



Artículo de Revisión

Actualización en insuficiencia mitral funcional: una revisión integral

René Ricardo Rodríguez Olivares^{1,a*}, José María Carrasco Rueda^{1,a}, José Luis Añorga Ocmin^{1,b}, Carlos Lobato Jerí^{1,b}

Recibido 03 de agosto de 2020
Aceptado 06 de septiembre de 2020

Filiación de los autores

^a Médico cardiólogo.
^b Médico residente de Cardiología.
¹ Servicio de cardiología clínica,
Instituto Nacional Cardiovascular-
INCOR. Lima, Perú.

***Correspondencia**

Jirón Coronel Zegarra 417,
Jesús María, Lima.
Telef. 940-798-736

Correo

renerodriguez423@gmail.com

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún
conflicto de interés.

Financiamiento

Autofinanciado.

Citar como:

Rodríguez Olivares RR, Carrasco-Rueda JM, Añorga Ocmin JL, Lobato-Jerí C. Actualización en insuficiencia mitral funcional: una revisión integral. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2020;1(3):165-175. doi: 10.47487/apcyccv.v1i3.70.

RESUMEN

Los avances en el manejo de la insuficiencia mitral (IM) funcional en las últimas décadas, hacen que conocerlos sea de suma importancia para el cardiólogo clínico, debido a la prevalencia cada vez mayor en pacientes mayores de 50 años. Esta revisión tiene como objetivo dar a conocer de una manera integral las bases fisiopatológicas de la IM para diferenciar sus mecanismos y correlacionarlos con los hallazgos clínicos, hemodinámicos y de imágenes que valoran la severidad de la enfermedad. Estos datos son relevantes para la adecuada selección del paciente y del momento oportuno de las intervenciones terapéuticas, lo cual involucra a un equipo multidisciplinario en la toma de decisiones con el fin de lograr el mayor beneficio dentro de las opciones de tratamiento de esta patología.

Palabras clave: Insuficiencia de la válvula mitral; Insuficiencia cardíaca; Disfunción ventricular; Ecocardiografía.

ABSTRACT

Update on functional mitral regurgitation: a comprehensive review

In recent decades, the advances in the management of functional mitral regurgitation (MR), makes knowledge of this disease extremely important to the clinical cardiologist, as it has an increasing prevalence in patients older than 50 years. The objective of this article is to review the pathophysiological bases of MR, in order to differentiate its mechanism, and to correlate them with the clinical, hemodynamic, and imaging findings that assess the severity of the disease. These data are relevant for the adequate selection of the patient and the opportune moment of the therapeutic interventions, which involves a multidisciplinary team in decision-making to achieve the greatest benefit within the treatment options of this pathology.

Keywords: Mitral valve insufficiency; Heart failure; Ventricular dysfunction; Echocardiography.

El aparato valvular mitral es una estructura funcional, compleja y dinámica, cuya alteración puede cambiar significativamente el funcionamiento del sistema cardiovascular ⁽¹⁾. A inicios de este milenio la insuficiencia mitral (IM) afectaba aproximadamente a 2,5 millones de habitantes en Estados Unidos y Europa, siendo la valvulopatía más frecuente en la práctica clínica cardiológica ^(2,3). Tiene una prevalencia estimada de 1,7% (Estados Unidos), siendo mayor en pacientes con más de 75 años (9,3%) y menor a 1% en menores de 55 años ^(2,4).

Se reporta una prevalencia de insuficiencia mitral funcional (IMF) asociada a cardiopatía isquémica de 7500 a 9000 casos por millón de habitantes, y en relación a la de etiología no isquémica, de 16250 casos por millón de habitantes, representando en occidente la segunda indicación más frecuente de cirugía cardíaca ⁽⁴⁾. Está presente en el 25% de pacientes posinfarto y en el 50% de pacientes con falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatías ^(2,4). Generalmente tiene una presentación leve (47%) a moderada (17%), la cual progresa a estadios severos (9%), asociándose con mayor morbimortalidad ⁽⁵⁾.

El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión de la fisiopatología de la IMF, enfocada en explicar diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas.

Definición

El aparato valvular mitral está conformado por el anillo mitral, las valvas anterior y posterior, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares anterolateral y posteromedial y el miocardio del ventrículo izquierdo (VI) que rodea los músculos papilares. Cualquier disfunción de estas estructuras puede causar IM ^(1,3).

Mecanismo y causa de IM no son sinónimos; cuando nos referimos a las causas hablamos de enfermedades que comprometan el aparato valvular mitral y patologías que producen remodelado del VI ⁽⁶⁾. Al hablar de mecanismos tenemos dos tipos: orgánica y funcional; siendo esta última la más común. La IM orgánica o primaria se relaciona con una alteración estructural propia, debido a lesión de alguno de los componentes valvulares, y la IMF (secundaria) con una restricción en su coaptación debido a la disfunción ventricular izquierda subyacente, dilatación del anillo mitral, o ambas, en velos valvulares normales (o pseudonormales); siendo su presentación más clásica la restricción de la motilidad de las valvas en sístole ^(1,6).

Fisiopatología

Anteriormente se planteaba que la causa de la IMF era la presencia aislada de una falla de coaptación valvar, manifestada

como un orificio regurgitante anatómico, pero solo un pequeño porcentaje de pacientes presentaban imágenes de orificio regurgitante y, en su lugar, la mayoría poseía un fenómeno de tracción (*tethering*) ejercido sobre las valvas, considerándose este un marcador de IMF ^(6,7).

El *tethering* valvular es un desequilibrio entre las fuerzas de cierre y las de tracción valvular, ya sea por un incremento de las segundas (a nivel muscular papilar o anular), o una disminución de las primeras, por disfunción ventricular izquierda ⁽⁸⁾ (**Figura 1**). La forma más frecuentemente de IMF es la insuficiencia mitral isquémica (IMI) producida tras un infarto de miocardio, debido a un desbalance entre los componentes del aparato subvalvular mitral (incremento en las fuerzas de anclaje y reducción en las fuerzas de cierre) y una estructura valvular normal ^(9,10). La IMI tiene como causa la alteración de la geometría ventricular, la isquemia debida a un infarto previo o, con menos frecuencia, a la isquemia transitoria (con mejoría de la insuficiencia mitral una vez resuelto el evento) ⁽¹¹⁾.

Los datos más resaltantes en IMI se pueden englobar de la siguiente manera ^(9,12):

- Insuficiencia mitral que aparece durante la primera semana luego de un infarto de miocardio.
- Movimiento anormal de uno o más segmentos ventriculares.
- Enfermedad coronaria significativa.
- Velos valvulares y aparato subvalvular normales.

A raíz de los conceptos teóricos descritos líneas arriba, se han planteado varios mecanismos prácticos de disfunción (**Figura 2**).

1. Disfunción intrínseca de los músculos papilares

Diversos estudios experimentales en animales han demostrado que la disfunción de la musculatura papilar *per se* (inducida por infarto) no condiciona la IM, pudiendo, inclusive, prevenirla, por lo que actualmente se recomienda no utilizar el término de disfunción intrínseca de músculos papilares como parte del proceso fisiopatológico de esta enfermedad ⁽¹³⁾.

2. Disfunción ventricular izquierda

En un estudio experimental en animales, al inducir farmacológicamente disfunción sistólica del VI, limitando su remodelamiento (dilatación) por constricción pericárdica, se observó que la IMF que generaba era de grado leve. Por el contrario, si se eliminaba la constricción pericárdica y se permitía el remodelado ventricular el grado de IMF era severo, concluyéndose que la disfunción ventricular aislada no ocasiona IM significativa ⁽¹⁴⁾. Otro estudio realizado en pacientes con oclusión coronaria aguda y disfunción ventricular transitoria, observó que durante el periodo

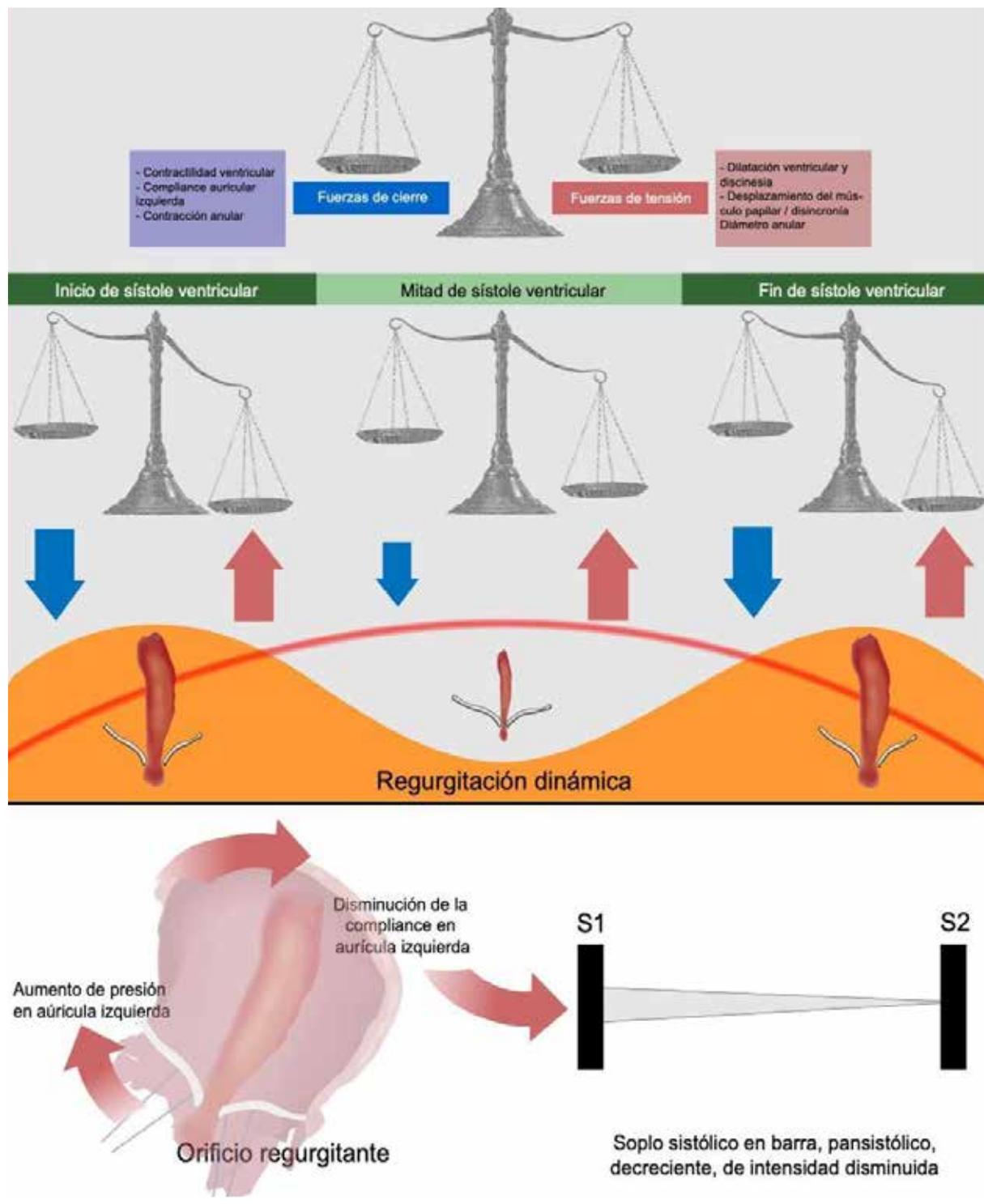


Figura 1. Fisiopatología del mecanismo de la insuficiencia mitral funcional
 A. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre las fuerzas de cierre y tracción valvular mitral. Cuando se produce una deficiencia de los primeros, o un exceso de los segundos, se genera la regurgitación. B. Dinámica del flujo regurgitante (curva con fondo naranja) a través de las fases de la sístole ventricular. El desequilibrio entre las fuerzas de cierre y tracción varía en cada una de ellas debido a la variación de la presión intraventricular (curva roja) a través de ellas, siendo esta mayor a mitad de la sístole, haciendo que la caída de las fuerzas de cierre se corrija parcialmente y, por consiguiente, ocurra una reducción en el flujo regurgitante. C. Calidad del soplo en la insuficiencia mitral secundaria. Dado que la fisiopatología como particularidad un especial incremento en las presiones de llenado de la aurícula izquierda y, por ende, una reducción progresiva de la compliáncie de la misma, la energía generada por el flujo regurgitante no puede traducirse en energía cinética a través del orificio regurgitante, por lo que, más bien, se traduce en energía potencial. Esto, por un lado, incrementa la presión auricular izquierda y, por otro, reduce la intensidad del soplo, a comparación de la insuficiencia primaria, conservando sus demás características auscultatorias.

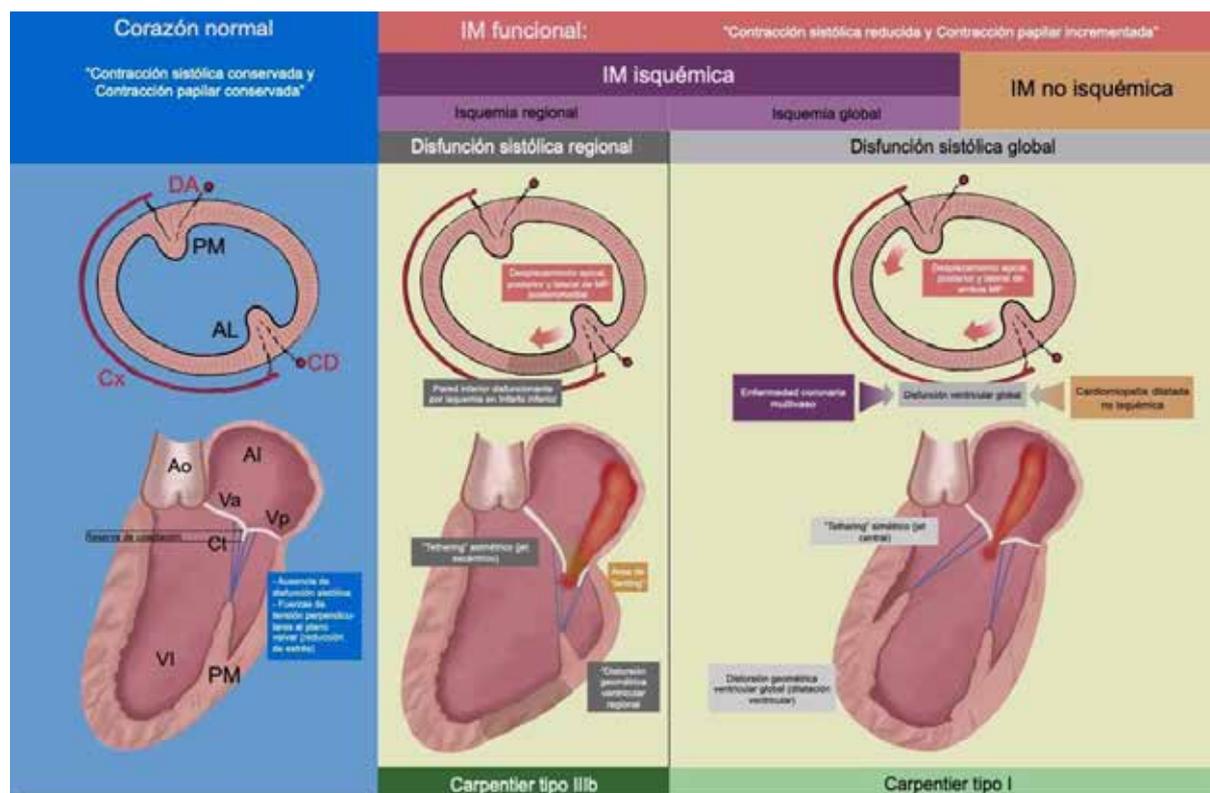


Figura 2. Mecanismos y clasificación de la insuficiencia mitral funcional

Se muestra la clasificación y los mecanismos asociados a insuficiencia mitral secundaria, tomando como referencia etiologías típicas. IM: insuficiencia mitral. DA: arteria descendente anterior. Cx: arteria circunfleja. CD: coronaria derecha. PM: músculo papilar posteromedial. AL: músculo papilar anterolateral. Ao: aorta. AI: aurícula izquierda. VI: ventrículo izquierdo. Va: valva anterior mitral. Vp: valva posterior mitral. Ct: cuerdas tendineas.

de oclusión coronaria, acompañada de trastorno extenso de motilidad, se presentó IM significativa solo en 1 de los 83 pacientes analizados⁽¹⁵⁾.

Por lo anterior, se concluye que la disfunción sistólica ventricular izquierda aislada (sin remodelamiento) no es capaz de producir el fenómeno de *tethering* subyacente a la IMF significativa^(7,15).

3. Integridad geométrica: músculos papilares y anillo mitral

Los mayores determinantes de la IM en pacientes con disfunción ventricular izquierda son: el *tenting* valvular sistólico, la contracción anular, el volumen telediastólico indexado y el desplazamiento posterior de los músculos papilares; siendo la fracción de eyección y el remodelamiento del VI, variables predictoras no significativas de IM⁽⁷⁾.

Dichos resultados han sido confirmados en estudios *in vivo*⁽¹⁶⁾ y se han evidenciado en un modelo *in vitro*⁽¹⁷⁾, que permitía la movilización (malposición) de los músculos papilares, la ampliación o reducción del anillo y la modificación de la presión transmitral. En dicho estudio se observó que la presencia de un

anillo con diámetro normal asociado a malposición de músculos papilares incrementaba el grado de IM, sin evidencia de que la disfunción de VI aislada aumente la IM, a menos que existiera un desplazamiento apical del músculo papilar. Asimismo, la IM producida por un anillo dilatado empeoraba con la disfunción geométrica del músculo papilar^(7,17).

4. La integridad de la válvula mitral

La indemnidad es parte de la definición de IMF, pero reconstrucciones tridimensionales han revelado lo contrario^(18,19). Mediante técnicas de medición de las áreas de superficie valvular y de cierre, se halló que en pacientes normales existe una redundancia entre el tejido valvular disponible con respecto a la superficie mínima necesaria para ocluir el orificio valvular. En pacientes con IMF significativa, los velos son desplazados por debajo del anillo causando un incremento del área de superficie valvular y, proporcionalmente, una mayor área de cierre. Por otro lado, en pacientes con disfunción ventricular izquierda sin evidencia de regurgitación mitral, la redundancia proporcional se mantiene como en individuos normales. Esto explicaría por qué ante disfunciones severas de VI podría no desarrollarse IM significativa, al conservarse la competencia valvular por la redundancia apropiada de esta⁽¹⁷⁾.

Por lo tanto, podemos plantear que un evento disfuncionante de naturaleza isquémica o no, genera remodelado ventricular y anular con la aparición de *tethering* patológico. La IM ocurriría cuando la expansión es inadecuada o el remodelado es muy extremo; sin embargo, los cambios de adaptación valvular conllevan un comportamiento anormal de la misma, lo que incrementa su rigidez con el tiempo, determinando una naturaleza heterogénea de la patología ^(4,8). Finalmente, tras la aparición de IMF, la sobrecarga de volumen estimulará el empeoramiento del remodelado mediante el incremento del estrés parietal que promueve hipertrofia excéntrica del VI ^(7,18).

Cabe agregar la existencia de escenarios patológicos que, sin la presencia de disfunción sistólica evidente, llevan al desarrollo de IMF. Tal es el caso de la fibrilación auricular (por dilatación auricular izquierda), la estenosis aórtica (por aumento de la gradiente de presiones auriculo-ventriculares izquierdas) o la rigidez aórtica (a través del aumento de la poscarga). Esto se debe a que las presiones de llenado del VI que se oponen al cierre valvular, generan y empeoran el *tenting* valvular sistólico mitral, asociándose, además, a disfunción longitudinal oculta ⁽²⁰⁾.

Diagnóstico

a. Historia clínica

La sintomatología es variable y su presentación depende de la gravedad de la regurgitación, el tiempo de evolución, así como de la actividad física del paciente ^(1,2). Tres mecanismos pueden explicarla: a) Aumento de la presión en la aurícula izquierda y congestión pulmonar, caracterizados por disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y ortopnea; b) Disminución del gasto cardíaco que produce fatigabilidad, adelgazamiento y c) Hipertensión pulmonar, derivando en insuficiencia ventricular derecha y síntomas de congestión sistémica ⁽¹⁾.

La mayoría de pacientes con IM crónica significativa desarrollan síntomas de falla ventricular izquierda aproximadamente a los 10 años del diagnóstico, a diferencia de los cuadros agudos que pueden debutar con edema pulmonar y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con IM crónica responden bien al tratamiento médico de inicio, pero la presencia de insuficiencia ventricular izquierda o hipertensión pulmonar severa, traducen un pronóstico relativamente malo ^(1,2).

b. Examen físico

Es factible observar un latido torácico diagonal y, en caso de dilatación del ventrículo derecho, un latido sagital. Habitualmente, a la palpación, el choque de punta es hiperdinámico y está desplazado hacia abajo y hacia la izquierda ⁽²⁾. A la auscultación, el primer ruido puede estar normal o alterado; el segundo ruido

generalmente está ausente debido a la sobreposición del soplo regurgitante, en tanto que la presencia de tercer ruido suele ser expresión de gravedad de la lesión valvular. El soplo de la IM se ausculta a nivel del ápex y suele ser en barra, pansistólico y decreciente (**Figura 2**); puede irradiarse a todo el precordio, el dorso y, especialmente, a la axila. Cuando el soplo es de baja intensidad se recomienda efectuar la auscultación en decúbito lateral izquierdo (maniobra de Pachón) ^(2,3). Es posible encontrar signos de congestión venosa sistémica como ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas en los miembros inferiores en presencia de insuficiencia ventricular derecha ⁽²⁾.

c. Ecocardiografía

Permite evaluar el aparato valvular mitral, las dimensiones de cámaras cardíacas, la función biventricular, el grado de insuficiencia y las valvulopatías asociadas. En caso de mala ventana e información necesaria para manejo invasivo se complementa el estudio con la ecocardiografía transesofágica ⁽¹⁾.

El modo 3D es considerado el *gold standard* para evaluar las dimensiones y la dinámica de la válvula mitral. Su uso en el estudio del jet regurgitante es superior al modo 2D al evaluar el área valvular, el origen del jet y la dimensión de la vena contracta especialmente en presencia de chorros múltiples o excéntricos ^(1,21). Según la valoración ecocardiográfica, la IMF presenta dos patrones bajo la clasificación de Carpentier ^(1,7):

Tipo I. Movimiento y posición valvular normales, se da por defecto de coaptación. Causas: dilatación auricular izquierda, estenosis aórtica, y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Tipo IIIb. Movimiento restrictivo sistólico de los velos por remodelamiento ventricular izquierdo. Causado por cardiomiopatía isquémica (*tethering* asimétrico) o dilatación ventricular (*tethering* simétrico).

Para la evaluación de la severidad se dispone de las siguientes herramientas ecocardiográficas (**Tabla 1**):

- Métodos cualitativos: evaluación del chorro regurgitante y la duración e intensidad de la señal de regurgitación realizados a través del modo *doppler* y *doppler* color. Un jet > 40% del área de la aurícula izquierda indica la presencia de IM severa. Estos métodos no son precisos en jets excéntricos y varían según el estado hemodinámico ⁽²¹⁾.
- Métodos semicuantitativos: incluyen la medición de la vena contracta (> 7 mm), valoración del patrón de llenado de VI (velocidad máxima de onda E > 120 cm/s) y el flujo de venas pulmonares (el cual es normalmente anterógrado con un flujo retrógrado durante la sístole auricular, a mayor severidad mayor disminución del componente sistólico e inversión del flujo sistólico) ⁽²¹⁾.

Tabla 1. Criterios ecocardiográficos de severidad en pacientes con insuficiencia mitral funcional

Evaluación ecocardiográfica del grado de severidad de la IMF					
Cualitativa		Semicuantiativa		Cuantiativa	
Área del jet	Central > 50% de AI o muy excéntrico	Vena contracta	≥7 (>8 en biplano)	EORA PISA	≥ 0,4 cm ²
Flujo convergente	Largo a través de la sístole	Flujo vena pulmonar	No flujo sistólico o sistólico reverso	Volumen regurgitante	≥ 60
Jet (doppler continuo)	Denso, holosistólico, triangular.	Velocidad de flujo mitral	Onda E dominante > 120 cm/s	Fracción regurgitante	≥ 50%
Morfología	Tenting severo y pobre coaptación valvular. Dilatación de AI y VI en etapas crónicas.				

AI: aurícula izquierda. EORA: área del orificio regurgitante efectivo. PISA: área de la zona de isovelocidad proximal. VI: ventrículo izquierdo. Adaptado de Zoghbi WA, et al. (21).

- Métodos cuantitativos: medición del área de orificio de regurgitación basado en el área de la zona de isovelocidad proximal (PISA). El área de orificio regurgitante efectivo (EROA), basado en la ecuación de continuidad, permite valorar la severidad de la IM con un punto de corte de 0,4 cm². También existen otros valores como la medición del volumen regurgitante (≥ 60 mL) o de la fracción regurgitante (≥ 50%) (21).

La ecocardiografía de estrés es de utilidad en pacientes con síntomas desproporcionados respecto a la severidad de

la IM, o a fin de determinar la reserva ventricular contráctil. Un aumento del EROA ≥ 0,13 cm² y/o una presión arterial pulmonar >60 mmHg al esfuerzo, se asocian con peor pronóstico (1).

A nivel miocárdico se puede apreciar el remodelado regional que desplaza los músculos papilares, traccionando las valvas y produciendo una forma de «tienda» a nivel de las valvas (*tenting*), debido al anclaje anormal de las cuerdas (*tethering*), sea simétrico o asimétrico. La evaluación ecocardiográfica de estos fenómenos es importante y se ha correlacionado con la gravedad y etiología de la IM (22,23).

Tabla 2. Características y diferencias de los fenotipos de insuficiencia mitral

Características	Insuficiencia mitral funcional	
	Disfunción regional VI	Disfunción global del VI
Etiología	Infarto de miocardio inferior	Miocardiopatía no isquémica, infartos de miocardio múltiples o anterior extenso.
Remodelado de VI	Principalmente pared inferior	Dilatación global con incremento esfericidad.
Remodelado de AI	Variable	Generalmente severo
Anillo	Leve o sin dilatación, menos dinámico.	Dilatado, aplanado, no dinámico
Morfología de la valva:		
Engrosamiento	No / leve	No / leve
Prolapso o flail	No	No
Calcificación	No / leve	No / leve
Patrón de <i>tethering</i>	Asimétrico	Simétrico
Tenting sistólico	Aumentado	Marcado incremento
Distancia del músculo papilar	Mayor distancia fibrosa posterior papilar-intervalvular	Mayor distancia muscular interpapilar
Dirección del chorro de Insuficiencia mitral	Posterior	Generalmente central
Onda de <i>doppler</i> continuo	La densidad generalmente es uniforme en toda la sístole.	Patrón bifásico, con aumento de la densidad en el flujo sistólico temprano y tardío, y dropout mediastólica
PISA	A menudo no hemisférico	A menudo no hemisférico; puede ser bifásico

VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda. PISA: área de superficie de isovelocidad proximal. Adaptado de Bonow RO, et al. (28).

d. Cateterismo cardiaco

Se utiliza para evaluar el estado hemodinámico y en la evaluación de las arterias coronarias. Una gran onda «V» en el registro de cuña pulmonar sugiere IM, pero su ausencia no la excluye. Además, podemos estimar la presencia de hipertensión pulmonar, tanto poscapilar aislada como mixta. Esta última sugiere enfermedad vascular pulmonar y alto riesgo de falla derecha tras la cirugía. De ahí la importancia de la adecuada medición de dichas presiones para optimizar terapia con vasodilatadores y diuréticos, de ser necesario ⁽¹⁾.

e. Resonancia magnética nuclear (RMN)

Considerada el *gold standard* en la evaluación funcional y dimensional de las cámaras cardiacas ⁽¹⁾. Puede proveer una evaluación precisa de la disfunción miocárdica, motilidad segmentaria, fibrosis o grado de severidad, y evaluar el diámetro telediastólico del VI, sobre todo en el contexto de remodelamiento esférico apical y medioventricular de dicha cámara ^(3,24). Además, es superior a la ecocardiografía 2D y 3D para la caracterización de la disfunción del anillo mitral ⁽²⁵⁾.

El uso de captación retardada de gadolinio y mapeo T1 permiten identificar fibrosis de la pared posterior del VI y de los músculos papilares, capaces de predecir eventos arrítmicos en IM degenerativa, pero aún está en estudio su uso en IMF ^(26,27).

IM por tethering asimétrico. Considerada como la IM isquémica clásica, relacionada al infarto de cara inferolateral. Produce remodelamiento progresivo y un aumento del área de *tenting* valvular (leve a moderado). En la evaluación ecocardiográfica se evidencia un jet regurgitante posterior por restricción del movimiento del velo anterior. Estos pacientes presentan pobre respuesta al tratamiento médico, con indicación frecuente de manejo quirúrgico ^(1,8,28).

IM por tethering simétrico. Relacionado con infarto anterior extenso o múltiple y a cardiomiopatía no isquémica. Presentan un remodelamiento esférico excéntrico y *tethering* bivalvar evidenciado como un jet regurgitante central debido a la disfunción global de la motilidad ventricular. Estos pacientes tienen buena respuesta al tratamiento médico y/o terapia de resincronización cardiaca ^(8,28).

IM por dilatación anular. Propia de pacientes con fibrilación auricular. Es causada por remodelamiento auricular y alargamiento del anillo mitral, se manifiesta como un jet regurgitante central sin presencia de coaptación central de los velos ni *tethering* significativo ^(3,4). El retorno al ritmo sinusal en estos pacientes ha demostrado revertir el remodelamiento auricular izquierdo, reducir el tamaño anular y disminuir la severidad de la IM ⁽²⁹⁾.

Cabe resaltar que la dilatación del anillo mitral aumenta la severidad de la IM si está asociada a *tethering* ^(3,8).

Clasificación

De acuerdo con la etiología y los mecanismos subyacentes, se ha clasificado a la IMF según su estructura, grado de coaptación y cierre valvular (**Tabla 2**) ⁽²⁸⁾.

Tratamiento

a. Tratamiento médico

Al inicio debe basarse en los parámetros terapéuticos establecidos según las guías de práctica clínica ^(23,30), su beneficio

Tabla 3. Indicaciones, contraindicaciones y factores favorables para el uso de MitraClip en insuficiencia mitral funcional o secundaria

Indicación	Contraindicación
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con IM moderada a severa, insuficiencia cardiaca refractaria a tratamiento médico óptimo e indicación prohibitiva quirúrgica. • Pacientes con comorbilidades que no impiden el beneficio esperado de la reducción de la regurgitación mitral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no puedan tolerar el uso de anticoagulantes periprocedimiento. • Endocarditis activa valvular mitral. • Enfermedad reumática valvular. • Presencia de coágulos intracardiacos. • Trombosis venosa femoral o de la vena cava inferior. • FEVI <20% y/o VDFVI >70 mm
Factores favorables	
<ul style="list-style-type: none"> • Calcificación mínima o ausente. • Gradiente transmitral < 4 mm. • Patología valvular no comisural. • Profundidad de coaptación <11 mm y longitud de coaptación > 2mm. • Longitud de la zona de agarre > 10 mm. • FEVI >25% y VDFVI ≤ 55 mm. 	

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VDFVI: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Adaptado de Gössl M, Sorajja P. MitraClip patient selection: inclusion and exclusion criteria for optimal outcomes. Ann Cardiothorac Surg. 2018;7(6):771-775. DOI: 10.21037/acs.2018.08.04

se establece por la modulación de los cambios fibróticos en la válvula mitral, regulación neurohormonal y reducción de la masa del VI⁽³⁰⁾.

Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y beta bloqueantes son el pilar terapéutico y están indicados en todo paciente con disfunción ventricular izquierda e IMF. Un estudio observacional encontró que el uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca mejoraba la función sistólica al cabo de 6 a 12 meses, con disminución de la severidad de la IMF⁽³¹⁾. En otro ensayo clínico, el carvedilol demostró reducir la masa ventricular y el remodelado esférico en pacientes con cardiomiopatía dilatada con mejoría de la función cardiaca. Por ello, se plantea que estos medicamentos, al impedir y revertir el progreso del remodelado ventricular, pueden reducir el grado de severidad de la IMF^(23,32).

El uso combinado de fármacos para insuficiencia cardiaca ha demostrado una mejora hemodinámica significativa en pacientes con IMF severa, tal como lo reporta un ensayo clínico donde el uso de digoxina, diuréticos, IECA y metoprolol evidenció una reducción del volumen telesistólico y telediastólico del VI con mejoría de la IMF; sin embargo, no hubo reducción significativa en mortalidad y readmisión⁽³³⁾.

En el estudio PRIME⁽³⁴⁾, el uso de sacubitril/valsartán demostró reducción del área del orificio regurgitante efectivo en comparación a solo valsartán en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida y regurgitación mitral funcional.

En otro estudio, el uso de digoxina y diuréticos, con dosis progresivas de lisinopril y dinitrato de isosorbide, demostró una disminución del grado de severidad de la IM en el 40% de los pacientes, una mejoría en la función sistólica del VI y disminución de las dimensiones telediastólicas del VI en pacientes que respondieron al tratamiento⁽³⁵⁾.

b. Terapia de resincronización cardiaca (TRC)

Demostró ser beneficiosa en pacientes con IMF e insuficiencia cardiaca con tratamiento médico óptimo, gracias a su capacidad para mejorar las fuerzas de cierre valvular, reducir las fuerzas de *tethering*, reformar la función y geometría anular y corregir la regurgitación mitral diastólica⁽¹⁾. Su uso está recomendado, previo a la intervención quirúrgica o percutánea, en pacientes con ritmo sinusal, disnea NYHA II a VI (a pesar de tratamiento médico óptimo), fracción de eyección de VI <35% y bloqueo completo de rama izquierda (BRI) con un QRS > 150 ms. También puede ser útil en pacientes con QRS >150 ms y BRI ausente y en aquellos con BRI y QRS 120 a 149 ms⁽⁶⁾.

El estudio MIRACLE⁽³⁶⁾ evaluó el uso de TRC en pacientes con BRI y QRS > 130 ms; se observó una reducción del volumen telesistólico y telediastólico del VI; mejoría de la función cardiaca y

reducción del área del jet regurgitante mitral. En otros estudios de similares características (MUSTIC⁽³⁷⁾ y CARE-HF⁽³⁸⁾), la TRC demostró una reducción significativa de la severidad en el 40 a 50% de pacientes, asociado a una mejoría de las dimensiones ventriculares, retraso interventricular, volumen telesistólico, función sistólica y síntomas luego de 3 a 6 meses de tratamiento^(37,38).

Adicionalmente, se ha observado un incremento inmediato de la función sistólica y mejoría de la disincronía posterior al implante de TRC, en un 50% de casos, así como un remodelamiento reverso ventricular a largo plazo (12 meses)⁽³⁹⁾. Sin embargo, la persistencia de severidad en la IMF a los 3 – 6 meses posterior a TRC es un factor de mal pronóstico asociado con mayor presencia de eventos arrítmicos y menor remodelamiento inverso^(1,40).

Un ensayo clínico aleatorizado observó que aquellos pacientes que respondieron al tratamiento hasta tres meses posteriores al implante de TRC, no requirieron de ningún tipo de intervención adicional a largo plazo; por lo que los autores proponen el retraso de la intervención quirúrgica hasta el tercer mes de seguimiento debido a la posibilidad de respuesta terapéutica⁽⁴¹⁾.

c. Intervención percutánea

Existen diferentes técnicas de abordaje, como la anuloplastia, el reemplazo valvular mitral transcater y la reparación borde a borde^(42,43).

El dispositivo de anuloplastia directa (Cardioband TM) es un abordaje prometedor que reproduce parcialmente al método quirúrgico y se utiliza en pacientes con IM asociada a dilatación de anillo mitral. Su uso ha reportado una reducción clínica significativa del grado de severidad de las dimensiones anulares y un aumento del remodelamiento reverso⁽⁴²⁾.

El abordaje por anuloplastia indirecta (Carillon) es un método sencillo y reproducible que se realiza a través de la colocación de un dispositivo en el seno coronario; debido a su proximidad con el anillo mitral. Lamentablemente y a pesar de su evidencia clínica positiva, este método tiene sus desventajas debido a la variabilidad del alineamiento del plano anular y el seno coronario, así como el riesgo de obstrucción de la arteria circunfleja^(42,43).

En la última década, se han desarrollado técnicas de reemplazo valvular mitral percutáneo (Cardiovalve, Tendyne) con escaso progreso debido a la compleja anatomía de la válvula mitral y la variabilidad anatómica. A pesar de ello, hay evidencia de experiencia clínica con buenos resultados sobre su uso en determinados pacientes con alto riesgo quirúrgico⁽⁴²⁾.

El MitraClip es actualmente el tipo de abordaje más utilizado en la IMF, como alternativa a la intervención quirúrgica;

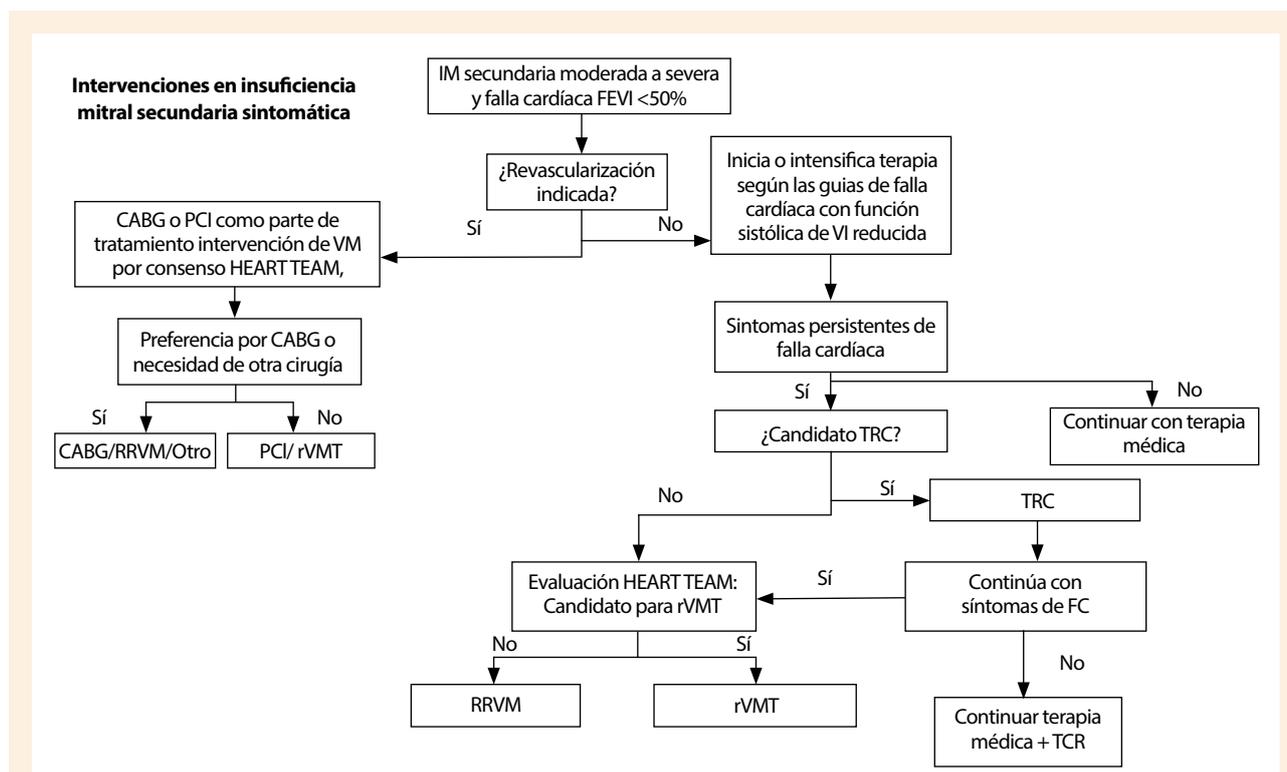


Figura 3. Algoritmo de manejo invasivo en insuficiencia mitral secundaria sintomática

IM: insuficiencia mitral, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, CABG (inglés): bypass aorto-coronario, PCI: intervención percutánea coronario, VM: válvula mitral, RRVM: Reparación o reemplazo de válvula mitral, FC: falla cardíaca, TCR: terapia de resincronización cardíaca, rVMT: reparación transcatéter de válvula mitral, VI: ventrículo izquierdo. Adaptado de Bonow RO, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee in J Am Coll Cardio. 2020.

cuyo objetivo es desarrollar un procedimiento de bajo riesgo capaz de reducir la severidad de la IM y asegurar una mejoría clínica significativa. Consta de una técnica de reparo percutáneo utilizando dispositivos de agarre para aproximar los bordes de los velos mitrales. Su uso está aprobado por la FDA para pacientes con IMF e insuficiencia cardíaca en tratamiento óptimo que posean contraindicación quirúrgica (42, 43) (Tabla 3). A la fecha, existen tres estudios que han evaluado su empleo (43-46):

El estudio EVEREST II (Endovascular edge to edge Repair) (45), es el primero que comparó el tratamiento quirúrgico convencional y la intervención percutánea en pacientes con bajo riesgo quirúrgico. Los datos revelaron que, a pesar de ser una intervención percutánea relativamente segura, era menos efectiva que la cirugía, debido a poseer menor tiempo libre de muerte, cirugía valvular, reintervención o presencia de IM moderada a severa. Sin embargo, un subanálisis del estudio demostró el potencial beneficio de la intervención percutánea en pacientes mayores de 70 años.

Basados en los resultados de este estudio se desarrollaron otros dos ensayos clínicos sobre el uso de MitraClip:

El estudio MITRA-FR (45) evaluó pacientes con IMF severa e insuficiencia cardíaca en tratamiento médico, sometidos a

reparación percutánea borde a borde versus terapia médica. Los resultados demostraron que no hubo diferencia significativa entre los grupos en mortalidad y rehospitalización a 12 meses. Por otra parte, el estudio COAPT (46) incluyó pacientes con IMF moderada a severa e insuficiencia cardíaca, comparando el uso de MitraClip más terapia médica óptima versus tratamiento médico aislado. Se observó que en el grupo de intervención (MitraClip) hubo disminución de hospitalización por falla cardíaca a los 24 meses (punto final primario), remodelamiento ventricular, muerte y hospitalización al año; necesidad de asistencia mecánica ventricular al año y muerte por todas las causas a los 24 meses; además, el número de pacientes a tratar (NNT) para prevenir una hospitalización dentro de los 24 meses de seguimiento fue 3,1 (46).

d. Cirugía

De acuerdo con la actualización del consenso de expertos del Colegio Americano de Cardiología 2020, la recomendación de tratamiento quirúrgico, asociado o no con revascularización miocárdica, es una postura que solo evidenció mejoría en calidad de vida, pero no en disminución de la mortalidad (16).

En casos seleccionados se puede optar por la reparación de la válvula mitral durante la revascularización miocárdica

quirúrgica si los pacientes tienen enfermedad coronaria multiarterial más IMF moderada, aunque su beneficio en este contexto es incierto ⁽⁴⁷⁾.

Si la IMF es severa, se podría plantear el tratamiento por reparación o reemplazo, si el paciente va a someterse a otra cirugía cardíaca, o como cirugía aislada si la clase funcional es avanzada a pesar de terapia médica óptima en ciertos casos. El modo de tratamiento va a depender de las condiciones del paciente, morfología del aparato valvular mitral y experiencia del centro ^(1,6).

La técnica quirúrgica de reparación versus reemplazo en IMF severa demostró mayor recurrencia de insuficiencia moderada-severa y mayores reingresos en el grupo de reparación

valvular ⁽⁴⁸⁾. Esto se puede deber a variables ecocardiográficas que empobrecen el éxito de la reparación, como el grado de deformación valvular y el remodelamiento del VI ^(3,6,8).

En caso de recurrencia, la decisión terapéutica es dada según el riesgo quirúrgico, probabilidad de buenos resultados y método quirúrgico previo. Esta debe ser una decisión multidisciplinaria basada en la experiencia del centro. Si el paciente es refractario a tratamiento médico y/o quirúrgico, y presenta un cuadro progresivo de insuficiencia cardíaca a estadios avanzados, se debe considerar la indicación de trasplante cardíaco si se cumplen los criterios necesarios para su aplicación ^(1,6,49) (**Figura 3**).

Referencias bibliográficas

- Del Forno B, De Bonis M, Agrícola E, Melillo F, Schiavi D, Castiglioni A. *et al.* Mitral valve regurgitation: a disease with a wide spectrum of therapeutic options. *Nat Rev Cardiol.* 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0395-7.
- Shah T, Zhong M, Minutello RM. Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):327-36. doi: 10.1097/crd.0000000000000269
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)9208-8.
- De Marchena E, Badiye A, Robalino G, Juntila J, Atapattu S, Nakamura M *et al.* Respective prevalence of the different carpenter classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg.* 2011;26(4):385-92. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01274.x
- Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B *et al.* Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart.* 2017;103(21): 1696-703. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310894.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Fleisher LA *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(25):e1159-e95. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
- Comín J, Manito N, Roca J, Castells E and Esplugas E *et al.* Insuficiencia mitral funcional. Fisiopatología e impacto del tratamiento médico y de las técnicas quirúrgicas de reducción ventricular izquierda. *Rev Española Cardiol.* 1999;52(7):512-20. doi: 10.1016/S0300-8932(99)74959-6.
- Agrícola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A *et al.* Ischemic mitral regurgitation: Mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(2):207-21. doi: 10.1016/j.euje.2007.03.034.
- Rodríguez-Roda J, Ruiz M, Rodríguez-Abella H, Cuerpo G, Donado A, Pita A *et al.* Situaciones Especiales. Insuficiencia Mitral Isquémica. *Cir. Cardiov.* 2010;17(4):337-44. doi: 10.1016/S1134-0096(10)70084-X.
- Varma PK, Krishna N, Jose RL and Madkaiker AN *et al.* Ischemic mitral regurgitation. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(4):432-439. doi: 10.4103/aca.ACA_58_17.
- Hung JW. Ischemic (functional) mitral regurgitation. *Cardiol Clin* 2013;31(2):231-236. doi: 10.1016/j.ccl.2013.04.003
- Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T and David T *et al.* Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg.* 2006;81(3):1153-1161. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.080.
- Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Chow CM, Sullivan S, Schwammenthal E *et al.* Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: Insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation.* 2001;104(16):1952-7. doi: 10.1161/hc4101.097112.
- Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, Tanabe H, Jiang L, Schwammenthal E *et al.* Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: Three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):641-8. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01134-7.
- Lancellotti P, Dulgheru R, Marchetta S, Oury C and Garby M *et al.* Valve Disease in Heart Failure: Secondary but Not Irrelevant. *Heart Fail Clin.* 2019;15(2):219-27. doi: 10.1016/j.hfc.2018.12.014.
- He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganatham AP and Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 1997;96(6):1826-34. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1826.
- Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T *et al.* Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):763-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.048.
- Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ *et al.* Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation.* 2008;118(8):845-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440.
- Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S *et al.* Active adaptation of the tethered mitral valve: Insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation.* 2009;120(4):334-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846782.
- Inciardi RM, Rossi A, Benfari G and Cicoira M. Fill in the Gaps of Secondary Mitral Regurgitation: a Continuum Challenge From Pathophysiology to Prognosis. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(2):106-15. doi: 10.1007/s11897-018-0379-7.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA *et al.* Recommendations for Noninvasive Evaluation of

- Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-71. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>.
22. Srichai MB, Grimm RA, Stillman AE, Gillinov AM, Rodriguez LL, Lieber ML *et al.* Ischemic mitral regurgitation: impact of the left ventricle and mitral valve in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(1):170-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.01.068.
 23. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL *et al.* Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation.* 1997 Sep 16;96(6):1999-2008. doi: doi.org/10.1161/01.CIR.96.6.1999.
 24. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A *et al.* Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(11):1078-88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.047.
 25. Essayagh B, Iacuzio L, Civaia F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Levy F. Usefulness of 3-Tesla Cardiac Magnetic Resonance to Detect Mitral Annular Disjunction in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):1725-30. doi:10.1016/j.amjcard.2019.08.047
 26. Han Y, Peters D, Salton C, Bzymek D, Nezafat R, Goddu B *et al.* Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(3):294-303. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.01.013.
 27. Miller MA, Dukkupati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2904-14. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.048.
 28. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S *et al.* 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):3000]. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2236-70. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.005.
 29. Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, Morihisa K, Kuriyama N, Asada Y *et al.* Reverse Remodeling of the mitral valve complex after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A Serial 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(10):e009317. doi: 10.1161/circimaging.119.009317.
 30. Boltwood CM Jr, Shah PM. Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(17):1946-47. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.078.
 31. Comin-Colet J, Sánchez-Corral MA, Manito N, Gomez-Hospital JA, Roca J, Fernandez-Nofreiras E *et al.* Effect of carvedilol therapy on functional mitral regurgitation, ventricular remodeling, and contractility in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Transplant Proc.* 2002;34(1):177-8. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02717-8.
 32. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, Rodriguez-Larrain J, Robertson AD, Bristow MR *et al.* Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1201-05. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00059-4.
 33. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B, Böhm M, Darius M, Delius W *et al.* Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):679-91. doi: 10.1016/s1388-9842(03)00105-3.
 34. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, Hong GR, Lee S, Kim MS, *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation.* 2019;139(11):1354-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077.
 35. Levine AB, Muller C, Levine TB. Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1299-30. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00623-7.
 36. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR *et al.* Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(15):1985-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9.
 37. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M *et al.* Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response. A report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(6):438-45. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.036.
 38. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, *et al.* for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80. doi: 10.1056/NEJM200103223441202.
 39. Sitges M, Vidal B, Delgado V, Mont L, Garcia-Alvarez A, Tolosana JM, *et al.* Long-term effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral valve regurgitation. *Am J Cardiol.* 2009;104(3):383-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.060.
 40. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, Pena-Hernandez J, Jimenez-Navarro M, Fernandez *et al.* Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):131-7. doi: 10.1093/ejehocardi/jep184.
 41. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P *et al.* Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace.* 2011;13(6):829-38. doi: 10.1093/europace/eur047.
 42. Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Transcatheter Mitral Valve Replacement: Insights From Early Clinical Experience and Future Challenges. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2175-92. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.045.
 43. Nappi F, Avtaar Singh SS, Padala M, Attias D, Nejari M, Mihos CG *et al.* The Choice of Treatment in Ischemic Mitral Regurgitation With Reduced Left Ventricular Function. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(6):1901-12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.06.039.
 44. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, *et al.* Randomized comparison of percutaneous repair. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2844-54 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>.
 45. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N *et al.* Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018 ;379(24) 2297-30. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
 46. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM *et al.* Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
 47. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, *et al.* Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation.* 2012;126(21):2502-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818.
 48. Kon MW, Myerson SG, Moat NE, Pennell DJ *et al.* Quantification of regurgitant fraction in mitral regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(4):600-7.
 49. Aphram G, De Kerchove L, Mastrobuoni S, Navarra E, Solari S, Tamer S, *et al.* Re- repair of the failed mitral valve: insights into aetiology and surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(4):774-80. doi: 10.1093/ejcts/ezy111.