,2 \pm 6$ mm en el Grupo 2, ($p < 0.001$).

Como observamos de la lectura de estos datos, el aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo que se registró en los pacientes con una regurgitación mitral previa a un primer infarto agudo de miocardio, tanto en periodo inicial tras el infarto agudo de miocardio, como en el seguimiento a largo plazo, fue el único parámetro ecocardiográfico con un valor predictivo significativo para el aumento de la mortalidad de dichos pacientes.

No ocurrió lo mismo con el aumento del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, que no se asoció de manera significativa con un empeoramiento de la supervivencia.

Discusión

Los valores del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, previos al infarto agudo de miocardio, en el Grupo 1 fueron de $28,8\pm 8,6$ mm, y de $25,4\pm 5,3$ mm. en el Grupo 2, ($p = 0.3$). Los valores del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, posteriores al infarto agudo de miocardio, en el Grupo 1 fueron de $33,3\pm 6,6$ mm, y de $32,2\pm 7,3$ mm en el Grupo 2, ($p = 0.7$).

En el control ecocardiográfico realizado a largo plazo, se midió un diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en el Grupo 1, de $34\pm 5,4$ y de $34\pm 6,3$ mm en el Grupo 2, ($p= 0.7$).

Con respecto a la significancia e implicación de la enfermedad coronaria en el remodelado del ventrículo izquierdo de los pacientes de ambos grupos, observamos que las variables relacionadas con la cardiopatía isquémica, que incluían su extensión y el número de vasos enfermos, eran similares entre los diferentes integrantes del estudio, tanto en aquellos con regurgitación mitral asociada como en los que no la tenían.

Por lo que se refiere a la enfermedad de arteria coronaria de 1 solo vaso, había 9 pacientes en el Grupo 1, y 10 en el Grupo 2; enfermedad de arteria coronaria de 2 vasos, 7 pacientes en el Grupo 1 y 6 en el Grupo 2; enfermedad de arteria coronaria de 3 vasos 10 pacientes en el Grupo 1 y 6 en el Grupo 2.

Destacamos el hecho de que las estrategias de reperfusión empleadas, tanto mecánicas como farmacológicas, fueron similares en ambos grupos. Se realizó trombolisis farmacológica en 13 pacientes del Grupo 1, y en 11 del Grupo 2.

Discusión

Se llevó a cabo dilatación de la arteria responsable con angioplastia primaria en 15 pacientes del Grupo 1, y en 8 pacientes del Grupo 2.

No se realizó revascularización aguda de ningún tipo, en 14 pacientes del Grupo 1, y en 7 pacientes del Grupo 2.

La localización del infarto agudo de miocardio fue anterior en 19 pacientes del Grupo 1, y en 13 del Grupo 2. La localización del infarto agudo de miocardio fue inferior en 23 pacientes del Grupo 1, y en 13 del Grupo 2.

De la misma manera, la extensión del infarto agudo de miocardio, evaluada mediante la determinación de los valores picos de la enzima creatin fosfocinasa, fue similar en ambos grupos: 368 ± 156 U/l en el Grupo 1, y 410 ± 172 U/l en el Grupo 2; $P=0.02$.

Apoyándonos en estos datos obtenidos, podemos afirmar que las diferencias registradas en los valores de los volúmenes telediastólicos del ventrículo izquierdo tras sufrir un infarto agudo de miocardio, tienen una fuerte asociación con la presencia, ó ausencia de una regurgitación mitral previa al infarto agudo de miocardio.

La regurgitación mitral, incluso la de grado ligero, podría ser la causa de un mayor agrandamiento de los diámetros del ventrículo izquierdo entre los pacientes del Grupo 1, al compararse con los individuos del Grupo 2.

Esta mayor dilatación del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo tras el infarto agudo de miocardio, objetivada en los pacientes con una regurgitación mitral pre-existente, podría haber jugado un importante papel en el peor pronóstico de dichos pacientes. Igualmente, la presencia misma

Discusión

de una regurgitación mitral podría dilatar el ventrículo izquierdo, y la propia regurgitación mitral se retroalimentaría, aumentando su grado de severidad al depender de una dilatación adicional del ventrículo izquierdo que alteraría el balance existente entre los velos mitrales, y causaría un incremento en la severidad de la regurgitación mitral.

Así, de esta manera, la presencia de diámetros del ventrículo izquierdo más grandes, en el grupo de pacientes con regurgitación mitral pre-existente, indica la implicación de la regurgitación mitral en el remodelado de la geometría del ventrículo izquierdo.

La propia regurgitación mitral origina un aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo^(278,279,285,291) mayor que el inicial originado por el remodelado que sigue a un infarto agudo de miocardio⁽²⁶⁹⁾. Altera la hemodinámica ventricular, ejerciendo un efecto deletéreo sobre la función del ventrículo izquierdo, y según Palmieri,⁽²⁶⁰⁾ además elevaría el gasto bioenergético miocárdico global. Lo que implicaría un pronóstico más sombrío en este grupo de población.

Un hallazgo similar, que apoya nuestra afirmación, se objetivo con anterioridad en un subestudio del estudio LIFE⁽²⁶¹⁾ en pacientes hipertensos. En este subestudio se demuestra como la presencia de la propia regurgitación mitral acentúa el remodelado del ventrículo izquierdo originado per se por la presencia de hipertensión arterial, lo que implica de manera secundaria una disfunción del ventrículo izquierdo.

En este artículo se observó que los pacientes hipertensos con regurgitación mitral moderada, al compararlos con los pacientes hipertensos sin

Discusión

regurgitación mitral asociada, tenían una prevalencia más alta de hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo, diámetros más grandes del ventrículo izquierdo, un mayor volumen latido, y un mayor aumento de la masa cardiaca total y de la masa indexada para la superficie corporal.

Este tipo de hipertrofia no tiene relación con la gravedad de los parámetros hemodinámicos de la hipertensión como son el gasto cardiaco, las resistencias periféricas totales, la presión de pulso o el volumen latido.

Esto indica que las diferencias en la geometría del ventrículo izquierdo no son debidas a la severidad hemodinámica de la hipertensión, sino al grado de severidad de la regurgitación mitral.

Los pacientes hipertensos con regurgitación mitral ligera –moderada tienen además cambios estructurales adicionales como son el aumento del tamaño de la aurícula izquierda, y cambios funcionales que pueden afectar al pronóstico y evolución de la enfermedad.

En nuestro trabajo calculamos la fracción de eyección mediante el método modificado de Simpson. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo previa al infarto agudo de miocardio era del 59.5+/-4% en el Grupo 1, y del 60.6+/-5.4% en el Grupo 2 (P = 0.6).

Posteriormente en la evaluación realizada tras el infarto agudo de miocardio, los nuevos valores de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo arrojaron unos valores de 46.1+/-12 % en el Grupo 1, y del 43.3+/-4.5% en el Grupo 2 (P = 0.2).

Discusión

Como observamos, no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo obtenidos antes y después del infarto agudo de miocardio en los pacientes con o sin existencia de regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio. Ambos resultados son comparables en ambos grupos.

Basados en estos datos obtenidos de nuestra investigación, afirmamos que el peor pronóstico que confiere la existencia de una regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio, no viene determinado ni por una mayor extensión del tamaño del infarto agudo de miocardio, ni por una peor función basal del ventrículo izquierdo.

Esto nos permite afirmar como la regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio se convierte en un marcador pronóstico independiente en la evolución de la enfermedad.

Con respecto a la influencia que ejerce la depresión de la función ventricular izquierda en la génesis de la regurgitación mitral, se ha comprobado en la literatura científica, que la disminución de la función ventricular izquierda que no se acompaña de dilatación del ventrículo izquierdo no se traduce en una regurgitación mitral significativa.

(11,28,37,45,46,57,101,190,191,239,240,243,245,252,258,259,262).

La regurgitación mitral de grado significativo se debe asociar con un desplazamiento de los músculos papilares, una dilatación del anillo mitral, y posiblemente con una reducción en las fuerzas de cierre de los velos mitrales. (4,8,9,10,14,15,16,19,20,26,30,52,54,65,77,83,95,105,133,135,137,141)

Discusión

En lo que concierne a nuestro estudio, en ambos grupos pertenecientes al estudio se registró un incremento en la severidad del grado de la regurgitación mitral después de sufrir un primer episodio de infarto agudo de miocardio; pero en un grado mayor (aunque no significativamente) en el Grupo 2.

Tras el infarto agudo de miocardio, el número de pacientes con regurgitación mitral de grado I en el Grupo 1 era de 19 pacientes, y de 21 pacientes en el Grupo 2; regurgitación mitral grado II/III 17 pacientes en el Grupo 1, y 5 pacientes en el Grupo 2; regurgitación mitral grado IV 6 pacientes en el Grupo 1, y 0 pacientes en el Grupo 2.

No obstante, el número total absoluto de pacientes con empeoramiento de la regurgitación mitral fue de 9 pacientes en el Grupo 1, y de 11 en el Grupo 2 ($p = 0.5$).

El hecho de que ambos grupos tuvieran fracciones de eyección previas similares, nos hace plantearnos la duda de si la contractilidad no estaría más afectada en el Grupo 1.

Para realizar esta afirmación, nos basamos en el hecho de que la presencia de regurgitación mitral tiende a incrementar el cálculo de la fracción de eyección, la cual es muy dependiente de la postcarga.^(1,13,70,88,100,104,116,117,119,123,124,125,129,130,142,190,219,224)

Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más alta, en el contexto de una sobrecarga aguda de volumen del ventrículo izquierdo secundaria a la presencia de regurgitación mitral que ocurre de manera temprana en el

Discusión

transcurso de un infarto agudo de miocardio, puede enmascarar la verdadera extensión del daño miocárdico.

La fracción de eyección es un índice de la contractilidad miocárdica que se correlaciona de manera inversa con la postcarga. Los pacientes que presentan una regurgitación mitral, y por ende una postcarga del ventrículo izquierdo reducida, a menudo exhiben una elevación de los índices de la fracción de eyección con respecto a la contractilidad miocárdica.

De esta manera, en los casos de regurgitación mitral con unos valores normales de los índices de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, que traducen el rendimiento miocárdico, pueden de hecho reflejar una función miocárdica alterada.

Dado que, en nuestro estudio, no se objetivaron diferencias significativas en relación a la cuantía de la fracción de eyección entre los pacientes pertenecientes a ambos grupos del estudio, el hecho de que existiese un mayor número de pacientes en una peor clase funcional para la disnea (NYHA III-IV) en el grupo con regurgitación mitral pre-existente, reflejaría una peor función del ventrículo izquierdo que ha pasado desapercibida en aquellos pacientes con una regurgitación mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

Había 14 pacientes en el Grupo 1 con una clase NYHA III-IV previamente al infarto agudo de miocardio, y 8 pacientes en el Grupo 2 ($p=0.8$). Posteriormente al infarto agudo de miocardio, había 29 pacientes en el Grupo 1 con una clase NYHA III-IV, y 19 pacientes en el Grupo 2 ($p=0.1$).

Discusión

En total, hubo un empeoramiento de la clase NYHA en 25 pacientes del Grupo 1 y en 18 pacientes del Grupo 2 ($p=0.3$).

La supervivencia en los pacientes con regurgitación mitral tiene una amplia variación, el rango varía entre el 27 - 97% a los cinco años. La muerte súbita es un evento catastrófico, que es responsable de aproximadamente la cuarta parte de las muertes que ocurre en pacientes con regurgitación mitral bajo tratamiento médico.

La mayoría de las muertes súbitas ocurren en pacientes con ninguno o mínimos síntomas, y fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal. La tasa de muerte súbita es del 1.8% / año del global, incluso en pacientes sin factores de riesgo es del 0.8% / año. Estos datos desvelan la frecuente infravaloración de la severidad de la regurgitación mitral, y sugieren que la cirugía debería ser considerada de manera temprana en el curso de la enfermedad.

El concepto de esperar a que aparezcan signos de declinación temprana de la función del ventrículo izquierdo ^(20,88,130) se asocia con un notable riesgo de “inesperada” disfunción del ventrículo izquierdo, y solo se admite cuando la regurgitación mitral no es lo suficientemente severa para indicar una cirugía inmediata, o el riesgo operatorio es muy alto, o las oportunidades de reparación valvular son bajas.

Incluso en el privilegiado grupo de pacientes con una fracción de eyección mayor del 60%, donde la supervivencia no difiere de la esperada para los grupos-control sanos de su edad, los pacientes operados en un estadio

Discusión

temprano con síntomas mínimos tienen una supervivencia mejor que los pacientes con síntomas severos^(12,20,88,130,138,190,225,226,244).

Así, el hecho de demorar la cirugía esperando a la aparición de severa sintomatología se asocia con una incidencia más alta de complicaciones después de que se ha realizado la cirugía. Esperar a que aparezca fibrilación auricular y que persista más de 3 meses antes de la cirugía se asocia con un alto riesgo de persistencia de la fibrilación auricular en el postoperatorio y de esta manera que se requiera anticoagulación a largo plazo. Contrariamente, la fibrilación auricular de reciente comienzo tiende a revertir a ritmo sinusal en el postoperatorio. Así, esperar a que ocurra fibrilación auricular preoperatoriamente se asocia con una morbilidad residual postoperatoria elevada.

La cuantificación del grado de regurgitación mitral^(125,143,144,150,152,154,156,157,161,163,233) es un predictor poderoso para el pronóstico clínico en los pacientes asintomáticos. Los pacientes con un orificio regurgitante efectivo de al menos 40 mm² deberían ser considerados candidatos a cirugía de la válvula mitral en estadios tempranos de la evolución de la enfermedad.

Según Kim HJ^(264,265), los tests de ejercicio cardiopulmonares juegan un papel fundamental para evaluar el pronóstico y la clase funcional subjetiva pre-operatoria y predecir los resultados y la clase funcional postoperatoria de los pacientes intervenidos de regurgitación mitral.

Discusión

El consumo máximo de O₂ (VO₂max) y la duración máxima del ejercicio son parámetros excelentes para evaluar el pronóstico y la clase funcional. Los pacientes con un VO₂ max \geq 19.0 mL/kg/min tendrán un estado funcional mejor un año después de la cirugía.

Con respecto al resto de los parámetros evaluados, la presencia de diabetes mellitus [38 (90,5%) pacientes en el Grupo 1 versus 14 (73%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.1$], hipertensión [35 (83,3%) pacientes en el Grupo 1 versus 19 (73,1%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.1$], la existencia de fibrilación auricular previa [9 (45,2) pacientes en el Grupo 1 versus 0 pacientes en el Grupo 2, $p = 0.01$], hipercolesterolemia [22 (52,4%) pacientes en el Grupo 1 versus 10 (38,5%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.2$], tabaco [5 (11,9%) pacientes en el Grupo 1 versus 7 (26,9%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.2$], enfermedad renal crónica [8 (19%) pacientes en el Grupo 1 versus 9 (34,6%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.8$], EPOC [10 (23,8%) pacientes en el Grupo 1 versus 8 (30,8%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.7$], enfermedad vascular periférica [1 (2,4%) pacientes en el Grupo 1 versus 0 pacientes en el Grupo 2, $p = 0.4$], ictus [3 (7,1%) pacientes en el Grupo 1 versus 3 (11,5%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.4$], situación funcional NYHA, el porcentaje de la fracción de eyección, y el número de lesiones significativas en las arterias coronarias no ejercieron influencia sobre el pronóstico en esta población anciana.

La edad, (76,8 \pm 9,3 en el Grupo 1 versus 74,4 \pm 13,2 pacientes en el Grupo 2, $p = 0.8$), tampoco ejerció influencia sobre el pronóstico, aunque se observó una tendencia sobre su efecto en los resultados.

Había una tendencia más marcada en la prevalencia de hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión en el Grupo 1, así como también una mayor tendencia a la utilización de terapias con IECA [15 (57,7%) pacientes en el Grupo 1 versus 11 (42,3%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.1$], o diuréticos, [20 (47,6%) pacientes en el Grupo 1 versus 10 (38,5%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.1$], y a un menor uso de betabloqueantes [13 (31%) pacientes en el Grupo 1 versus 12 (46,2%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.1$], nitratos [17 (40,5%) pacientes en el Grupo 1 versus 12 (46,2%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.3$], y de trombolisis [13 (31%) pacientes en el Grupo 1 versus 11 (42,3%) pacientes en el Grupo 2, $P=0.1$].

El uso de calcio antagonistas fue similar en ambos grupos [13 (31%) pacientes en el Grupo 1 versus 8 (31%) pacientes en el Grupo 2, $p = 0.7$], No obstante, ninguno de los diferentes tratamientos médicos utilizados en el post-infarto agudo de miocardio ejerció influencia alguna sobre el pronóstico de los pacientes de ambos grupos.

7.4. Interrelación de la regurgitación mitral con el remodelado de la aurícula izquierda y la inestabilidad eléctrica.

Con respecto a los parámetros anteriormente mencionados, no se encontraron diferencias significativas entre los individuos de ambos grupos del estudio, excepto en la presencia de fibrilación auricular previa al primer

Discusión

episodio de infarto agudo de miocardio, que fue más frecuente en el Grupo1, -pacientes con regurgitación mitral pre-existente -, comparado con el Grupo 2 (21.4% versus 0%: $p = 0.01$).

Mrozowska E ⁽²⁶⁶⁾, ha demostrado la relación que existe entre la severidad de la regurgitación mitral, el grado de dilatación auricular y la edad, con la aparición de fibrilación auricular.

Estableció que los factores de riesgo asociados a la aparición de fibrilación auricular en la enfermedad de la válvula mitral son: la edad, el tamaño de la aurícula izquierda y la clase hemodinámica.

En las valvulopatías orgánicas, la propia regurgitación mitral se retroalimenta produciendo un mayor grado de regurgitación mitral y una mayor dilatación auricular. Este fenómeno crea el substrato necesario para la génesis y perpetuación de la fibrilación auricular. La fibrilación auricular no es un hallazgo común cuando la dimensión de la aurícula izquierda es inferior a 40 mm.

Dado que la fibrilación auricular habitualmente se acompaña de una aurícula izquierda dilatada, se debería haber esperado encontrar mayores dilataciones de la aurícula izquierda en el Grupo1, pero el tamaño de la aurícula izquierda medido mediante ecocardiografía fue similar entre los dos grupos a estudio (39,9 +/- 6 en el Grupo 1 versus 38,6+/-4,5 en el Grupo 2, $p = 0.6$). Los diámetros de la aurícula izquierda en el post infarto agudo de miocardio fueron 43 +/- 10 en el Grupo 1 versus 42,04 +/-6,8 en el Grupo 2, $p = 0.5$).

Discusión

Como la fibrilación auricular estaba solo presente en el grupo con regurgitación mitral previa, manejamos la hipótesis de que la presencia de esta arritmia podría haber influido y haber desempeñado un papel fundamental tanto sobre los fenómenos embólicos acontecidos, como en los diferentes resultados obtenidos en ambos grupos.

Esta afirmación está basada en el trabajo realizado por Ascione⁽²⁶⁷⁾, este autor encontró, analizando los resultados del subestudio ecocardiográfico Gissi-3⁽²⁶⁹⁾, una asociación entre la regurgitación mitral significativa después de un primer episodio de infarto agudo de miocardio y la prevalencia de trombos en el ventrículo izquierdo.

Como conclusión, que extraemos derivada de este estudio, es que la trombosis del ventrículo izquierdo no está disminuida, e incluso puede estar incrementada por la presencia de regurgitación mitral de grado moderado-severo después de un episodio de infarto agudo de miocardio.

Según Duran NE⁽²⁷⁰⁾, La fibrilación auricular es un hallazgo más frecuente en la valvulopatía mitral reumática, que en los pacientes con regurgitación mitral de origen isquémico. Los modelos de fibrilación auricular en estas dos entidades presentan diferencias significativas.

El sexo femenino, el diámetro de la aurícula izquierda, el tamaño de la aurícula derecha y la coexistencia de regurgitación mitral con estenosis mitral son factores de riesgo independientes que influyen en la aparición de fibrilación auricular en los modelos de regurgitación mitral de etiología reumática.

Discusión

En cambio, ninguna de estas variables son marcadores pronósticos para la génesis de fibrilación auricular en los pacientes con insuficiencia mitral de origen isquémico.

Según Rossi A^(271,272), el volumen de la aurícula izquierda se asocia de manera significativa con el grado de regurgitación mitral, con el remodelado del ventrículo izquierdo y con la disfunción diastólica.

Es un factor de riesgo y un marcador pronóstico independiente para la supervivencia en los pacientes con regurgitación mitral. Los pacientes con un volumen de aurícula izquierda mayor de 68,5 ml/m, tienen una tasa de riesgo 3,8 veces mayor.

Como se ha comentado anteriormente la regurgitación mitral promueve la dilatación auricular. Esta dilatación auricular se asocia con el hallazgo histológico de remodelado ultraestructural de la aurícula, y el fenómeno de ausencia de remodelado reverso ultraestructural.

Este remodelado es el responsable en última instancia de la fibrosis auricular, y por lo tanto del inicio como de la perpetuación de la inestabilidad eléctrica auricular que conduce a la fibrilación auricular en la regurgitación mitral.

Su origen es la estimulación de la actividad neurohormonal, y la depleción de fosfatos de alta energía desencadenada por la insuficiencia mitral. Aumenta los niveles plasmáticos del factor von Willebrand⁽²⁸³⁾ - un marcador establecido para el daño endotelial-, originando cambios potencialmente trombogénicos más comúnmente en la orejuela izquierda, e indicaría de

Discusión

manera indirecta una afectación trombogénica más extensa que incluiría la disfunción endotelial de las arterias coronarias.

Los cambios anatómicos originados en la arquitectura del miocardio, con la aparición consecuente de fibrosis miocárdica⁽⁶⁷⁾ y daños ultraestructurales, pueden predisponer a la génesis de arritmias cardiacas^(122,128,,258,266,270,281, 270,294,295,296,297).

Esta puede ser la razón que explicaría por qué la terapia con resincronización ventricular potencialmente podría ser de utilidad para influir en los resultados a largo plazo en este tipo de pacientes, tanto en las miocardiopatías dilatadas de etiología isquémica como en las no isquémicas.

7.5 Conexión existente entre la regurgitación mitral y la activación del sistema neurohormonal, el sistema neurovegetativo y las citoquinas.

Basándonos en la revisión de la bibliografía^(245, 273-289,293), destacamos el hecho de como la regurgitación mitral crónica promueve el desarrollo de una cascada inflamatoria^(273,277,289), con la expresión de diferentes citoquinas, y una alteración de la función autonómica y de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que en última instancia desencadena un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva.

Este proceso está ligado a una serie de alteraciones moleculares y sistémicas, que se acompañan de un proceso fibrótico⁽⁶⁷⁾ progresivo que origina un remodelado ultraestructural, eléctrico y morfológico tanto de las

Discusión

aurículas y de las orejuelas, como de los ventrículos. Siendo responsable en última instancia de la dilatación del ventrículo izquierdo, y de un fenómeno de reconstrucción vascular que implicaría incluso a la vasculatura coronaria.

Hay una activación de un gran número de sistemas neurohormonales, siendo uno de la expresión positiva de células PCNA y alpha-SMA con un fenotipo proliferativo.

Se ha relacionado en varios trabajos, como los de Dell'Italia LJ.^(290,291,292), la conexión existente entre la regurgitación mitral con el sistema renina-angiotensina como un ejemplo típico de activación tisular.

Otras citoquinas implicadas son: la Cardiotrofina-1 que estimula la unión en serie de las unidades de los sarcómeros en los cardiomiocitos resultando en una hipertrofia excéntrica y dilatación del ventrículo izquierdo. El IGF-1 (factor de crecimiento insulina-like – 1) es otra de las citoquinas que tiene efectos sobre la masa y la función cardíaca, y juega un importante papel en la regulación del tono vascular.

La regurgitación mitral ocasiona un aumento de la expresión de la proteína citoesquelética Beta-actina, -co-localizada con el factor von Willebrand⁽²⁸³⁾, un marcador celular específico del endotelio-, predominantemente en las células intersticiales cardíacas, incluyendo las células endoteliales. Es una importante mediadora del crecimiento, señalización, migración, y remodelado celular del sistema cardiovascular. Hay un aumento de la actividad de las metaloproteinasas⁽²⁷⁷⁾ de la matriz, y de la degradación de la matriz extracelular, contribuyendo a un adverso remodelado del ventrículo izquierdo.

Discusión

Los niveles séricos del factor- α de necrosis tumoral cardiaca (TNF- α) y los niveles de receptores de TNF- α se incrementan y se correlaciona de manera directa con el deterioro de la clase funcional NYHA, incluso en aquellos casos de descompensación cardiaca temprana.

La activación del sistema nervioso simpático se relaciona con un incremento en las dimensiones telesistólicas, y con una disminución de la funcionalidad del ventrículo izquierdo.

La norepinefrina^(275,280) liberada en el espacio intersticial del corazón, por el sistema nervioso simpático, está relacionada directamente con el volumen telesistólico e inversamente con la fracción de eyección y los valores de elastancia telesistólicos y el trabajo sistólico. Asimismo, existe una asociación entre los niveles de los péptidos natriuréticos^(118,274,284,288) plasmáticos y la severidad de los síntomas originados por la regurgitación mitral.

Este proceso fibrótico⁽⁶⁷⁾ es responsable de la inestabilidad eléctrica auricular que conduce a la fibrilación auricular^(122,128,,258,266,270,281, 270,294,295,246). Así mismo, la regurgitación mitral origina cambios asociados en la función plaquetaria, y un defecto cualitativo de la composición multimérica del factor de von Willebrand⁽²⁸³⁾. Aumentan los niveles plasmáticos del factor von Willebrand - un marcador establecido para el daño endotelial-, originándose cambios potencialmente trombogénicos más comúnmente en la orejuela izquierda.

Se registra un aumento de la actividad de la coagulación sistémica con valores más altos del complejo trombina-antitrombina III. Estos trastornos producen alteraciones del sistema de la coagulación. Incluso la regurgitación

mitral ligera se asocia con una prevalencia más alta de episodios trombóticos y tromboembólicos.

Se origina un remodelado ventricular^(275,285,286) y una dilatación del ventrículo izquierdo, originando un aumento compensatorio de la masa cardiaca que incrementa el consumo de oxígeno miocárdico. La angiotensina II^(289,290,291,292) y la bradiquinina alteran la función endotelial pulmonar y son responsables de la vasoconstricción vascular. Disminuye la concentración plasmática de óxido nítrico, promoviendo el desarrollo temprano de disfunción endotelial en el transcurso de la enfermedad

7.6. Insuficiencia mitral previa a un primer infarto agudo de miocardio y mortalidad cardiovascular.

En relación con la mortalidad cardiovascular, hubo un empeoramiento en el pronóstico a corto (2 semanas), y a largo plazo en el Grupo 1 (40.5 versus 11.5%), a pesar de una incidencia similar de fallo cardiaco, e infarto agudo de miocardio en ambos grupos—. En el seguimiento a corto plazo a los 5 días, se registraron 6 éxitus en el Grupo 1, y 0 en el Grupo 2 ($p=0.075$), ¡la mayoría de los pacientes murieron súbitamente! Durante el seguimiento realizado a largo plazo de 490 días, se registró una incidencia del 28.6% de muerte súbita (33% en los supervivientes a largo plazo) en el grupo con regurgitación mitral previa a un infarto agudo de miocardio.

En el seguimiento a largo plazo, 17 pacientes murieron en el Grupo 1 (40.5%) y 3 en el Grupo 2 (11.5%) ($p=0.011$). La supervivencia media fue de 869 ± 100 y de 1484 ± 98 días en los Grupos 1 y 2 respectivamente (Log

rank $p=0.016$). En el análisis multivariante de Cox, la existencia de insuficiencia mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio también fue un factor pronóstico.

Otra razón para explicar la diferente evolución de los pacientes podría resultar de la diferente severidad de las lesiones de las arterias coronarias, y/o la existencia de una mayor cuantía de estenosis proximales en el grupo con regurgitación mitral de origen degenerativo.

7.7. Papel pronóstico de la Insuficiencia mitral previa a un primer infarto agudo de miocardio.

Llamamos la atención sobre la poderosa influencia que ejerce la regurgitación mitral sobre el pronóstico de los pacientes como marcador de riesgo estadísticamente significativo, ya que la totalidad de las muertes se observaron en el grupo con regurgitación mitral previa al infarto agudo de miocardio.

No se observó ningún caso de *exitus* entre el grupo de pacientes con ausencia de regurgitación mitral previa al infarto agudo de miocardio., esto convierte a la insuficiencia mitral en un predictor significativo de cara al pronóstico de los pacientes.

La presencia de regurgitación mitral de grado moderado a severo parece que identifica a un subgrupo de pacientes que tienen un mayor riesgo potencial de sufrir complicaciones. A menudo, progresan de manera temprana a una situación clínica de insuficiencia cardiaca congestiva debido a una disfunción irreversible del ventrículo izquierdo. Esta situación

Discusión

clínica que se crea secundariamente se asocia a un riesgo elevado de muerte súbita cardiaca.

Este hecho, enfatiza la importancia que tiene la regurgitación mitral previa a un infarto agudo de miocardio como marcador de pronóstico adverso, y sugiere la necesidad de realizar una cautelosa aproximación en el manejo clínico y seguimiento^(18,24,25) de este subgrupo de pacientes, especialmente en el periodo posterior al sufrimiento de un evento isquémico de la magnitud de un infarto agudo de miocardio.

Basándonos en nuestros resultados y en la revisión de la literatura científica publicada podríamos estimar que la relevancia del papel que desempeña la regurgitación mitral estaría determinada por las siguientes afirmaciones:

La presencia de una insuficiencia mitral previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio podría haber supuesto una carga adicional a un ventrículo izquierdo, ya de por sí estresado por una enfermedad isquémica coronaria presente no detectada.

Asimismo, según la ley de Laplace, la regurgitación mitral al originar un remodelado ventricular y una dilatación del ventrículo izquierdo incrementa el estrés parietal y de manera secundaria el consumo de oxígeno, al aumentar el radio del ventrículo izquierdo sin un aumento compensatorio del espesor parietal.

De hecho, la presencia de regurgitación mitral se acompañan de una respuesta neurohormonal^(245,273-289,293), que origina proceso fibrótico progresivo, y de reconstrucción vascular. Se originan cambios asociados en

Discusión

la función plaquetaria, y un defecto cualitativo de la composición multimérica del factor de von Willebrand⁽²⁸³⁾.

La presencia de regurgitación mitral podría haber tenido una influencia primordial en el cálculo real de la función del ventrículo izquierdo, en términos de fracción de eyección, sobrevalorando y encubriendo el verdadero daño miocárdico subyacente. La regurgitación mitral altera la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Origina una disminución de la reserva contráctil, mediante el aumento de los gradientes de strain transmural durante la sístole y por la alteración del llenado diastólico.

Esto implica una disminución significativa de la función del ventrículo izquierdo ^(275,285,286,289,290,291,292) que pasa inadvertida hasta la aparición de síntomas en un estadio tardío. La ecocardiografía de estrés es una técnica útil para identificar a un subgrupo de pacientes con regurgitación mitral de alto riesgo con disfunción sistólica latente del ventrículo izquierdo. La cuantificación del grado de regurgitación mitral es un predictor poderoso para el pronóstico clínico en los pacientes asintomáticos. Las pruebas de esfuerzo ^(264,265) juegan un papel fundamental para evaluar el pronóstico y la clase funcional subjetiva.

La regurgitación mitral provoca una sobrecarga de volumen en el ventrículo izquierdo ^(275,285,286,289,290,291,292) que secundariamente deteriora la función diastólica del ventrículo izquierdo y derecho, lo que se refleja en un alargamiento de la relajación y en una redistribución del llenado del ventrículo derecho en telediástole.

Es responsable así mismo, de la disfunción regional del ventrículo izquierdo, e incluso ocasiona una disfunción sistólica de la orejuela izquierda.

7.8. Papel pronóstico de la fibrilación auricular.

Con respecto al papel de la fibrilación auricular^(122,128,164,258,266,269,270,281,270,294,295,246), es un dato que probablemente podría haber alcanzado una significancia estadística si el grupo de estudio hubiera sido más amplio. Lo mismo ocurre con otra variable, como es la presencia de enfermedad multivaso. Se requiere la realización de estudios a mayor escala para la valoración de estas dos variables.

En resumen, siempre deberíamos observar cuidadosamente los hallazgos de un ecocardiograma rutinario, en especial si se trata de una regurgitación mitral en el contexto de una cardiopatía isquémica⁽⁴⁴⁾.

A la hora de realizar la estratificación de riesgo de los pacientes que han sufrido un primer episodio de infarto agudo de miocardio, se debería dar más importancia al hallazgo de una regurgitación mitral orgánica. Los resultados de nuestro trabajo nos obligan a recomendar una cuidadosa evaluación de la fracción de eyección en las exploraciones rutinarias de los pacientes que presentan una regurgitación mitral de grado significativo.

Estos pacientes deberían ser estudiados, probablemente, de manera más exhaustiva en términos de prevención de la muerte cardiaca súbita. Se debería llevar a cabo un estudio prospectivo sobre pacientes con enfermedad orgánica mitral degenerativa y regurgitación mitral asociada para evaluar con qué frecuencia desarrollan un infarto agudo de miocardio, y

Discusión

si la importancia de su presencia, per se, sería un predictor independiente significativo de mortalidad.

Si fuera de este modo, se debería hacer un seguimiento a estos pacientes más cuidadoso, y más agresivo, durante el episodio agudo, e incluso en el seguimiento a largo plazo.

8. Limitaciones

Nuestros hallazgos no son aplicables a aquellos pacientes con una historia antigua de cardiopatía isquémica, y que ya habían sufrido con anterioridad un infarto agudo de miocardio, y subsecuentemente podrían tener una regurgitación mitral de etiología isquémica asociada en el momento del enrolamiento en el estudio.

Solo hemos incluido en el estudio pacientes con una insuficiencia mitral orgánica de base, y sin antecedentes de cardiopatía isquémica conocida en el pasado, y que posteriormente han sufrido un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

Adicionalmente, hemos excluido aquellos tipos de pacientes que habían sufrido complicaciones mecánicas posteriormente al sufrimiento de un infarto agudo de miocardio, (como ruptura de los músculos papilares o ruptura del tabique interventricular), ya que de manera indudable este tipo de pacientes tienen un pronóstico muy diferente y de esa manera habrían artefactado los resultados y análisis de nuestro estudio.

La ausencia de una diferencia estadísticamente significativa al analizar el pronóstico de varios grados de regurgitación mitral puede ser debido al relativo pequeño número de pacientes enrolados.

Limitaciones

Si el grupo de estudio hubiera sido más amplio, es probable que algunas variables, tales como la presencia de enfermedad multivaso o la existencia de fibrilación auricular, hubieran alcanzado una significancia estadística.

No obstante, el hecho de que la presencia de regurgitación mitral pre-existente previa a un infarto agudo de miocardio es un marcador independiente, muestra su fuerza como un predictor pronóstico en este tipo de pacientes.

La validez e interpretación de los resultados depende de cómo son de comparables la población del estudio y la población global de los pacientes con un primer episodio de infarto agudo de miocardio. La ausencia de diferencias entre los grupos permite la generalización a un grupo poblacional más amplio. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Ambos grupos son comparables, y esto es importante para que sea posible extraerse conclusiones de la existencia de alguna diferencia entre ellos.

La presencia de regurgitación mitral pre-existente previa a un infarto agudo de miocardio, es un predictor independiente que traduce un peor pronóstico en estos pacientes en el periodo de seguimiento inmediato y a largo plazo. Esta observación es independiente de otros parámetros basales o de estrategias de reperfusión empleadas.

Los cambios en las dimensiones del ventrículo izquierdo, en particular los volúmenes telediastólicos después de haber sufrido un infarto agudo de

Limitaciones

miocardio, se han visto entre los pacientes con regurgitación mitral pre-existente.

Esto merece una especial atención, y se recomienda un minucioso seguimiento y control cuando estos hallazgos están presentes.

9. Conclusiones

9.1 Conclusiones generales

1.- El hallazgo de una insuficiencia mitral degenerativa no es infrecuente antes de un primer episodio de infarto agudo de miocardio. La regurgitación mitral, por si misma, desempeña un papel como mecanismo implicado en la dilatación del ventrículo izquierdo, y la misma regurgitación mitral dependería de la dilatación adicional del ventrículo izquierdo. Ocasiona una alteración en la hemodinámica ventricular, lo que provoca un aumento no compensado del estrés parietal del ventrículo izquierdo. Es un predictor independiente que traduce un peor pronóstico, y un aumento de la mortalidad en estos pacientes en el periodo de seguimiento inmediato y a largo plazo. Esta observación es independiente de otros parámetros basales o de estrategias de reperfusión empleadas.

2.- La insuficiencia mitral, previa a un primer episodio de infarto agudo de miocardio,- incluso la de grado ligero-, no solo no es un espectador inocente de la cardiopatía isquémica, sino que además es un marcador de mal pronóstico y mala evolución a corto y largo plazo en los pacientes que han sufrido un primer episodio de infarto agudo de miocardio. Los pacientes muestran un aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

Conclusiones

más acentuado que en los controles. Su presencia añade, independientemente de otros factores, un aumento de hasta 3.8 veces de la probabilidad de muerte.

3.- La presencia de regurgitación mitral de grado moderado a severo identifica a un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo potencial. De manera temprana, progresan frecuentemente a una situación clínica de insuficiencia cardiaca congestiva, debido a la disfunción irreversible del ventrículo izquierdo. Esta situación clínica que se origina secundariamente, se asocia a un riesgo elevado de muerte súbita cardiaca.

4.- La ausencia de una diferencia estadísticamente significativa al analizar el pronóstico de varios grados de regurgitación mitral puede ser debido al relativo pequeño número de pacientes enrolados. Si el grupo de estudio hubiera sido más amplio, es probable que algunas variables, tales como la presencia de enfermedad multivaso o la existencia de fibrilación auricular, hubieran alcanzado una significancia estadística.

5.- La extensión del tamaño del infarto, evaluado mediante el pico máximo enzimático de los valores de creatin fosfocinasa, fue similar en ambos grupos. Esto refleja que las diferencias existentes en los volúmenes telediastólicos del ventrículo izquierdo están estrechamente relacionadas con la ausencia, o la presencia de una regurgitación mitral pre-existente.

Conclusiones

6.- Los resultados de este estudio demuestran que el peor pronóstico de los pacientes con una regurgitación mitral pre-existente previa a un infarto agudo de miocardio, no se debe a un tamaño más grande del área del infarto agudo de miocardio, o a una peor función basal del ventrículo izquierdo.

7.- No existieron diferencias significativas, con respecto a la función sistólica del ventrículo izquierdo, entre los pacientes con presencia o ausencia de regurgitación mitral pre-existente. No hubo tampoco diferencias significativas visibles en la fracción de eyección post- infarto agudo de miocardio en los diferentes grupos. Ya que, entre los participantes de este estudio no han existido diferencias significativas objetivadas en la fracción de eyección, el hecho de que hubiera más pacientes con peor clase funcional NYHA III-IV en el grupo de pacientes con regurgitación mitral pre-existente previa al infarto agudo de miocardio, podría de hecho ser un reflejo de una peor e indetectada función del ventrículo izquierdo subyacente en aquellos pacientes con regurgitación mitral pre-existente.

8. En definitiva, a la hora de enfocar el tratamiento de un paciente que ha sufrido un primer episodio de infarto agudo de miocardio, el conocimiento en su historia clínica de la existencia previa de una regurgitación mitral de etiología orgánica, incluso la de grado ligero, debería ser considerado como un parámetro de mal pronóstico y un marcador de riesgo con significancia estadística.

Conclusiones

Identifica a un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo potencial. Este tipo de pacientes requerirían una evaluación y tratamiento más preciso y dirigido.

La identificación de este subgrupo de pacientes permitiría una optimización de los recursos sanitarios al ser posible realizar una estratificación pronóstica y terapéutica dirigida.

Anexo Definiciones

Hipercolesterolemia ^(173,174)

Según las indicaciones de la NCEP consideramos el diagnóstico de hipercolesterolemia de acuerdo a los siguientes niveles de colesterol en plasma:

- < 200 mg/dl: Óptimo
- 200-239 mg/dl: Limítrofe
- >240 mg/dl: Alto

Hipertensión arterial ⁽¹⁷⁵⁾

Para el diagnóstico de hipertensión consideramos la elevación mantenida de las cifras tensionales por encima de los valores considerados normales según el JNC 7: 140/90 mm Hg.

J.N.C. 7:

	PAS	PAD
ÓPTIMA	<120	<80
PREHIPERTENSIÓN	120-139	80-89
HIPERTENSIÓN:		
+ ESTADIO 1	140-159	90-99
+ ESTADIO 2	≥160	≥100

Enfermedad renal crónica ⁽¹⁷⁶⁾

La insuficiencia renal crónica la definimos como la pérdida progresiva de la función renal secundaria al daño del parénquima renal, generalmente irreversible, que condiciona una disminución de la tasa de filtración glomerular que se traduce en un conjunto de síntomas y signos denominado uremia y que en su fase terminal requiere tratamiento de sustitución renal mediante diálisis o trasplante renal.

EPOC ^(177,178)

El diagnóstico de EPOC lo basamos en la obstrucción crónica y persistente al flujo aéreo. Puede aparecer en forma de dos trastornos diferentes: el enfisema y la bronquitis crónica.

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* ha categorizado los estadios de la EPOC en:

- **0:** Espirometría normal, síntomas crónicos como tos y expectoración.
- **I:** Leve ($FEV1/FVC < 70\%$; $FEV1 < 80\%$ predicho, con o sin síntomas crónicos).
- **II:** Moderada ($FEV1/FVC < 70\%$; $50\% < FEV1 < 80\%$ predicho, con o sin síntomas crónicos como tos, expectoración, disnea).
- **III:** Severa ($FEV1/FVC < 70\%$; $30\% < FEV1 < 50\%$ predicho, con o sin síntomas crónicos).

Definiciones

- **IV:** Muy severa (FEV1/FVC < 70%; FEV1 < 30% predicho o FEV1 < 50% predicho más insuficiencia crónica (PaO₂ < 60 mm Hg).

Enfermedad vascular periférica ^(179,180,181)

Se caracteriza por un desorden de la circulación que incluye enfermedad en cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón, y las enfermedades de los vasos linfáticos. De las muchas enfermedades que pueden afectar a la vasculatura periférica, la aterosclerosis es la más común. Una de las presentaciones más comunes es la claudicación de miembros inferiores. Los síntomas de la claudicación intermitente son generalmente estables por un período de 5 años, aunque son progresivos en 20% a 30% de los pacientes, llevando a una reducción del calibre arterial. Otros territorios frecuentemente afectados son las arterias carótidas, y renales.

Ictus ^(182,183)

Consideramos el ictus como un trastorno cerebral de origen vascular que se produce por la obstrucción o rotura de un vaso sanguíneo y que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo distinguiéndose:

- **Infarto cerebral:** Oclusión arterial por trombosis de una arteria cerebral, u oclusión por desprendimiento de un coágulo de sangre desde el corazón (embolia cerebral).
- **Hemorragia cerebral:** Rotura de una vena o arteria.

En ambos casos, el resultado es una lesión que puede ser permanente (infarto cerebral) y dejar secuelas en ocasiones irreversibles.

Diabetes mellitus ⁽¹⁸⁴⁾

Según la ADA su definición incluye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o ambos. Se calcula una prevalencia estimada en la población adulta del 8,4 %.

Situación funcional basal para la disnea. - Clase NYHA ⁽¹⁸⁵⁾

Para la gradación de la severidad de la situación funcional basal para la disnea, según la *New York Heart Association*, valoramos la actividad física del paciente, definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que realizada durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea:

Clase funcional I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

Clase funcional II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.

Definiciones

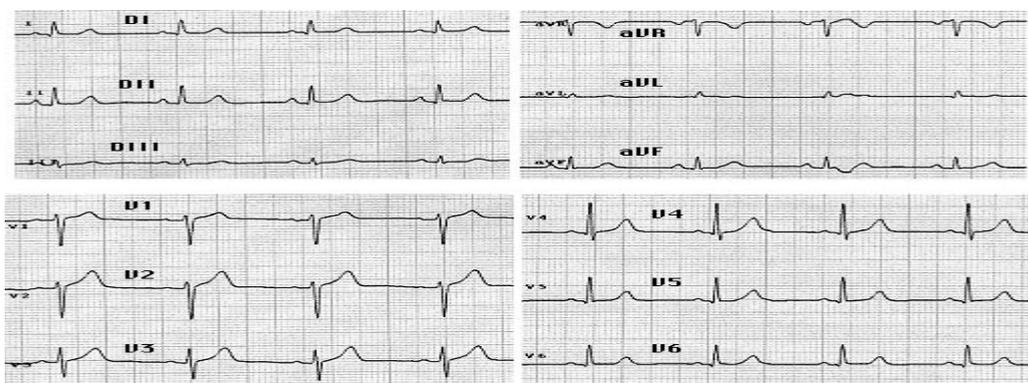
Clase funcional IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

Ritmo cardiaco ^(186,187,188)

Ritmo sinusal

El ritmo sinusal se definió por la presencia de un ritmo regular a una frecuencia 60-100 latidos/minuto, con una relación aurícula/ ventrículo 1:1., y presencia de ondas "p" con deflexión positiva en cara inferior, y negativas en aVR.

En los pacientes en ritmo sinusal se grabaron tres ciclos y el resultado final fue el promedio de los tres.



Ritmo sinusal normal a 70 x'

Fibrilación auricular ⁽²⁵⁰⁾

La fibrilación auricular se definió como la identificación en el electrocardiograma de ondas "f" de amplitud y duración variables, a una frecuencia auricular que oscila entre 450 y 600 por minuto, la respuesta

Definiciones

ventricular se caracteriza por complejos “QRS” irregulares. En los pacientes en fibrilación auricular el promedio de la frecuencia cardiaca se realizó con cinco ciclos.

Anexo Tablas

Tabla 1: Indicaciones para la realización del estudio ecocardiográfico previo a un primer episodio de infarto agudo de miocardio.

	Grupo 1	Grupo 2
Hipertensión	13	8
Dolor torácico	12	10
Arritmia cardiaca	4	2
Alteración EKG	4	2
Soplo cardiaco	3	2
Otros	6	2

Anexo Tablas

Tabla 2: Características demográficas y clínicas.

	Total pacientes	Grupo 1 (n=42)	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (n=26)	Grupo 2 (%)	P
Edad, años ^a		76.8+/- 9.3		74.4+/- 13.2		0.8
<u>Sexo</u>						
Varón	38	25	59.2%	13	50%	0.3
Mujer	30	17	41.8%	13	50%	
Hipertensión	54	35	83.3%	19	73.1%	0.1
Hipercolesterolemia	32	22	52.4%	10	38.5%	0.2
Tabaco	12	5	11.9%	7	26.9%	0.4
Enfermedad renal crónica	17	8	19%	9	34.6%	0.8
EPOC	18	10	23.8%	8	30.8%	0.7
Enfermedad vascular periférica	1	1	2.4%	0		0.4
Ictus	6	3	7.1%	3	11.5%	0.4
Diabetes mellitus	52	38	90.5%	14	73%	0.1
<u>Clase NYHA</u>	0					
NYHA clase I-II pre- IAM	46	28	66.7%	18	70.2%	
NYHA clase III-IV pre- IAM	22	14	33.3%	8	30.8%	0.8
<u>Ritmo cardiaco</u>	0					
Ritmo sinusal	59	33	78.6%	26	100%	
Fibrilación auricular previa a IAM	9	9	21.4%	0		0.01

^a Desviación estándar +/- media.

Anexo Tablas

Tabla 3: Variables relacionadas con el infarto agudo de miocardio.

	Total Pacientes	Grupo 1 (n=42)	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (n=26)	Grupo 2 (%)	P
<u>Variables IAM</u>						
IAM anterior	32	19	45.2%	13	50%	0.2
IAM inferior / lateral	36	23	54.8%	13	50%	0.2
Pico CPK	389	368+/-156		410+/-172		0.2
Trombolisis	24	13	31%	11	42.3%	0.1
PTCA primaria	23	15	35.7%	8	30.8%	0.3
No - revascularización aguda	21	14	33.3%	7	26.9%	0.8
EAC 1 vaso	19	9	34.6%	10	45.5%	
EAC 2 vasos	13	7	26.9%	6	27.3%	
EAC 3 vasos	16	10	38.5%	6	27.3%	0.1
<u>NYHA Post-IAM</u>						
NYHA clase III-IV post-IAM	48	29	69%	19	73%	0.1
Empeoramiento clase NYHA	43	25	59.5%	18	69.2%	0.3
<u>Ritmo cardiaco Post-IAM</u>						
Ritmo sinusal	40	23	55.8%	17	65.4%	0.1
Fibrilación auricular post IAM	28	19	45.2%	9	34.6%	0.1
<u>Tto. Médico post-IAM</u>						
IECA	26	15	57.7%	11	42.3%	0.1
Betabloqueantes	25	13	31%	12	46.2%	0.1
Nitratos	29	17	40.5%	12	46.2%	0.3
Diuréticos	30	20	47.6%	10	38.5%	0.1
Calcio antagonistas	21	13	31%	8	31%	0.7

^a Desviación estándar +/- media.

Anexo Tablas

Tabla 4: Características ecocardiográficas (1).

Diámetros VI, mm	Media	Grupo 1 (n=42)	Grupo 2 (n=26)	P
Diámetros VI, mm				
DTDVI pre-IAM	43.7	44.2+/-7.1	43.2+/-4.5	0.5
DTDVI post-IAM	51.5	54.9+/-4.7	48.1+/-5.6	<0.001
DTDVI a largo plazo	53.6	58+/-5.1	49.2+/-6	<0.001
DTSVI pre-IAM	27.1	28.8+/-8.6	25.4+/-5.3	0.3
DTSVI post-IAM	32.7	33.3+/-6.6	32.2+/-7.3	0.7
DTSVI a largo plazo	34.1	34+/-5.4	34+/-6.3	0.7
Diámetros de la aurícula izquierda, mm				
pre-IAM	39.2	39.9+/-6	38.6+/-4.5	0.6
post-IAM	42.5	43+/-10	42.04+/-6.8	0.5
a largo plazo	43.3	43+/-11	43+/-7	0.5
FEVI				
pre-IAM	60.05	59.5+/-4	60.6+/-5.4	0.6
post-IAM	44.7	46.1+/-12	43.3+/-4.5	0.2
a largo plazo	43.5	45+/-10	43.1+/-12	0.2
PSAP, mm Hg.				
pre-IAM	37.8	41.5+/-16	34.2+/-11	0.2
post-IAM	41.3	47+/-11	35.7+/-12	0.1
a largo plazo	41.8	47+/-12	35+/-13	0.2
Regurgitación mitral				
pre-IAM	21	42 (100%)	0	
post-IAM	34	42 (100%)	26 (100%)	
Regurgitación mitral grado I pre IAM	12	24 (57.1%)/	0	
Regurgitación mitral grado I post-IAM	20	22 (52.3%)	18 (69.2%)	

Tabla 5: Características ecocardiográficas (2).

Regurgitación mitral grado II/III pre -IAM	9	18 (42.8%)	0	
Regurgitación mitral grado II/III post-IAM	11	15 (35.7%)	7 (26.9%)	
Regurgitación mitral grado IV pre -IAM	0	0	0	
Regurgitación mitral grado IV post-IAM	3	5 (11.9%)	1(3.8%)	
Área jet regurgitante máxima/área aurícula izquierda pre/ post-IAM (%)		16+/- 7/27+/-9	0/18+/-6	
Empeoramiento Regurgitación mitral a largo plazo ^a	1	9 (21.4%)	11 (42.3%)	0.5
> 1 empeoramiento grado regurgitación mitral		5 (11.4%)	5 (19.2%)	0.8

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica arteria pulmonar.

Tabla 6. Eventos clínicos

	Total pacientes	Grupo 1 (n=42)	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (n=26)	Grupo 2 (%)	Log-Rank	P
15 días Seguimiento – Fase 2	-						
Muerte cardiovascular	6	6	14.3%	0		4	0.05
Muerte súbita	0	0		0			
Shock cardiogénico	0	0		0			
IAM	0	0		0			
Insuficiencia cardiaca	0	0		0			
Cirugía cardiaca	0	0		0			
Muerte no cardiovascular	0	0		0			
<u>Seguimiento a largo plazo – Fase 3</u>	-						
Insuficiencia cardiaca	14	9	21.4%	5	19.2%	1.99	0.2
IAM	5	3	7.1%	2	7.7%	0.01	0.9
Cirugía cardiaca	1	0		1	3.8%	1.4	0.2
Muerte cardiovascular	20	17	40.5%	3	11.5%	5.8	0.02
Muerte súbita	14	12	70.6%	2	66.7%	1.3	0.3
Shock cardiogénico	6	5	29.4%	1	33.3%	1.4	0.2
Muerte no cardiovascular	0	0		0			

Anexo Tablas

Tabla 7. Resultados obtenidos del análisis multivariante

	RR	95% CI	P
Presencia de regurgitación mitral pre-IAM	3.8	1.1-13.1	0.04
Edad	1.1	0.9-1.1	0.08
Diabetes mellitus	0.9	0.3-2.5	0.9
Fibrilación auricular pre-IAM	0.8	0.2-3.1	0.8
FEVI pre-IAM	0.7	0.9-1.1	0.7
Número de vasos coronarios con estenosis significativa	0.9	0.7-1.5	0.9

Bibliografía

1. Fann JI, Ingels NB Jr, Miller DC. "Pathophysiology of mitral valve disease." In LH Conh (Editor) (Edmunds LH Jr.). Cardiac Surgery in the Adult. New York: Mc Graw-Hill, 2008. Pp 973-1012.
2. Bailas N. "Functional mitral insufficiency in acute myocardial ischemia." Am J Cardiol. 1965. Dec: 16(6):807-12.
3. Morganroth J, Chen CC, David D, Naito M, Mardelli TJ. "Echocardiographic detection of coronary artery disease. Detection of effects of ischemia on regional myocardial wall motion and visualization of left main coronary artery disease." Am J Cardiol. 1980. Dec 18: 46(7):1178-87. Review.
4. Pantely GA, Bristow JD. "Ischemic cardiomyopathy." Prog Cardiovasc Dis. 1984. Sep-Oct: 27(2):95-114. Review.
5. Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. "Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction." Heart. 2009. Mar 9.
6. Inami S, Matsuda R, Toyoda S, Hata Y, Taguchi I, Abe S. "Risk of heart failure due to a combination of mild mitral regurgitation and impaired distensibility of the left ventricle in patients with old myocardial infarction." Clin Cardiol. 2008. Dec: 31(12):567-71.
7. Bizzarri F, Mattia C, Ricci M, Coluzzi F, Petrozza V, Frati G, Pugliese G, Muzzi L. "Cardiogenic shock as a complication of acute mitral valve regurgitation following posteromedial papillary muscle infarction in the absence of coronary artery disease." J Cardiothorac Surg. 2008. Nov 4: 3:61.
8. Magne J, Sénéchal M, Dumesnil JG, Pibarot P. "Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease." Cardiology. 2009. 112(4):244-59.
9. Bjerre M, Jensen H, Andersen JD, Ringgaard S, Smerup M, Wierup P, Hasenkam JM, Nielsen SL. "Chronic ischemic mitral

Bibliografía

regurgitation induced in pigs by catheter-based coronary artery occlusion." J Heart Valve Dis. 2008. May: 17(3):283-9.

10. Cuenca-Castillo JJ. "Chronic ischemic mitral regurgitation: more treatment could mean better treatment" J Rev Esp Cardiol. 2007 Nov: 60(11):1122-6.
11. Beerl R, R, Yosefy C, Guerrero JL, Abedat S, Handschumacher MD, Stroud RE, Sullivan S, Chaput M, Gilon D, Vlahakes GJ, Spinale FG, Hajjar RJ, Levine RA. "Early repair of moderate ischemic mitral regurgitation reverses left ventricular remodeling: a functional and molecular study." Circulation. 2007. Sep 11: 116(11 Suppl):I288-93.
12. Raja SG, Berg GA. "Moderate ischemic mitral regurgitation: to treat or not to treat?" J Card Surg. 2007. Jul-Aug: 22(4):362-9.
13. Okura H, Takada Y, Kubo T, Asawa K, Taguchi H, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. "Functional mitral regurgitation predicts prognosis independent of left ventricular systolic and diastolic indices in patients with ischemic heart disease." J Am Soc Echocardiogr. 2008 Apr: 21(4):355-60. Epub 2007 Jul 20.
14. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. "Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification." Eur J Echocardiogr. 2008 Mar: 9(2):207-21. Review.
15. Lorusso R, De Bonis M, De Cicco G, Maisano F, Fucci C, Alfieri O. "Mitral insufficiency and its different aetiologies: old and new insights for appropriate surgical indications and treatment." J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007. Feb:8(2):108-13.
16. Paparella D, Malvindi PG, Romito R, Fiore G, Tupputi Schinosa Lde L. "Ischemic mitral regurgitation: pathophysiology, diagnosis and surgical treatment." Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006. Nov: 4(6):827-38.
17. Aronson D, Goldsher N, Zukermann R, Kapeliovich M, Lessick J, Mutlak D, Dabbah S, Markiewicz W, Beyar R, Hammerman H, Reisner S, Agmon Y. "Ischemic mitral regurgitation and risk of heart failure after myocardial infarction." Arch Intern Med. 2006. Nov 27:166(21):2362-8.

Bibliografía

18. Filsoufi F, Rahmanian PB, Anyanwu A, Adams DH. "Physiologic basis for the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation." Am Heart Hosp J. 2006. Fall: 4(4):261-8.
19. Nixdorff U, Klinghammer L, Wüstefeld G, Mohr-Kahaly S, von Bardeleben RS. "Chronic development of ischaemic mitral regurgitation during post-infarction remodelling." Cardiology. 2007. 107(4):239-47.
20. Donal E, Levy F, Tribouilloy C. "Chronic ischemic mitral regurgitation." J Heart Valve Dis. 2006. Mar: 15(2):149-57.
21. Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TE. "Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink?" Ann Thorac Surg. 2006. Mar: 81(3):1153-61.
22. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. "Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review." Am J Med. 2006. Feb: 119(2):103-12.
23. Perez de Isla L, Zamorano J, Martinez Quesada M, Corros C, Ortiz P, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele AL, Fernández-Ortiz A, Macaya C. "Prognostic significance of ischemic mitral regurgitation after non-Q-wave acute myocardial infarction." J Heart Valve Dis. 2005. Nov: 14(6):742-8.
24. Terai H, Tao K, Sakata R. "Surgical treatment for ischemic mitral regurgitation: strategy for a tethered valve." Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2005. Oct: 11(5):288-92.
25. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Wada N, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. "Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial infarction: a real-time 3-dimensional echocardiographic study." Circulation. 2005. Aug 30: 112(9 Suppl):I458-62.
26. Kaji S, Nasu M, Yamamuro A, Tanabe K, Nagai K, Tani T, Tamita K, Shiratori K, Kinoshita M, Senda M, Okada Y, Morioka S. "Annular geometry in patients with chronic ischemic mitral

Bibliografía

regurgitation: three-dimensional magnetic resonance imaging study." Circulation. 2005. Aug 30: 112(9 Suppl):1409-14.

27. Joudinaud TM, Kegel CL, Gabster AA, Sanz ML, MacDonald A, Propp D, Callaghan E, Weber PA, Hvass U, Duran CM. "An experimental method for the percutaneous induction of a posterolateral infarct and functional ischemic mitral regurgitation." J Heart Valve Dis. 2005. Jul: 14(4):460-6.
28. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Akasaka T, Yoshida K. "Geometric deformity of the mitral annulus in patients with ischemic mitral regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiographic study." J Heart Valve Dis. 2005. Jul: 14(4):447-52.
29. Levine RA, Schwammenthal E. "Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts." Circulation. 2005. Aug 2: 112(5):745-58.
30. Giga V, Ostojic M, Vujisic-Tesic B, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, Beleslin B, Petrovic M, Nedeljkovic M, Nedeljkovic I, Milic N. "Exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with prior myocardial infarction and left ventricular dysfunction: relation to mitral deformation and left ventricular function and shape." Eur Heart J. 2005. Sep: 26(18):1860-5.
31. Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, Vlahakes GJ, Akins CW, Hilgenberg AD, Madsen JC, MacGillivray TE, Picard MH, Torchiana DF. "Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation." Ann Thorac Surg. 2005. Aug: 80(2):570-7.
32. Lancellotti P, Gérard PL, Piérard LA. "Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation." Eur Heart J. 2005. Aug: 26(15):1528-32.
33. Al-Radi OO, Austin PC, Tu JV, David TE, Yau TM. "Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation." Ann Thorac Surg. 2005. Apr: 79(4):1260-7.
34. Filsoufi F, Salzberg SP, Adams DH. "Current management of ischemic mitral regurgitation." Mt Sinai J Med. 2005. Mar: 72(2):105-15.

Bibliografía

35. Salukhe TV, Henein MY, Sutton R. "Ischemic mitral regurgitation and its related risk after myocardial infarction." Circulation. 2005. Jan 25: 111(3):254-6.
36. Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. "Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction." J Am Coll Cardiol. 2005. Jan 18: 45(2):260-7.
37. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT, Karlsson M, Ingels NB Jr, Miller DC. "Increases in mitral leaflet radii of curvature with chronic ischemic mitral regurgitation." J Heart Valve Dis. 2004. Sep: 13(5):772-8.
38. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, Levine RA. "Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target." Circulation. 2004. Sep 14: 110(11 Suppl 1):II85-90.
39. Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT, Ingels NB Jr, Miller DC. "Alterations in left ventricular torsion and diastolic recoil after myocardial infarction with and without chronic ischemic mitral regurgitation." Circulation. 2004. Sep 14: 110(11 Suppl 1):II109-14.
40. Talwalkar NG, Earle NR, Earle EA, Lawrie GM. "Mitral valve repair in patients with low left ventricular ejection fractions: early and late results." Chest. 2004. Sep: 126(3):709-15.
41. Biernat J, Gołba KS, Deja MA, Widenka K, Rogóz J, Smolka G, Olszówka P, Winnicka H, Rudnicki M, Jasiński M, Bachowski R, Woś S. "Ischemic mitral regurgitation--when is surgery indicated?" Kardiol Pol. 2004. Feb: 60 Suppl 1:I-15-7. Review.
42. Fundarò P, Moneta A, Vitali E. "Which is the best surgical strategy for "complete" treatment of ischemic cardiomyopathy?" J Thorac Cardiovasc Surg. 2004. Jul: 128(1):156-7; author reply 157.
43. Cirillo M, Amaducci A, Brunelli F, Dalla Tomba M, Parrella P, Tasca G, Troise G, Quaini E. "Determinants of postinfarction

Bibliografía

remodeling affect outcome and left ventricular geometry after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy." J Thorac Cardiovasc Surg. 2004. Jun: 127

44. Zmudka K, Zorkun C, Musiałek P, Podolec P, Sadowski J, Piwowarska W, Tracz W. "Incidence of ischemic mitral regurgitation in 1155 consecutive acute myocardial infarction patients treated with primary or facilitated angioplasty." Acta Cardiol. 2004. Apr: 59(2):243-4.
45. Carabello BA. "Ischemic mitral regurgitation and ventricular remodeling." J Am Coll Cardiol. 2004. Feb 4: 43(3):384-5.
46. Strobeck J, Di Donato M, Costanzo MR, Conte J, Boyce S. "Importance of shape and surgically reshaping the left ventricle in ischemic cardiomyopathy." Congest Heart Fail. 2004. Jan-Feb: 10(1):45-53.
47. Fundarò P, Pocar M, Moneta A, Donatelli F, Grossi A. "Posterior mitral valve restoration for ischemic regurgitation." Ann Thorac Surg. 2004. Feb: 77(2):729-30.
48. Levine RA, Hung J. "Ischemic mitral regurgitation, the dynamic lesion: clues to the cure." J Am Coll Cardiol. 2003. Dec 3: 42(11):1929-32.
49. Lancellotti P, Lebrun F, Piérard LA. "Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction." J Am Coll Cardiol. 2003. Dec 3: 42(11):1921-8.
50. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. "Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction." Circulation. 2003. Oct 7: 108(14):1713-7. Epub 2003 Sep 15.
51. Tibayan FA, Rodriguez F, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT, Langer F, Ingels NB Jr, Miller DC. "Geometric distortions of the

Bibliografía

mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation." Circulation. 2003. Sep 9: 108 Suppl 1:II116-21.

52. He S, Jimenez J, He Z, Yoganathan AP. "Mitral leaflet geometry perturbations with papillary muscle displacement and annular dilatation: an in-vitro study of ischemic mitral regurgitation." J Heart Valve Dis. 2003. May: 12(3):300-7.
53. Messika-Zeitoun D, Fung Yiu S, Grigioni F, Enriquez-Sarano M. "Role of echocardiography in the detection and prognosis of ischemic mitral regurgitation]. Rev Esp Cardiol. 2003. Jun: 56(6):529-34.
54. Messika-Zeitoun D, Yiu SF, Grigioni F, Enriquez-Sarano M. "Determinants and prognosis of ischemic mitral regurgitation]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2003. Apr: 52(2):86-90.
55. Gatti G, Cardu G, Pugliese P. "Mitral valve surgery for mitral regurgitation in patients with advanced dilated cardiomyopathy." Ital Heart J. 2003. Jan: 4(1):29-34.
56. Lung B. "Management of ischaemic mitral regurgitation." Heart. 2003. Apr: 89(4):459-64.
57. Kwan J, Shiota T, Agler DA, Popović ZB, Qin JX, Gillinov MA, Stewart WJ, Cosgrove DM, McCarthy PM, Thomas JD. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. "Real-time three-dimensional echocardiography study." Circulation. 2003. Mar 4: 107(8):1135-40.
58. Kumonohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Tei C. "Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003. Jan;125(1):135-43.
59. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Conti VR, Uretsky BF. "Mitral regurgitation following acute myocardial infarction." Coron Artery Dis. 2002. Sep:13(6):337-44.

Bibliografía

60. Hung J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Supple G, Sullivan S, Levine RA. "Reverse ventricular remodeling reduces ischemic mitral regurgitation: echo-guided device application in the beating heart." Circulation. 2002. Nov 12: 106(20):2594-600.
61. Seipelt RG, Schoendube FA, Vazquez-Jimenez JF, Doerge H, Voss M, Messmer BJ. "Combined mitral valve and coronary artery surgery: ischemic versus non-ischemic mitral valve disease." Eur J Cardiothorac Surg. 2001. Aug: 20(2):270-5.
62. 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. Apr 3: 103(13):1759-64.
63. Tanaka H, Narisawa T, Suzuki K, Ookura T, Kamio Y, Suzuki T. "Mitral regurgitation after myocardial infarction. Coronary artery bypass grafting and mitral valve replacement with chordae preservation." J Thorac Cardiovasc Surg. 2001. Feb: 49(2):128-31.
64. Mihajlović B, Petrović L, Nićin S, Radovanović N. "Possibilities of predicting results after surgical correction of ischemic mitral regurgitation on the basis of the degree of left ventricular dysfunction." Med Pregl. 1998. Nov-Dec: 51(11-12):489-95.
65. De Castro S, Yao J, Fedele F, Pandian NG. "Three-dimensional echocardiography in ischemic heart disease." Coron Artery Dis. 1998. 9(7):427-34.
66. Fleischmann KE, Lee RT, Come PC, Goldman L, Cook EF, Weissman MA, Johnson PA, Lee TH. "Impact of valvular regurgitation and ventricular dysfunction on long-term survival in patients with chest pain." Am J Cardiol. 1997. Nov 15: 80(10):1266-72.
67. Quick DW, Kunzelman KS, Kneebone JM, Cochran RP. "Collagen synthesis is upregulated in mitral valves subjected to altered stress." ASAIO J. 1997. May-Jun: 43(3):181-6.

Bibliografía

68. Madu EC, D'Cruz IA. "The vital role of papillary muscles in mitral and ventricular function: echocardiographic insights." Clin Cardiol. 1997. Feb: 20(2):93-8.
69. Czer LS, Maurer G, Bolger AF, DeRobertis M, Chaux A, Matloff JM. "Revascularization alone or combined with suture annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. Evaluation by color Doppler echocardiography." Tex Heart Inst J. 1996. 23(4):270-8.
70. Christenson JT, Simonet F, Bloch A, Maurice J, Velebit V, Schmuziger M. "Should a mild to moderate ischemic mitral valve regurgitation in patients with poor left ventricular function be repaired or not?" J Heart Valve Dis. 1995. Sep: 4(5):484-8; discussion 488-9.
71. Tenenbaum A, Leor J, Motro M, Hod H, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Boyko V, Vered Z. "Improved posterobasal segment function after thrombolysis is associated with decreased incidence of significant mitral regurgitation in a first inferior myocardial infarction." J Am Coll Cardiol. 1995. Jun: 25(7):1558-63.
72. Gorman RC, McCaughan JS, Ratcliffe MB, Gupta KB, Streicher JT, Ferrari VA, St John-Sutton MG, Bogen DK, Edmunds LH Jr. "Pathogenesis of acute ischemic mitral regurgitation in three dimensions." J Thorac Cardiovasc Surg. 1995. Apr: 109(4):684-93
73. Voci P, Bilotta F, Caretta Q, Mercanti C, Marino B. "Papillary muscle perfusion pattern. A hypothesis for ischemic papillary muscle dysfunction." Circulation. 1995. Mar 15: 91(6):1714-8.
74. Karim MA, Hailu A, Deligonul U. "Instantaneous resolution of ischemic mitral regurgitation and pulmonary hypertension by angioplasty." Int J Cardiol. 1994. Dec: 47(2):183-6.
75. Dallan LA, Oliveira SA, Atik F, Abreu Filho CA, Dias AR, Jatene FB, Fernandes PP, Jatene MB, Iglesias JC, Verginelli G, et al. "Ischemic mitral valve insufficiency. Incidence, diagnosis and surgical treatment]" Arq Bras Cardiol. 1994. May: 62(5):329-36.

Bibliografía

76. David TE. "Techniques and results of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation." J Card Surg. 1994. Mar: 9(2 Suppl):274-7.
77. Llaneras MR, Nance ML, Streicher JT, Lima JA, Savino JS, Bogen DK, Deac RF, Ratcliffe MB, Edmunds LH Jr. "Large animal model of ischemic mitral regurgitation." Ann Thorac Surg. 1994. Feb: 57(2):432-9.
78. Frater RW. "Ischemic mitral regurgitation." J Heart Valve Dis. 1993. Nov: 2(6):706.
79. Rankin JS. "Improving surgical strategies for ischemic mitral regurgitation." J Heart Valve Dis. 1993. Sep: 2(5):533-5.
80. Llaneras MR, Nance ML, Streicher JT, Linden PL, Downing SW, Lima JA, Deac R, Edmunds LH Jr. "Pathogenesis of ischemic mitral insufficiency." J Thorac Cardiovasc Surg. 1993. Mar: 105(3):439-42; discussion 442-3.
81. Agozzino L, Falco A, de Vivo F, de Vincentiis C, de Luca L, Esposito S, Cotrufo M. "Surgical pathology of the mitral valve: gross and histological study of 1288 surgically excised valves." Int J Cardiol. 1992. Oct: 37(1):79-89.
82. Tchong JE, Jackman JD Jr, Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS, Califf RM, Stack RS. "Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction." Ann Intern Med. 1992. Jul : 117(1):18-24.
83. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Stein PD, Goldstein S. "Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia." J Am Coll Cardiol. 1992. Apr: 19(5):1101-5.
84. Cacciapuoti F, D'Avino M, Lama D, Sepe J, Varricchio M. "Hemodynamic changes in left ventricular function during acute coronary insufficiency: a Doppler echocardiographic study." Echocardiography. 1991. May: 8(3):345-52.

Bibliografía

85. Rankin JS, Livesey SA, Smith LR, Sheikh KH, Van Trigt P, de Bruijn NP, Califf RM, Glower DD, Kisslo JA, Wolfe WG, et al. "Trends in the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: effects of mitral valve repair on hospital mortality." Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1989. Oct: 1(2):149-63.
86. Schreiber TL, Fisher J, Mangla A, Miller D. "Severe "silent" mitral regurgitation. A potentially reversible cause of refractory heart failure." Chest. 1989. Aug: 96(2):242-6.
87. Rankin JS, Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier L, Reves JG, Pryor DB, Wechsler AS. "Ischemic mitral regurgitation." Circulation. 1989. Jun: 79(6 Pt 2):1116-21.
88. Peterson KL. "Timing of surgical intervention in chronic mitral regurgitation." Herz. 1986. Apr: 11(2):63-73.
89. Connolly MW, Gelbfish JS, Jacobowitz IJ, Rose DM, Mendelsohn A, Cappabianca PM, Acinapura AJ, Cunningham JN Jr. "Surgical results for mitral regurgitation from coronary artery disease." J Thorac Cardiovasc Surg. 1986. Mar: 91(3):379-88.
90. Buonanno C, Moretti L, Nidasio GP, Menegatti G, Vassanelli C, Zardini P. "The ischemic mitral valve. Pathology, clinical aspects and prognosis]" G Ital Cardiol. 1985. Aug: 15(8):797-803.
91. Mestres CA, Igual A, Murtra M. "Mitral insufficiency of ischemic origin. Surgical experience]" Rev Esp Cardiol. 1984. May-Jun: 37(3):201-3.
92. Becker AE, Anderson RH. "Mitral insufficiency complicating acute myocardial infarction." Eur J Cardiol. 1975. Jan: 2(3):351-9.
93. Miller RR, DeMaria AN, Amsterdam EA, Mailander MM, Zelis R, Lurie AJ, Mason DT. "Improvement of reduced left ventricular diastolic compliance in ischemic heart disease after successful coronary artery bypass surgery." Am J Cardiol. 1975. Jan: 35(1):11-6.

Bibliografía

94. Yatteau RF, Peter RH, Behar VS, Bartel AG, Rosati RA, Kong Y. "Ischemic cardiomyopathy: the myopathy of coronary artery disease. Natural history and results of medical versus surgical treatment." Am J Cardiol. 1974. Oct 3: 34(5):520-5.
95. Baldrighi G, Grugni A, Actis Dato A, Viganò M, Forzani GF, Passoni F, Campiglio P, Turcato L, Baldrighi V. "Papillary muscle dysfunction syndrome in chronic ischemic heart disease. Coronarographic study]. Minerva Med. 1972. Oct 24: 63(75):4099-111.
96. Miller GE Jr, Kerth WJ, Gerbode F. "Experimental papillary muscle infarction." J Thorac Cardiovasc Surg. 1968. Nov: 56(5):611-6.
97. DePasquale NP, Burch GE. "The necropsy incidence of gross scars or acute infarction of the papillary muscles of the left ventricle." Am J Cardiol. 1966. Feb: 17(2):169-70.
98. Lim P, Shiels P. "Determining prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. Rescue angioplasty after failed thrombolysis may put patients at risk." BMJ. 1998 Mar 14:316(7134):865-6.
99. Beller GA. "Determining prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era." BMJ. 1997. Sep 27: 315(7111):761-2.
100. Tribouilloy C, Szymanski C. "Chronic organic mitral insufficiency." Rev Prat. 2009. Feb 20: 59(2):182-6.
101. Vaskelyte J, Ereminiene E, Benetis R, Zaliunas R, Sirvinskas E. "Ischemic mitral valve repair: correlations between the mechanisms of mitral regurgitation and left ventricular function prior to and following surgery." Scand Cardiovasc J. 2005. Jul:39(3):182-8.
102. Jaume Marrugat; Roberto Elosua; Helena Martí. "Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005." Rev Esp Cardiol. 2002. 55:337-46.

Bibliografía

- 103.** Medrano Alberto MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau. "Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura]. Rev Esp Salud Publica. 2006. Jan-Feb: 80(1):5-15.
- 104.** Enriquez-Sarano ML., Frye RL. "Mitral Valve Diseases". In Willerson JT., Wellens HJJ, Cohn JN, Holmes DR Jr (Editors) Cardiovascular Medicine, Third Edition. London: Springer. 2007. Section III Pp 397-430.
- 105.** Magne J, Sénéchal M, Dumesnil JG, Pibarot P. "Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease." Cardiology. 2009. 112(4):244-59.
- 106.** Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, Honeycutt E, Williams ML, Swaminathan M, Linblad L, Shaw LK, Glower DD, Smith PK. "Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation." Ann Thorac Surg. 2008. Sep: 86(3):735-44.
- 107.** Calafiore AM, Mazzei V, Iacò AL, Contini M, Bivona A, Gagliardi M, Bosco P, Gallina S, Di Mauro M. "Impact of ischemic mitral regurgitation on long-term outcome of patients with ejection fraction above 0.30 undergoing first isolated myocardial revascularization." Ann Thorac Surg. 2008.
- 108.** Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, Munfakh N, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Aubuchon KA, Al-Dadah AS, Damiano RJ Jr. "Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation." Ann Thorac Surg. 2008. May: 85(5):1537-42.
- 109.** Barzilai B, Davis VG, Stone PH, Jaffe AS. "Prognostic significance of mitral regurgitation in acute myocardial infarction. The MILIS Study Group." Am J Cardiol. 1990. May 15: 65(18):1169-75.

Bibliografía

- 110.** Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. "Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. Timi Study Group." Ann Intern Med. 1992. Jul 1; 117(1):10-7.
- 111.** Lehmann KG, Francis CK, Sheehan FH, Dodge HT. "Effect of thrombolysis on acute mitral regurgitation during evolving myocardial infarction. Experience from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial." J Am Coll Cardiol. 1993. Sep: 22(3):714-9.
- 112.** Tchong JE, Jackman JD Jr, Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS, Califf RM, Stack RS. "Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction." Ann Intern Med. 1992. Jul 1;117(1):18-24.
- 113.** Leor J, Feinberg MS, Vered Z, Hod H, Kaplinsky E, Goldbourt U, Truman S, Motro M. "Effect of thrombolytic therapy on the evolution of significant mitral regurgitation in patients with a first inferior myocardial infarction." J Am Coll Cardiol. 1993. Jun: 21(7):1661-6.
- 114.** Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Friemark D, Matezky S, Boyko V, Mandelzweig L, Vered Z, Behar S, Sagie A. "Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction." Am J Cardiol. 2000. Nov 1; 86(9):903-7.
- 115.** Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. "Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study." Eur Heart J. 2007. Jul: 28(14):1773-81.
- 116.** Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos JF, Allison TG, Scott C, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. "Cardiopulmonary exercise testing determination of functional

Bibliografía

capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications." J Am Coll Cardiol. 2006. Jun 20: 47(12):2521-7.

- 117.** Detaint D, Messika-Zeitoun D, Chen HH, Rossi A, Avierinos JF, Scott C, Burnett JC Jr, Enriquez-Sarano M. "Association of B-type natriuretic peptide activation to left ventricular end-systolic remodeling in organic and functional mitral regurgitation." Am J Cardiol. 2006. Apr 1: 97(7):1029-34.
- 118.** Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, Enriquez-Sarano M. "B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome." Circulation. 2005. May 10: 111(18):2391-7.
- 119.** Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. "Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation." N Engl J Med. 2005. Mar 3: 352(9):875-83.
- 120.** Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. "Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation." Circulation. 2005 Jan 25:111(3):295-301.
- 121.** Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. "Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction." J Am Coll Cardiol. 2005 Jan 18: 45(2):260-7.
- 122.** Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, Gersh BJ, Sundt TM 3rd, Ballman KV, Scott CG, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. "Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm: incidence, outcome, and determinants." Circulation. 2004. Oct 19:110(16):2320-5.
- 123.** Tribouilloy CM, Avierinos JF, Rémadi JP, Enriquez-Sarano M. "Impact of echocardiography on indications for surgery in chronic mitral and aortic regurgitation." Clin Cardiol. 2004. Aug: 27(8):442-8.

Bibliografía

- 124.** Borer JS, Kupfer K. Mitral Regurgitation: Current Treatment Options and Their Selection. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2004 Dec;6(6):509-517.
- 125.** Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. "Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography." J Am Soc Echocardiogr. 2003. Jul;16(7):777-802.
- 126.** Messika-Zeitoun D, Fung Yiu S, Grigioni F, Enriquez-Sarano M. "[Role of echocardiography in the detection and prognosis of ischemic mitral regurgitation]" Rev Esp Cardiol. 2003. Jun: 56(6):529-34.
- 127.** Quéré JP, Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M. "Vena contracta width measurement: theoretic basis and usefulness in the assessment of valvular regurgitation severity." Curr Cardiol Rep. 2003. Mar: 5(2):110-5.
- 128.** Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. "Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome." J Am Coll Cardiol. 2002. Jul 3: 40(1):84-92.
- 129.** Enriquez-Sarano M, Nkomo V, Mohty D, Avierinos JF, Chaliki H. "Mitral regurgitation: predictors of outcome and natural history." Adv Cardiol. 2002. 39:133-43.
- 130.** Enriquez-Sarano M. "Timing of mitral valve surgery." Heart. 2002. Jan:87(1):79-85.
- 131.** Onorati F, Santarpino G, Marturano D, Rubino AS, Pasceri E, Zinzi S, Mascaro G, Cristodoro L, Renzulli A. "Successful surgical treatment of chronic ischemic mitral regurgitation achieves left

Bibliografía

ventricular reverse remodeling but does not affect right ventricular function." J Thorac Cardiovasc Surg. 2009. Aug: 138(2):341-51.

- 132.** Arai H. "What is the optimal surgical therapeutic target in functional ischemic mitral regurgitation: annulus, chord, ventricle, or papillary muscle?" Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009. Jun: 15(3):141-3.
- 133.** Mehra MR, Uber PA, Benitez RM. "Cardiomyopathy and the dilemma of geometric mitral regurgitation." Curr Opin Cardiol. 2009. Mar: 24(2):179-83.
- 134.** Chan KM, Amirak E, Zakkar M, Flather M, Pepper JR, Punjabi PP. "Ischemic mitral regurgitation: in search of the best treatment for a common condition." Prog Cardiovasc Dis. 2009. May-Jun: 51(6):460-71.
- 135.** Flynn M, Curtin R, Nowicki ER, Rajeswaran J, Flamm SD, Blackstone EH, Mihaljevic T. "Regional wall motion abnormalities and scarring in severe functional ischemic mitral regurgitation: A pilot cardiovascular magnetic resonance imaging study." J Thorac Cardiovasc Surg. 2009. May: 137(5):1063-70.e2. Epub 2009 Mar 17.
- 136.** Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. "Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction." Heart. 2009 Mar 9.
- 137.** Chan KM, Wage R, Symmonds K, Rahman-Haley S, Mohiaddin RH, Firmin DN, Pepper JR, Pennell DJ, Kilner PJ. "Towards comprehensive assessment of mitral regurgitation using cardiovascular magnetic resonance regurgitation." J Cardiovasc Magn Reson. 2008 Dec 22: 10(1):61.
- 138.** Martínez-Sellés M, García-Fernández MA, Larios E, Moreno M, Pinto A, García-Robles JA, Pérez-David E, Fernández-Avilés F. "Etiology and short-term prognosis of severe mitral regurgitation ." Int J Cardiovasc Imaging. 2009 Feb:25(2):121-6.
- 139.** D'Ancona G, Biondo D, Mamone G, Marrone G, Pirone F, Santise G, Sciacca S, Pilato M. "Ischemic mitral valve regurgitation

Bibliografía

in patients with depressed ventricular function: cardiac geometrical and myocardial perfusion evaluation with magnetic resonance imaging." Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Nov: 34(5):964-8.

- 140.** Libby, P. / Bonow, R.O. / Zipes, D.P. / Mann, D.L. / Braunwald, E. BRAUNWALD. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 8^a ed.. ELSEVIER 2009.
- 141.** Revuelta JM, Bernal JM. "Insuficiencia mitral isquémica funcional: un debate abierto." Rev Esp Cardiol. 2005: 58(4):327-32.
- 142.** Braunwald E. "Mitral regurgitation: physiologic, clinical and surgical considerations." N Engl J Med. 1969: Aug 21;281(8):425-33.
- 143.** Karl S. Dujardin, MD; Maurice Enriquez-Sarano, MD; Kent R. Bailey, PhD; Rick A. Nishimura, MD; James B. Seward, MD; ; A. Jamil Tajik, MD. Grading of Mitral Regurgitation by Quantitative Doppler Echocardiography. Calibration by Left Ventricular Angiography in Routine Clinical Practice. Circulation. 1997;96:3409-3415.
- 144.** Karl S. Dujardin, MD; Maurice Enriquez-Sarano, MD; Kent R. Bailey, PhD; Rick A. Nishimura, MD; James B. Seward, MD; ; A. Jamil Tajik, MD. "Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study." Circulation. 1997: 96:3409-3415
- 145.** Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. "Anatomy of the mitral valve." J Am Coll Cardiol. 1999 Oct: 34(4):1137-44.
- 146.** S Y Ho. Anatomy of the mitral valve. Heart 2002: 88: 5-10 (Supplement 4).
- 147.** Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A European experience. Curr Probl Cardiol. 2007 Nov;32(11):609-61.

Bibliografía

- 148.** Sankar V, Roy TN, Venugopal KN. "Angle correction for proximal isovelocity surface area method: is it spheric cap or lune?" J Am Soc Echocardiogr. 2006 Feb: 19(2):241
- 149.** Roberts BJ, Grayburn PA. "Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations." J Am Soc Echocardiogr. 2003 Sep: 16(9):1002-6.
- 150.** Uzun M, Yokusoglu M. "The PISA method simplified." Eur J Echocardiogr. 2007 Jan: 8(1):1-2; author reply 3. Epub 2006 Dec 11
- 151.** Shanewise JS. "PRO: Proximal isovelocity surface area should be routinely measured in evaluating mitral regurgitation." Anesth Analg. 2007 Oct: 105(4):947-8.
- 152.** Moya JL, Darriba-Pollán J, García-Lledó A, Taboada D, Catalán-Sanz P, Megías-Saez A, Guzmán-Martínez G, Campuzano-Ruiz R, Asín-Cardiel E. "Evaluation of mitral regurgitation severity using a simplified method based on proximal flow convergence]" Rev Esp Cardiol. 2006 Oct: 59(10):1019-25.
- 153.** Kim MJ, Song JK, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW Hong MK. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. Circulation. 2006 Dec 19;114(25):2815-22.
- 154.** Utsunomiya T, Ogawa T, Tang HA, Doshi R, Patel D, Quan M, Henry WL, Gardin JM. "Doppler color flow mapping of the proximal isovelocity surface area: a new method for measuring volume flow rate across a narrowed orifice." J Am Soc Echocardiogr. 1991 Jul-Aug: 4(4):338-48.
- 155.** Utsunomiya T, Ogawa T, Doshi R, Patel D, Quan M, Henry WL, Gardin JM. "Doppler color flow "proximal isovelocity surface area" method for estimating volume flow rate: effects of orifice shape and machine factors." J Am Coll Cardiol. 1991 Apr: 17(5):1103-11. Erratum in: J Am Coll Cardiol 1993 May: 21(6):1537.

Bibliografía

- 156.** Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP Jr. "Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes." Circulation. 1987 Jan: 75(1):175-83.
- 157.** Berger M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. "Pulsed and continuous wave Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal subjects." J Am Coll Cardiol. 1989 Jun: 13(7):1540-5.
- 158.** T. Skjaerpe, I. Hatle. "Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation." European Heart Journal. 1986 7(8):704-710.
- 159.** Tribouilloy C, Castier B, Vovan A, Boey S, Delforge J, Lecuyer D, Darras B, Lesbire JP. "Pulsed and continuous Doppler in qualitative and quantitative diagnosis of mitral insufficiency]." Arch Mal Coeur Vaiss. 1986 Apr: 79(4):473-81.
- 160.** Lengyel M, Tajik AJ, Seward B. "Clinical utility of continuous wave Doppler echocardiography: non-invasive determination of gradient, pressure and flow." Cor Vasa. 1986: 28(4):266-75.
- 161.** Veyrat C, Abitbol G, Bas S, Manin JP, Kalmanson D. "Quantitative assessment of valvular regurgitations using the pulsed Doppler technique. Approach to the regurgitant lesion." Ultrasound Med Biol. 1984 Mar-Apr: 10(2):201-13.
- 162.** Hoffmann A, Burckhardt D. "Evaluation of systolic murmurs by Doppler ultrasonography." Br Heart J. 1983 Oct: 50(4):337-42.
- 163.** Pu M, Prior DL, Fan X, Asher CR, Vasquez C, Griffin BP, Thomas JD. "Calculation of mitral regurgitant orifice area with use of a simplified proximal convergence method: initial clinical application." J Am Soc Echocardiogr. 2001 Mar: 14(3):180-5.
- 164.** Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, et al.; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation. 2004 Mar 30;109(12):1509

Bibliografía

- 165.** Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, Kline-Rogers EM, Smith DE, Eagle KA, Mehta RH. "The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes." Arch Intern Med. 2002 Jul 22; 162(14):1585-9.
- 166.** Killip T 3rd, Kimball JT. "Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients." Am J Cardiol. 1967 Oct; 20(4):457-64.
- 167.** DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, et al. "Predictive value of the Killip Classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction." Am J Cardiol 2001; 87: 1035-1038.
- 168.** Werns AW, Bates ER. "The enduring value of Killip classification." Am Heart J. 1999; 137: 213-5.
- 169.** Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB. "Prognostic importance of physical examination for heart failure in non ST-elevation acute coronary syndromes. The Enduring Value of Killip Classification." JAMA, 2003. 290:2174-2181.
- 170.** Madias JE. "Killip and Forrester Classifications. Should they be abandoned, kept, reevaluated, or modified?" CHEST. 117, 5. May 2000
- 171.** Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. "Recommendation for quantification of the ventricle by two-dimensional echocardiography." J Am Soc Echocardiogr. 1989; 2; 358-367.
- 172.** Amanullah AM, Bevegard S, Lindvall K, et al. "Assessment of left ventricular wall motion in angina pectoris by two-dimensional echocardiography and myocardial perfusion by technetium- 99m sestamibi tomography during adenosine-induced coronary vasodilatation and comparison with coronary angiography." Am J Cardiol. 1993; 72: 983-989.

Bibliografía

- 173.** Grundy SM; National Cholesterol Education Program (NCEP)-The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III. "Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines." *Am J Cardiol.* 2002 Oct 17;90(8A):11i-21i.
- 174.** Linton MF, Fazio S; National Cholesterol Education Program (NCEP)- the third Adult Treatment Panel (ATP III). "A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications." *Am J Cardiol.* 2003 Jul 3;92(1A).
- 175.** Phillips B. "The JNC 7 hypertension guidelines." *JAMA.* 2003 Sep 10; 290(10):1314; author reply 1314-5.
- 176.** Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention". *Circulation* 2003. 108 (17): 2154–69.
- 177.** Devereux G. "ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors." *BMJ* 2006. 332:1142-1144.
- 178.** Snider GL. *et al.* "The definition of emphysema:report of National Heart,Lung and Blood Institute,Division of Lung Diseases, Workshop." *Am Rev Respir Dis* 1985. 132: 182-185.
- 179.** A.Richey Sharrett, MD, DRPH. "Peripheral arterial disease prevalence". *Peripheral Arterial Disease*. Retrieved 2007-12-03
- 180.** McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, Nelson M, Lloyd-Jones D, Van Horn L, Garside D, Kibbe M, Domanchuk K, Stein JH, Liao Y, Tao H, Green D, Pearce WH, Schneider JR, McPherson D, Laing ST, McCarthy WJ, Shroff A, Criqui MH. "Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial." *JAMA.* 2009 Jan 14: 301(2):165-74.

Bibliografía

- 181.** Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE Jr, Hong Y, Howard BV, Howard VJ, Hsue PY, Kramer CM, McConnell JP, Normand SL, O'Donnell CJ, Smith SC Jr, Wilson PW; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. "Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation. 2009. May 5;119(17):2408-16. Epub 2009 Apr 13. Erratum in: Circulation. 2009 Jun 30;119(25):e606. Hong, Yuling.
- 182.** Feigin VL. "Stroke epidemiology in the developing world". Lancet. 2005. 365 (9478): 2160–1.
- 183.** Kidwell, C; Warach S. "Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria". Stroke 2003; 34 (12): 2995–8.
- 184.** Rother KI. "Diabetes treatment--bridging the divide." N Engl J Med. 2007. Apr 12: 356(15):1499-501.
- 185.** The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
- 186.** Einthoven W. "Un nouveau galvanometre." Arch Neerl Sc Ex Nat 1901; 6:625
- 187.** 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care - Part 8: Stabilization of the Patient With Acute Coronary Syndromes." Circulation 2005. 112: IV-89 - IV-110.
- 188.** Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. "Chapter 1." Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 ed. Philadelphia, Penn: Elsevier Ed., 2005.

Bibliografía

189. Weyman AE. "Principles and practice of echocardiography." The International Journal of Cardiac Imaging. Springer Netherlands.
190. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. "Mitral regurgitation." Lancet. 2009 Apr 18;373(9672):1382-94.
191. Enriquez-Sarano M, Loulmet DF, Burkhoff D. "The conundrum of functional mitral regurgitation in chronic heart failure." J Am Coll Cardiol. 2008. Jan 29;51(4):487-9.
192. Jones EC. "The Strong Heart Study." Am J Cardiol. 2001 Feb 1;87(3):298-304.
193. WHO. World health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva 2002
194. Murray C, Lopez A. "The Global Burden of disease". Cambridge, MA: Harvard School of Public Health. 1996.
195. Cheitlin M, Mc Allister H, De Castro C. "Myocardial infarction without atherosclerosis." JAMA 1975. 231:951-959.
196. Regional Office for Europe WHO. World Health Organization Regional office for Europe, Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen, 26-29 April 1971. Copenhagen, Denmark 1971. Eur 8201(5).
197. Weinstein BJ, Epstein FH. "Comparability of criteria and methods in the epidemiology of cardiovascular disease: report of a survey." Circulation. 1964. Nov: 30:643-53.
198. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH. "Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention;

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute." Circulation. 2003 Nov 18: 108(20):2543-9.

- 199.** Weinstein BJ, Epstein FH. "Comparability of criteria and methods in the epidemiology of cardiovascular disease. Report of a Survey." Circulation. 1964. Nov: 30:643-53
- 200.** "Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature." Circulation. 1979 Mar: 59(3):607-9.
- 201.** Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. "Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents." Circulation. 1994. Jul: 90(1):583-612.
- 202.** "Monograph: Coronary primary prevention Trial." Circulation. 1982. 66:IV-1-IV-59.
- 203.** Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, Apple FS. "Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction." Am Heart J. 1999. Feb;137(2):332-7.
- 204.** Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. "Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction." J Am Coll Cardiol. 2000. Sep: 36(3):959-69.
- 205.** Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. "Universal definition of myocardial infarction." Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2634-53.
- 206.** American Heart Association. "2008 Heart and Stroke Statistical Update." Available at: www.americanheart.org.

Bibliografía

- 207.** Walmsley T. The heart. Quain's elements of anatomy. Vol 4. 11 ed. Londres Longmans, Greens and Co,1929.
- 208.** Perloff JK, Roberts WC. "The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation." Circulation. 1972 Aug;46(2):227-39.
- 209.** Ho SY. "Anatomy of the mitral valve." Heart. 2002 Nov;88 Suppl 4:iv5-10.
- 210.** Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. "The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse." Circulation. 1987 Apr;75(4):756-67.
- 211.** Kumar N, Kumar M, Duran CM. "A revised terminology for recording surgical findings of the mitral valve." J Heart Valve Dis. 1995 Jan;4(1):70-5.
- 212.** Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'Allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C. "Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal." J Thorac Cardiovasc Surg. 1980 Mar;79(3):338-48.
- 213.** Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, Palsky E, Loulmet DF. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. Ann Thorac Surg. 1995 Nov;60(5):1177-85; discussion 1185-6.
- 214.** Pellerin D, Brecker S, Veyrat C. "Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse." Heart. 2002 Nov;88 Suppl 4:iv20-8.
- 215.** Foster GP, Isselbacher EM, Rose GA, Torchiana DF, Akins CW, Picard MH. "Accurate localization of mitral regurgitant defects using multiplane transesophageal echocardiography." Ann Thorac Surg. 1998 Apr;65(4):1025-31.

Bibliografía

- 216.** Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A. "Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments." Cardiovasc Pathol. 1999 Mar-Apr;8(2):81-92.
- 217.** Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. "The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material." Br Heart J. 1978 May;40(5):468-81.
- 218.** Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, 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 Jul;24(13):1231-43.
- 219.** Carabello BA. "The current therapy for mitral regurgitation." J Am Coll Cardiol. 2008 Jul 29;52(5):319-26.
- 220.** Balu V, Hershowitz S, Zaki Masud AR, Bhayana JN, Dean DC. "Mitral regurgitation in coronary artery disease." Chest. 1982 May;81(5):550-5.
- 221.** Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. "Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement." Circulation. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I541-6.
- 222.** Piérard LA, Lancellotti P. "The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema." N Engl J Med. 2004 Oct 14;351(16):1627-34.
- 223.** Geffers H, Stauch M. "Assessment of regurgitation fractions by radionuclide ventriculography." Z Kardiol. 1979 Jul;68(7):491-6.
- 224.** Kaminaga T, Naito H, Takamiya M, Nishimura T. "Quantitative evaluation of mitral regurgitation with ultrafast CT." J Comput Assist Tomogr. 1994 Mar-Apr;18(2):239-42.

- 225.** Bonow RO, Carabello BA, C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. "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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons." American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2006 Aug 1;114(5):e84-231
- 226.** Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. "Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology." Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68.
- 227.** Abbasi AS, Allen MW, DeCristofaro D, Ungar I. "Detection and estimation of the degree of mitral regurgitation by range-gated pulsed doppler echocardiography." Circulation. 1980 Jan;61(1):143-7.
- 228.** Núñez-Gil IJ, De Agustín JA, García-Rubira JC, Perez de Isla L. "Images in cardiovascular medicine. Intermittent trapping of a tilting-disc mitral prosthesis." Circulation. 2008 Jan 15;117(2):257-60.
- 229.** Khanna D, Vengala S, Miller AP, Nanda NC, Lloyd SG, Ahmed S, Sinha A, Mehmood F, Bodiwala K, Upendram S, Gownder M, Dod HS, Nunez A, Pacifico AD, McGiffin DC, Kirklin JK, Misra VK. "Quantification of mitral regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vena contracta area." Echocardiography. 2004 Nov;21(8):737-43.
- 230.** Sandler H, Dodge HT, Hay RE, Rackley CE. "Quantitation of valvular insufficiency in man by angiocardiology." Am Heart J. 1963 Apr;65:501-13.

Bibliografía

- 231.** Freihage JH, Joyal D, Arab D, Dieter RS, Loeb HS, Steen L, Lewis B, Liu JC, Leya F. "Invasive assessment of mitral regurgitation: comparison of hemodynamic parameters." Catheter Cardiovasc Interv. 2007 Feb 1;69(2):303-12.
- 232.** Tyrrell MJ, Ellison RC, Hugenholtz PG, Nadas AS. "Correlation of degree of left ventricular volume overload with clinical course in aortic and mitral regurgitation." Br Heart J. 1970 Sep;32(5):683-90.
- 233.** Kittleson MD, Brown WA. "Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease." J Vet Intern Med. 2003 Jan-Feb;17(1):84-8.
- 234.** Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, Inoue K, Fujii K. "Comparison of orifice area by transthoracic three-dimensional Doppler echocardiography versus proximal isovelocity surface area (PISA) method for assessment of mitral regurgitation." Am J Cardiol. 2006 Jun 1;97(11):1630-7.
- 235.** Lange A, Palka P, Donnelly J, Burstow D. "Quantification of mitral regurgitation orifice area by 3-dimensional echocardiography: comparison with effective regurgitant orifice area by PISA method and proximal regurgitant jet diameter." Int J Cardiol. 2002 Nov;86(1):87-98.
- 236.** Oh K, Seaward JB, Tajik A. chapter 12. Valvular heart disease. The echo manual. 3 ed. Philadelphia, Penn.; Lippincott, Williams and Wilkins;2006.
- 237.** Khanna D, Vengala S, Miller AP, Nanda NC, Lloyd SG, Ahmed S, Sinha A, Mehmood F, Bodiwala K, Upendram S, Gownder M, Dod HS, Nunez A, Pacifico AD, McGiffin DC, Kirklin JK, Misra VK. "Quantification of mitral regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vena contracta area." Echocardiography. 2004 Nov;21(8):737-43.
- 238.** Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, Inoue K, Fujii K. "Comparison of orifice area by transthoracic three-dimensional Doppler echocardiography versus proximal isovelocity surface area (PISA) method for assessment of mitral regurgitation." Am J Cardiol. 2006 Jun 1;97(11):1630-7.

- 239.** De Simone R, Wolf I, Hoda R, Mikhail B, Mottl-Link S, Meinzer HP, Hagl S. "Three-dimensional assessment of left ventricular geometry and annular dilatation provides new mechanistic insights into the surgical correction of ischemic mitral regurgitation." Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Oct;54(7):452-8.
- 240.** Sheehan FH, Bolson EL, McDonald JA. "Applications of three dimensional echocardiography beyond the left ventricle: other chambers and structural detail." Comput Cardiol. 2000;27:119-22.
- 241.** Shah SJ, Bardo DM, Sugeng L, Weinert L, Lodato JA, Knight BP, Lopez JJ, Lang RM. "Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography of the left atrial appendage: initial experience in the clinical setting." J Am Soc Echocardiogr. 2008 Dec;21(12):1362-8.
- 242.** Sadoshima J, Koyanagi S, Sugimachi M, Hirooka Y, Takeshita A. "Evaluation of the severity of mitral regurgitation by transesophageal Doppler flow echocardiography." Am Heart J. 1992 May;123(5):1245-51.
- 243.** Kwan J, Gillinov MA, Thomas JD, Shiota T. "Geometric predictor of significant mitral regurgitation in patients with severe ischemic cardiomyopathy, undergoing Dor procedure: a real-time 3D echocardiographic study." Eur J Echocardiogr. 2007 Jun;8(3):195-203.
- 244.** Carabello BA. "What is new in the 2006 ACC/AHA guidelines on valvular heart disease?" Curr Cardiol Rep. 2008 Mar;10(2):85-90.
- 245.** Harris KM, Aeppli DM, Carey CF. "Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on mitral regurgitation severity, left ventricular size, and functional capacity." Am Heart J. 2005 Nov;150(5):1106.
- 246.** Da Costa A, Romeyer C, Mourot S, Messier M, Cerisier A, Faure E, Isaaz K. "Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter. A single centre prospective study". Eur Heart J. 2002 Mar;23(6):498-506.
- 247.** Levine RA, Schawmmemthal E. "Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts." Circulation. 2005 Aug 2;112(5):745-58.

Bibliografía

- 248.** Webb JG, Harnek J, Munt BI, Kimblad PO, Chandavimol M, Thompson CR et al. "Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus". Circulation. 2006 Feb14;113(6):851-5.
- 249.** Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. "Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty". J Am Coll Cardiol. 1985 Feb;5(2 Pt 1):193-7.
- 250.** Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society". Circulation 114 (7): e257–354.
- 251.** Tcheng JE, Jackman JD, Nelson CL. Does reperfusion improve prognosis when mitral regurgitation complicates infarction. Cardiology Board Review 1993;10:17-33.
- 252.** Lamas GA. "Left ventricular dilatation following myocardial infarction: clinical course and potential for therapy". Cardiology. 1989;76(2):112-21.
- 253.** Klein AL, Obarski TP, Stewart WJ, Casale PN, Pearce GL, Husbands K, Cosgrove DM, Salcedo EE. "Transesophageal Doppler echocardiography of pulmonary venous flow: a new marker of mitral regurgitation severity". J Am Coll Cardiol. 1991 Aug;18(2):518-26.
- 254.** Klein AL, Tajik AJ. "Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease". J Am Soc Echocardiogr. 1991 Jul-Aug;4(4):379-92.
- 255.** Leor J, Kloner RA. " Basic view on the pathobiology of myocardial ischemia during coronary angioplasty: implications for cardiac protection". J Interv Cardiol. 1995 Jun;8(3):291-9.

Bibliografía

- 256.** Lehmann KG, Francis CK, Sheehan FH, et al. "Effect of thrombolysis on acute myocardial regurgitation during evolving myocardial infarction. Experiences from the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial". J Am Coll Cardiol. 1993;22:714–719.
- 257.** Komeda M, Glasson JR, Bolger AF, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. "Papillary muscle-left ventricle wall "complex"". J Thorac Cardiovasc Surg, 113:292-301, 1997.
- 258.** Otsuji Y.; Kumanohoso T.; Yoshifuku S.; Matsukida K.; Koriyama C.; Kisanuki A.; Minagoe S.; Levine R.A.; Tei C. "Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation - Comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy". J Am Coll Cardiol. Volume 39, Issue 10, Pages1651-1656(6).
- 259.** Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al. "Current prognosis of ischemic mitral regurgitation: implications for future management". Circulation. 1988;78(Suppl 1):51–59.
- 260.** Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Rao DC, Roman MJ, Devereux RB. "Hypertension Genetic Associations of aortic and mitral regurgitation with body composition and myocardial energy expenditure in adults with hypertension: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study". Am Heart J. 2003 Jun;145(6):1071-7.
- 261.** Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen S, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. "The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. Am J Hypertens. 1997 Jul;10(7 Pt 1):705-13.
- 262.** Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, and Levine HJ. "Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress". J Am Cardiol. 1984;3:235-242.

Bibliografía

- 263.** P. A Grayburn. "How to measure severity of mitral regurgitation". Heart. March 1, 2008; 94(3): 376 - 383.
- 264.** Kim HJ, Ahn SJ, Park SW, Cho BR, Sung J, Hong SH, Park PW, Hong KP. "Cardiopulmonary exercise testing before and one year after mitral valve repair for severe mitral regurgitation. " Am J Cardiol. 2004 May 1;93(9):1187-9.
- 265.** Kim HJ, Park SW, Cho BR, Hong SH, Park PW, Hong KP. "The role of cardiopulmonary exercise test in mitral and aortic regurgitation: it can predict post-operative results". Korean J Intern Med. 2003 Mar;18(1):35-9.
- 266.** Mrozowska E, Krzemińska-Pakuła M, Rogowski W, Musiał WJ, Zastónka J. "Atrial fibrillation in mitral valve disease--risk factors". Pol Arch Med Wewn. 1999 Jan;101(1): :45-53. Polish.
- 267.** Ascione L, Antonini-Canterin F, Macor F, Cervesato E, Chiarella F, Giannuzzi P, Temporelli PL, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP, Tavazzi L, Badano L, Stoian I, Piazza R, Bosimini E, Pavan D, Nicolosi GL. "Relation between early mitral regurgitation and left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy". Heart. 2002 Aug;88(2):131-6.
- 268.** Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. "2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation.2009 American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association". J Am Coll Cardiol.2009 Apr 14,53(15):e1-e90.
- 269.** Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli PL, Gentile F, et al. "Electrocardiographic evolutionary changes and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Echo substudy". J Am Coll Cardiol. 2000 Jan;35(1):127-35.

Bibliografía

- 270.** Duran NE, Duran I, Sönmez K, Gençbay M, Akçay A, Turan F. "Frequency and predictors of atrial fibrillation in severe mitral regurgitation". Anadolu Kardiyol Derg. 2003 Jun;3(2):129-34.
- 271.** Rossi A, Golia G, Gasparini G, Prioli MA, Anselmi M, Zardini P. "Left atrial filling volume can be used to reliably estimate the regurgitant volume in mitral regurgitation". J Am Coll Cardiol. 1999 Jan;33(1):212-7.
- 272.** Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M. "Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy". J Am Coll Cardiol. 2002 Oct 16;40(8):1425.
- 273.** Harikrishnan S, Rajeev E, Tharakan JA, Thomas T, Ajith K, Sivasankaran S, Krishnamoorthy KM, Santhosh D, Krishnakumar N, Namboodiri KK. "Acute phase reactants predict mitral regurgitation following mitral valvuloplasty". Int J Cardiol. 2006 Sep 10;112(1):127-9.
- 274.** Georges A, Forestier F, Valli N, Plogin A, Janvier G, Bordenave L. "Changes in type B natriuretic peptide (BNP) concentrations during cardiac valve replacement". Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Jun;25(6):941-5.
- 275.** Grossman PM, Linares OA, Supiano MA, Oral H, Mehta RH, Starling MR. "Cardiac-specific norepinephrine mass transport and its relationship to left ventricular size and systolic performance". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Aug;287(2):H878-88.
- 276.** Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. "Effect of losartan on degree of mitral regurgitation quantified by echocardiography". Am J Cardiol. 2001 Mar 1;87(5):570-6.
- 277.** Banfi C, Cavalca V, Veglia F, Brioschi M, Barcella S, Mussoni L, Boccotti L, Tremoli E, Biglioli P, Agostoni P. "Neurohormonal activation is associated with increased levels of plasma matrix

Bibliografía

metalloproteinase-2 in human heart failure". Eur Heart J. 2005 Mar;26(5):481-8.

- 278.** Campwala SZ, Bansal RC, Wang N, Razzouk A, Pai RG. "Factors affecting regression of mitral regurgitation following isolated coronary artery bypass surgery. " Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Nov;28(5):783-7.
- 279.** Campwala SZ, Bansal RC, Wang N, Razzouk A, Pai RG. "Mitral regurgitation progression following isolated coronary artery bypass surgery: frequency, risk factors, and potential prevention strategies". Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Mar;29(3):348-53.
- 280.** Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F. "Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol". Am Heart J. 2000 Apr;139(4):596-608.
- 281.** Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, Rodríguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. "Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study". Circulation. 2002 Jul 16;106(3):331-6.
- 282.** Abdullaev SF, Inoiatova FK, Inoiatov FSh. "Effects of kavergal on indices of lipid peroxidation and the condition of the antioxidant system in patients with rheumatic heart disease presenting with circulatory insufficiency". Lik Sprava. 2002 Jul-Sep;(5-6):78-80.
- 283.** Tarnow I, Kristensen AT, Olsen LH, Falk T, Haubro L, Pedersen LG, Pedersen HD. "Dogs with heart diseases causing turbulent high-velocity blood flow have changes in platelet function and von Willebrand factor multimer distribution". J Vet Intern Med. 2005 Jul-Aug;19(4):515-22.

Bibliografía

- 284.** Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards AM, Starling RC, Young JB, Thomas JD, Klein AL. "Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function". J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 4;43(3):416-22.
- 285.** Perry GJ, Wei CC, Hanks GH, Dillon SR, Rynders P, Mukherjee R, Spinale FG, Dell'Italia LJ. "Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog". J Am Coll Cardiol. 2002 Apr 17;39(8):1374-9.
- 286.** Nemoto S, Hamawaki M, De Freitas G, Carabello BA. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2002 Jul 3;40(1):149-54.
- 287.** Nishikimi T, Asakawa H, Iida H, Matsushita Y, Shibasaki I, Tadokoro K, Mori Y, Mori H, Mochizuki Y, Okamura Y, Miyoshi S, Kangawa K, Matsuoka H. "Different secretion patterns of two molecular forms of cardiac adrenomedullin in pressure- and volume-overloaded human heart failure". J Card Fail. 2004 Aug;10(4):3217.
- 288.** Mayer SA, De Lemos JA, Murphy SA, Brooks S, Roberts BJ, Grayburn PA. "Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation". Am J Cardiol. 2004 Apr 15;93(8):1002-6.
- 289.** Moesgaard SG, Pedersen LG, Teerlink T, Häggström J, Pedersen HD. "Neurohormonal and circulatory effects of short-term treatment with enalapril and quinapril in dogs with asymptomatic mitral regurgitation". J Vet Intern Med. 2005 Sep-Oct;19(5):712-9.
- 290.** Su X, Wei CC, Machida N, Bishop SP, Hanks GH, Dillon RA, Oparil S, Dell'Italia LJ. "Differential expression of angiotensin-

Bibliografía

converting enzyme and chymase in dogs with chronic mitral regurgitation". Mol Cell Cardiol. 1999 May;31(5):1033-45.

- 291.** Dell'italia LJ, Balcells E, Meng QC, Su X, Schultz D, Bishop SP, Machida N, Straeter-Knowlen IM, Hanks GH, Dillon R, Cartee RE, Oparil S. "Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs". Am J Physiol. 1997 Aug;273(2 Pt 2):H961-70.
- 292.** Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, Straeter-Knowlen IM, Hanks GH, Dillon R, Cartee RE, Orr R, Bishop SP, Oparil S, et al. "Increased ACE and chymase-like activity in cardiac tissue of dogs with chronic mitral regurgitation". Am J Physiol. 1995 Dec;269(6 Pt 2):H2065-73.
- 293.** "Chen LY, Li P, He Q, Jiang LQ, Cui CJ, Xu L, Liu LS. Transgenic study of the function of chymase in heart remodeling". Hypertens. 2002 Oct;20(10):2047-55.
- 294.** Everett TH 4th, Verheule S, Wilson EE, Foreman S, Olgin JE. "Left atrial dilatation resulting from chronic mitral regurgitation decreases spatiotemporal organization of atrial fibrillation in left atrium". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Jun;286(6):H2452-60.
- 295.** Fukuda S, Grimm R, Song JM, Kihara T, Daimon M, Agler DA, Wilkoff BL, Natale A, Thomas JD, Shiotani T. "Electrical conduction disturbance effects on dynamic changes of functional mitral regurgitation". J Am Coll Cardiol. 2005 Dec 20;46(12):2270-6.
- 296.** Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. "ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for

Bibliografía

Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)." Circulation. 2006 Jan 3;113(1):156-75.

- 297.** Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández Lucas M, Marcén R, Ortuño J. "La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada". Nefrología. Vol. 27 No. 3. 2007: 313-19.

Addendum bibliográfico

1. Sá MP, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima RO, Escobar RR, Vasconcelos FP, Lima RC. "Mitral valve replacement combined with coronary artery bypass graft surgery in patients with moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation." En Rev Port Cardiol. 2013 Jan 17. Doi:pii:S0870-2551(12)00310-1. 10.1016/j.repc.2012.12.002 [Epub ahead of print]
2. Neuss M, Schau T, Schoepp M, Seifert M, Hölschermann F, Meyhöfer J, Butter C. "Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure." En Eur J Heart Fail. 2013 Jan 16 [Epub ahead of print]
3. Rudolph V, Baldus S. "Mitral regurgitation in patients with heart failure: Interventional therapies." En Herz. 2013 Jan 18 [Epub ahead of print]
4. Govindan S, Hayward G, Mahmood F, Subramaniam B. "Echocardiographic quantification of mitral valvular respons to myocardial revascularization." En Ann Card Anaesth. 2013 Jan;16(1):23-7. Doi: 10.4103/0971-9784.105366
5. Bonow RO. "Chronic Mitral Regurgitation and Aortic Regurgitation: Have indications for Surgery Changed?" En J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 13. Doi:pii:S0735-1097(12)05519-2. 10.1016/j.jacc.2012.08.1025 [Epub ahead of print]
6. Rausch MK, Famaey N, Shultz TO, Bothe W, Miller DC, Kuhl E. "Mechanics of the mitral valve: A critical review, an in vivo parameter identification, and the effect of prestrain." En Biomech Model Mechanobiol. 2012 Dec 21 [Epub ahead of print]
7. Sündermann SH, Falk V, Jacobs S. "Mitral valve reconstruction – timing, surgical techniques and results." Swiss Med Wkly. 2012 Nov 28;142:0.doi:10.4414/smw.2012.13715.
8. Stampfli T, Monnard S, Müller H. "Transient Symptomatic Severe Mitral Regurgitation after Electric Cardioversion of Atrial Fibrillation."

En Echocardiography. 2012 Nov 27. Doi:10.1111/echo.12055. [Epub ahead of print]

9. Kühne K, Keyser B, Groene EF, Sheikhzadeh S, Detter C, Lorenzen V, Hillebrand M, Bernhardt AM, Hoffmann B, Mir TS, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, von Kodolitsch Y, Rybczynski M. "FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression." En Int J Cardiol. 2012 Nov 21. Doi:pii: S0167-5273(12)01419-2. 10.1016/j.ijcard2012.10.044 [Epub ahead of print]
10. Tatsumi K, Tanaka H, Kataoka T, Norisada K, Onishi T, Kawai H, Hirata KI. "Impact of Preserved Myocardial Contractile Function in the Segments Attached to the Papillary Muscles on Reduction in Functional Mitral Regurgitation." En Echocardiography. 2012 Nov 20. doi: 10.1111/echo.12024. [Epub ahead of print]
11. Pande S, Agarwal SK, Kumar S, Shukla RK, Tripathy N, Singh RK, Sinha N. "Factors predicting emergenc surgery in severe mitral regurgitation following mitral balloon valvotomy." En H Heart Valve Dis. 2012 Sep:21(5):551-5.
12. Yongjun Q, Huanzhang S, Wenxia Z, Hong T, Xijun X. "Histopathological characteristics and oxidative injury secondary to atrial fibrillation in the left atrial appendages of patients with different forms of mitral valve disease." En Cardiovasc Pathol. 2012 Nov 14. Doi:pii: S1054-8807(12)00126-3. 10.1016/j.carpath.2012.10.002. [Epub ahead of print]
13. O'Gara PT. "Randomized trials in moderate ischemic mitral regurgitation: many questions, limited answers." En Circulation. 2012 Nov20;126(21):2452-5. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.146068. Epub 2012 Nov 7
14. Poh KK, Lee GK, Lee LC, Chong E, Chia BL, Yeo TC. "Reperfusion therapies reduce ischemic mitral regurgitation following inferoposterior ST-segment elevation myocardial infarction." En Coron Artery Dis. 2012 Dec: 23 (8):555-9. Doi:10.1097/MCA.0b013e32835aab65.
15. Toufan M, Javadrashid R, Paak N, Gojazadeh M, Khalili M. "Relationship between incidentally detected calcification of the mitral valve on 64-row multidetector computed tomography and mitral valve disease on echocardiography." En Int J Gen Med. 2012; 5:839-43. Doi: 10.2147/IJGM.S33665. Epub 2012 Oct 10.

16. Yongjun Q, Ying L, Hong T, Wenxia Z, Lu J, Yongbo L, Ning L, Mei L, Xijun X. "Circulating and local rennin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease." En J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Oct 16. [Epub ahead of print]
17. Alessandri N, Tufano F, Petrassi M, Alessandri C, Di Cristofano C, Della Rocca C, Gallo P. "Atrial fibrillation in pure rheumatic mitral valvular disease is expression of an atrial histological change." En Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 Nov-Dec: 13(6):432-42.
18. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. "Quantitation of mitral regurgitation." En Circulation. 2012 Oct 16; 126(16):2005-17. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121590.Review
19. Katsi V, Vlaseros I, Tsartsalis D, Souretis G, Tsioufis C, Kallikazaros I. "Mitral valve regurgitation: use of the standard and the latest echocardiographic techniques for establishing the diagnosis." En Hellenic J Cardiol. 2012 Sep-Oct; 53(5):392-6.
20. Suzuki S, Fukushima R, Ishikawa T, Yamamoto Y, Hamabe L, Kim S, Yoshiyuki R, Machida N, Tanaka R. "Comparative effects of amlodipine and benazepril on left atrial pressure in dogs with experimentally-induced mitral valve regurgitation." En BMC Vet Res. 2012 Sep 18;8;166. Doi: 10.1186/1746-6148-8-166.
21. Sparano DM, Ward RP. "Management of asymptomatic, severe mitral regurgitation." En Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2012 Dec; 14(6): 575-83. Doi: 10.1007/s11936-012-0207-4.
22. De Bonis M, Bolling SF. "Mitral valve surgery: wait and see vs. early operation." En Eur Heart J. 2013 Jan; 34(1):13-9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs248. Epub 2012 Aug 29.
23. Cho Y, Ueda T, Inoue Y, Shimura S, Aki A, Furuya H, Okada K, Tanaka C. "Long-term results and mid-term features of left ventricular reconstruction procedures on left ventricular volume, geometry, function and mitral regurgitation." En Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Sep;42(3): 462-9. Doi: 10.1093/ejcts7ezs363.
24. Lancellotti P, Magne J. "Stress testing for the evaluation of patients with mitral regurgitation." En Curr Opin Cardiol. 2012 Sep;27(5):492-8. Doi: 10.1097/HCO.0b013e3283565c3b.
25. Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G. "Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict

- survival in dogs with symptomatic mitral valve disease.” En J Vet Cardiol. 2012 Sep;14(3):399-408. Doi: 10.1016/j.jvc.2012.05.005. Epub 2012 Aug 2.
26. Nogueira RB, Silva AC, Reis GF, Muzzi RA, Mantovani MM. “Muscular arterial impedance in dogs with chronic degenerative mitral valve disease.” En Res Vet Sci. 2012 Dec; 93(3):1434-8. Doi: 10.1016/j.rvsc.2012.07.005. Epub 2012 Jul 31.
27. Carabello BA. “Beta-blockade for mitral regurgitation: could the management of valvular heart disease actually be moving into the 21st century?” En J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 28;60(9):839-40. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.028. Epub 2012 Jul 18.
28. Ahmed MI, Aban I, Lloyd SG, Gupta H, Howard G, Inusah S, Peri K, Robinson J, Smith P, McGiffin DC, Schiros CG, Denney T Jr, Dell'Italia LJ. “A randomized controlled phase IIb trial of beta(1)-receptor blockade for chronic degenerative mitral regurgitation.” En J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 28;60(9):833-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.029. Epub 2012 Jul 18.
29. Strauss CE, Duval S, Pastorius D, Harris KM. “Pharmacotherapy in the treatment of mitral regurgitation: a systematic review.” En J Heart Valve Dis. 2012 May;21(3):275-85.
30. Toledano F, Crespín M, Ortiz MR, Mesa D, Romo E, Delgado M, Suárez de Lezo J. “Etiologic spectrum and clinical features of mitral regurgitation in a Spanish population.” En J Heart Valve Dis. 2012 May;21(3):293-8.
31. Magne J, Mahjoub H, Pibarot P, Pirllet C, Pierard LA, Lancellotti P. “Prognostic importance of exercise brain natriuretic peptide in asymptomatic degenerative mitral regurgitation.” En Eur J Heart Fail. 2012 Nov;14(11):1293-302. doi: 10.1093/eurjhf/hfs114. Epub 2012 Jul 10
32. Imasaka KI, Tomita Y, Tanoue Y, Tominaga R, Tayama E, Onitsuka H, Ueda T. “Early mitral valve surgery for chronic severe mitral regurgitation optimizes left ventricular performance and left ventricular mass regression.” En J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jun 18. [Epub ahead of print]
33. Corciova FC, Corciova C, Georgescu CA, Enache M, Anghel D, Bartos O, Tinica G. “Echocardiographic predictors of adverse short-term outcomes after heart surgery in patients with mitral regurgitation and pulmonary hypertension.” En Heart Surg Forum. 2012 Jun;15(3):E127-32. doi: 10.1532/HSF98.20121008

34. Yoo JS, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. "Impact of the maze procedure and postoperative atrial fibrillation on progression of functional tricuspid regurgitation in patients undergoing degenerative mitral repair." En Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun 7. [Epub ahead of print].
35. Chang C, Zhang C, Zhao X, Kuang X, Tang H, Xiao X. "Differential regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways in human with different types of mitral valvular disease." En J Surg Res. 2012 May 26. [Epub ahead of print].
36. Yi JE, Chung WB, Cho JS, Park CS, Cho EJ, Jeon HK, Jung HO, Youn HJ. "Left atrial eccentricity in chronic mitral regurgitation: relation to left atrial function." En Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013 Feb;14(2):110-7. doi: 10.1093/ehjci/jes100. Epub 2012 May 29.
37. Lin KL, Hsiao SH, Wu CJ, Kang PL, Chiou KR. "Treatment strategies for acute coronary syndrome with severe mitral regurgitation and their effects on short-and long-term prognosis." En Am J Cardiol. 2012 Sep 15;110(6):800-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.010. Epub 2012 May 26.
38. Wang B, Xu ZY, Han L, Zhang GX, Lu FL, Song ZG. "Impact of preoperative atrial fibrillation on mortality and cardiovascular outcomes of mechanical mitral valve replacement for rheumatic mitral valve disease." En Eur J Cardiothorac Surg. 2012 May 23. [Epub ahead of print].
39. Prakaschandra DR, Esterhuizen T, Naidoo DP. "The time-course changes of NT-proBNP and tissue Doppler indices in patients undergoing mitral valve replacement." En Cardiovasc J Afr. 2012 May;23(4):200-5. doi: 10.5830/CVJA-2011-057.
40. Matrakul Y, Chaowalit N. "Correlation between left atrial volume index and pulmonary artery pressure in patients with chronic severe mitral regurgitation." En J Med Assoc Thai. 2012 Feb;95 Suppl 2:S98-104.
41. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wróbel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. "Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial." En Circulation. 2012 May 29;125(21):2639-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256. Epub 2012 May 2.
42. Agricola E, Stella S, Gullace M, Ingallina G, D'Amato R, Slavich M, Oppizzi M, Ancona MB, Margonato A. "Impact of functional tricuspid regurgitation on heart failure and death in patients with functional

- mitral regurgitation and left ventricular dysfunction.” En Eur J Heart Fail. 2012 Aug;14(8):902-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs063. Epub 2012 May 2.
43. Donal E, Mascle S, Brunet A, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Leguerrier A, Mabo P. “Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging.” En Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012 Nov;13(11):922-30. doi: 10.1093/ehjci/jes068. Epub 2012 Apr 14.
44. Pai RG. “On early detection of myocardial dysfunction in asymptomatic severe mitral regurgitation.” En Echocardiography. 2012 Mar;29(3):265-6. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01615.x.
45. Vargas Abello LM, Klein AL, Marwick TH, Nowicki ER, Rajeswaran J, Puwanant S, Blackstone EH, Pettersson GB. “Understanding right ventricular dysfunction and functional tricuspid regurgitation accompanying mitral valve disease.” En J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 May 22. [Epub ahead of print].
46. Kwon MH, Cevasco M, Chen FY. “Functional ischemic mitral regurgitation: to repair or not to repair?” En Circulation. 2012 May 29;125(21):2563-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107805. Epub 2012 May 2.
47. Lee SP, Kim YJ, Lee JM, Hwang HY, Kim HK, Kim KH, Kim KB, Sohn DW, Ahn H, Oh BH, Park YB. “Association of heart rhythm with exercise capacity after operation for chronic mitral regurgitation.” En Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93(6):1888-95. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.113. Epub 2012 Apr 25.
48. Kitai T, Okada Y, Shomura Y, Tanabe K, Tani T, Kita T, Furukawa Y. “Early surgery for asymptomatic mitral regurgitation : importance of atrial fibrillation.” En J Heart Valve Dis. 2012 Jan;21(1):61-70.
49. Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, Wiegers SE, Woo YJ, Hermiller J, Segar D, Heimansohn D, Gray W, Homma S, Argenziano M, Wang A, Jollis J, Lampert MB, Alexander J, Mauri L, Foster E, Glower D, Feldman T. “Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) randomized trial.” En J Am Coll Cardiol. 2012 Apr 3;59(14):1312-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.023.
50. Ghayal P, Haider A, Aronow WS, Goldberg Y, Bello R, Garcia MJ, Spevack DM. “Long-term echocardiographic changes in left ventricular size and function following surgery for severe mitral regurgitation.” En Med Sci Monit. 2012 Apr;18(4):CR209-14.

51. Karimov JH, Kobayashi M, Fukamachi K. "Functional mitral regurgitation: modern concepts for ventricular geometry reshaping." En Expert Rev Med Devices. 2012 Mar;9(2):131-8. doi: 10.1586/erd.11.69.
52. Van de Heyning CM, Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. "The importance of exercise echocardiography for clinical decision making in primary mitral regurgitation." En J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012 Apr;13(4):260-5. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283515c70.
53. Orton EC, Lacerda CM, MacLea HB. "Signaling pathways in mitral valve degeneration." En J Vet Cardiol. 2012 Mar;14(1):7-17. doi: 10.1016/j.jvc.2011.12.001. Epub 2012 Feb 23.
54. Kim KH, Kim YJ, Ohn JH, Yang J, Lee SE, Lee SW, Kim HK, Seo JW, Sohn DW. "Long-term effects of sildenafil in a rat model of chronic mitral regurgitation: benefits of ventricular remodeling and exercise capacity." En Circulation. 2012 Mar 20;125(11):1390-401. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065300. Epub 2012 Feb 8.
55. Holtz JE, Upadhyaya DS, Cohen BE, Na B, Schiller NB, Whooley MA. "Mitral annular calcium, inducible myocardial ischemia, and cardiovascular events in outpatients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study)." En Am J Cardiol. 2012 Apr 15;109(8):1092-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.043. Epub 2012 Jan 14.
56. Verhaert D, Popović ZB, De S, Puntawangkoon C, Wolski K, Wilkoff BL, Starling RC, Tang WH, Thomas JD, Griffin BP, Grimm RA. "Impact of mitral regurgitation on reverse remodeling and outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy." En Circ Cardiovasc Imaging. 2012 Jan;5(1):21-6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.966580. Epub 2011 Nov 2.