

# Terapia de resincronización cardíaca. Incidencia y mecanismos involucrados en la reducción de la insuficiencia mitral funcional

## Cardiac Resynchronization Therapy. Incidence and Mechanisms Involved in the Reduction of Functional Mitral Regurgitation

NÉSTOR O. GALIZIO<sup>1</sup>, MARÍA E. AMREIN<sup>1</sup>, JOSÉ L. GONZÁLEZ<sup>1</sup>, GUILLERMO A. CARNERO<sup>1</sup>, MAURICIO A. MYSUTA<sup>1</sup>, ERNESTO GUEVARA<sup>2</sup>, LILIANA FAVALORO<sup>3</sup>, ROBERTO FAVALORO<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia mitral funcional (IMF) es común en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). La IMF moderada/grave (M/G) se asocia a peor pronóstico.

**Objetivo:** Describir la prevalencia de IMF y los mecanismos involucrados en su reducción en respondedores a la terapia de resincronización cardíaca (TRC) a los 6 meses comparados con 12 y 24 meses.

**Métodos:** Entre 2009 y 2018 fueron tratados 338 pts. Respondedores: reducción de CF NYHA  $\geq 1$  grado o aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\geq 5\%$  (absoluto). La IMF se graduó en 4 puntos: No-IMF, leve, M y G, y se la relacionó con las mediciones ecocardiográficas. Características Basales: edad  $64 \pm 10$  años, hombres 71%, CF-NYHA II-III 92%, bloqueo de rama izquierda (BRI) 67%, QRS  $\geq 150$  ms 75%, diámetro diastólico del VI (DDVI)  $68 \pm 9$  mm, diámetro sistólico del VI (DSVI)  $52 \pm 12$  mm, FEVI  $24 \pm 7\%$ .

**Resultados:** La prevalencia de IMF fue del 92,6%. A los 6 meses, 86% fueron respondedores y 23% de ellos mejoraron de IMF-M/G a IMF-Leve/No-IMF. Hubo un fuerte remodelado inverso: DDVI  $68 \pm 10$  vs  $63 \pm 11$  mm, ( $p = 0,0001$ ), DSVI  $55 \pm 12$  vs  $50 \pm 13$  mm, ( $p = 0,0006$ ) y FEVI  $25 \pm 11$  vs  $33 \pm 10\%$ , ( $p = 0,00001$ ). Comparando 6 con 12 meses 89,4% fueron respondedores, 8% mejoraron de IMF-M/G a IMF-Leve/No-IMF. Comparando 6 con 24 meses 88% fueron respondedores, 14,6% mejoraron de IMF-M/G a IMF-Leve/No-IMF. Entre 6 y 12 y 6 y 24 meses no hubo remodelado inverso significativo.

**Conclusiones:** La prevalencia de IMF fue elevada. El mayor remodelado inverso y reducción de la IMF se observaron a los 6 meses, siendo el primero el principal mecanismo en la reducción de la IMF. Esta mejoría se sostuvo a los 12 y 24 meses.

**Palabras clave:** Terapia de Resincronización Cardíaca - Insuficiencia de la Válvula Mitral - Remodelación Ventricular - Insuficiencia Cardíaca

### ABSTRACT

**Background:** Functional mitral regurgitation (FMR) is common in heart failure, and moderate/severe (M/S) FMR is associated with worse prognosis.

**Objective:** The aim of this study was to describe the prevalence of FMR and the mechanisms involved in its reduction in responders to cardiac resynchronization therapy (CRT) at 6 months compared with 12 and 24 months.

**Methods:** Between 2009 and 2018, 338 patients received CRT. Patients showing NYHA functional class (FC) reduction  $\geq 1$  or left ventricular ejection fraction (LVEF) absolute increase  $\geq 5\%$  were considered responders. Functional mitral regurgitation was graded using a 4-point scale into none-, mild-, M- and S-FMR, and was related to echocardiographic measurements. Baseline patient characteristics were: age  $64 \pm 10$  years, men 71%, NYHA FC II-III 92%, left bundle branch block (LBBB) 67%, QRS  $\geq 150$  ms 75%, LV diastolic diameter (LVDD)  $68 \pm 9$  mm, LV systolic diameter (LVSD)  $52 \pm 12$  mm, and LVEF  $24 \pm 7\%$ .

**Results:** The prevalence of FMR was 92.6%. At 6 months, 86% were responders, 23% improved from M/S-FMR to mild/none-FMR and there was strong reverse remodeling: LVDD  $68 \pm 10$  vs.  $63 \pm 11$  mm, ( $p=0.0001$ ), LVSD  $55 \pm 12$  vs.  $50 \pm 13$  mm, ( $p=0.0006$ ) and LVEF  $25 \pm 11$  vs.  $33 \pm 10\%$ , ( $p=0.00001$ ). Comparing 6 with 12 months, 89.4% were responders and 8% improved M/S-FMR to mild/none-FMR. Comparing 6 with 24 months, 88% were responders and 14.6% improved M/S-FMR to mild/none-FMR. Between 6 and 12 and 6 and 24 months, there was no significant reverse remodeling.

**Conclusions:** The prevalence of FMR was high. The highest reverse remodeling and FMR reduction was observed at 6 months, the former being the main mechanism of FMR reduction. This improvement persisted at 12 and 24 months.

**Key words:** Cardiac resynchronization Therapy - Mitral Valve Insufficiency - Ventricular Remodeling - Heart Failure

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:31-35. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20477>

Recibido: 23/10/2021 - Aceptado: 09/01/2022

**Dirección para separatas:** Eugenia Amrein. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Avenida Belgrano 1817 6to piso. Departamento de Electrofisiología y arritmias. Email: mamrein@ffavaloro.org

Este trabajo científico obtuvo el Premio Rosenbaum 2021 en Electrofisiología

<sup>1</sup>Servicio de Electrofisiología y arritmias. Hospital Universitario Fundación Favaloro

<sup>2</sup>Servicio de Ecocardiografía. Hospital Universitario Fundación Favaloro

<sup>3</sup>Servicio de Insuficiencia cardíaca y trasplante. Hospital Universitario Fundación Favaloro

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral funcional (IMF) es común en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), tanto por cardiomiopatía isquémica (CMI) como no isquémica (CMNI). (1) La IMF moderada (M) o grave (G) se asocia a peor pronóstico por un aumento significativo en la morbimortalidad. (2)

La prevalencia de la IMF se estima entre 20-50% en pacientes con CMI y 55-65% en pacientes con CMNI y se asocia a un aumento de riesgo de IC de tres veces en ambos grupos y de muerte a los 5 años de seguimiento de 1,6 veces en el primer grupo y 2 veces en el último. (3,4)

No obstante, hasta el momento no existe tratamiento médico o quirúrgico para la IMF que resulte efectivo para disminuir dichos riesgos.

La válvula mitral es una estructura muy compleja cuyo funcionamiento depende de la interacción entre las valvas, el anillo mitral, el aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares) y el ventrículo izquierdo (VI). Las valvas se cierran con una importante superposición, denominada reserva de coaptación. La reducción de dicha reserva se debe al desbalance entre las fuerzas de tracción (*tethering*) y las de cierre sobre las valvas, en favor de las primeras (Figura 1).

Diversos estudios han demostrado que el implante de terapia de resincronización cardíaca (TRC) puede reducir dicho desbalance, al disminuir la disincronía del VI por los siguientes mecanismos: aumento de las fuerzas de cierre (sincronía global), reducción de las fuerzas de *tethering* y remodelado de la geometría del anillo (sincronía local), además de la corrección de la insuficiencia mitral diastólica por sincronía auriculo-ventricular. (5-7)

Se han propuesto 2 fases en la reducción de la IMF después del implante de la TRC: a) la reducción

inmediata de la IMF ocurriría dentro de los primeros 6 meses y se debería a un efecto inmediato por la resincronización en la contracción de los músculos papilares, con una disminución de los vectores de *tethering* y reducción en la sobrecarga de volumen; b) la reducción a más largo plazo dependería del remodelado inverso del VI, con reducción de la dilatación y esfericidad del mismo, minimización de las fuerzas de *tethering* sobre el aparato valvular mitral y mejora de las fuerzas de cierre por aumento de la contractilidad. (8)

El objetivo de nuestro estudio fue describir la prevalencia de IMF en pacientes implantados con TRC y los mecanismos involucrados en su reducción en los pacientes respondedores a los 6 meses, comparados con los respondedores a largo plazo (12 y 24 meses).

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico retrospectivo que incluyó 338 pacientes con IC implantados con TRC entre 2009 y 2018. Se evaluaron parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos: CF de la NYHA, diámetro diastólico del VI (DDVI), diámetro sistólico del VI (DSVI) y fracción de eyección del VI (FEVI). La IMF se evaluó de acuerdo a las guías midiendo el área del orificio regurgitante efectivo, el volumen regurgitante y la fracción de regurgitación. Su gravedad se graduó en una escala de 4 puntos: No-IMF, leve (L), moderada (M) y grave (G). Dichos parámetros se evaluaron previamente al implante y a los 6 meses y estos últimos se compararon con los obtenidos a los 12 y 24 meses.

Se consideró respondedores a aquellos pacientes que redujeron al menos  $\geq 1$  CF NYHA o incrementaron su FEVI  $\geq 5\%$  (absoluto), super-respondedores cuando la FEVI aumentó  $\geq 10\%$  (absoluto) y normalizadores cuando la FEVI alcanzó  $\geq 50\%$ . Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento médico optimizado.

Se excluyeron aquellos pacientes que no presentaban evaluación clínica y ecocardiográfica completa en cada control,

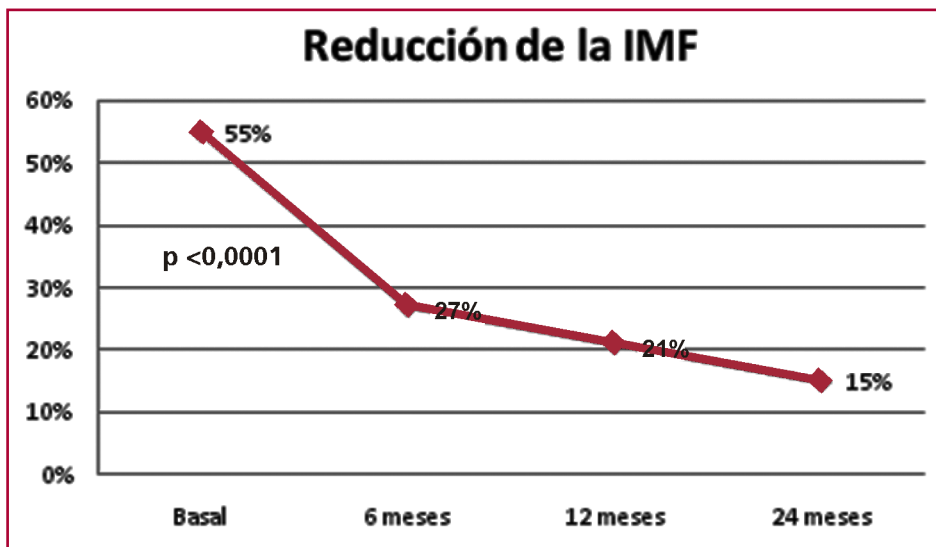


Fig. 1. Reducción de la IMF en el tiempo

IMF: insuficiencia mitral funcional

quedando aquellos que siempre la tuvieron: 237 a los 6 meses, 170 a los 12 y 132 a los 24 meses.

En los pacientes respondedores se evaluaron los cambios en la IMF y sus mecanismos.

Las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilo y las categóricas como números y porcentajes. Para las variables continuas con distribución normal se utilizó el test de t y para las de distribución no normal el test de Mann Whitney. Las variables categóricas se compararon con test de chi cuadrado o test de Fisher según correspondiera. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características basales se muestran en la Tabla 1.

A los 6 meses post implante se evaluó, en los respondedores, los cambios en la IMF y mecanismos involucrados en su reducción en 237 de los 338 pacientes implantados. En dicho período 204 de 237 pacientes fueron respondedores (86%), 86 (36%) super-respondedores y 22 (9%) normalizaron la FEVI. De los 204 respondedores, 83 (40,6%) redujeron su IMF  $\geq 1$  grado y 46 (23%) pasaron de IMF-M/G a IMF L/No-IMF. Además, se observó un fuerte remodelado inverso.

Cuando se comparó 6 vs 12 meses, se observó que 152 de 170 pacientes (89,4%) eran respondedores. De ellos, 35 (23%) redujeron su IMF  $\geq 1$  grado y 12 (8%) pasaron de IMF-M/G a IMF L/No-IMF. A diferencia de lo observado a los 6 meses, en este período no se observó un remodelado inverso significativo.

Por último, analizando 6 vs 24 meses, 116 de 132 pacientes (88%) seguían siendo respondedores, 26 de ellos (22%) mejoraron su IMF  $\geq 1$  grado y 17 (14,6%) pasaron de IMF-M/G a IMF L/No-IMF. Se observaron pequeños cambios en los diámetros del VI y una tendencia a mejor FEVI entre los 6 y 24 meses, sin diferencias estadísticamente significativas.

La comparación de los resultados obtenidos en los distintos períodos analizados respecto a la IMF M/G y los datos volumétricos se expone en la Tabla 2. En cada período de tiempo analizado hubo pocos pacientes que empeoraron su IMF, de L-no IM a IM M-G: 2% entre el basal y los 6 meses, 5% entre los 6 y 12 meses y 6% entre los 6 y 24 meses.

La figura 1 muestra la evolución de la IMF M/G desde el basal hasta los 24 meses y la figura 2 la evolución de la FEVI en el tiempo.

## DISCUSIÓN

La IMF es común en pacientes con IC, tanto de etiología isquémica como no isquémica. La TRC se presenta como la mejor terapia para reducirla.

Son varios los estudios que demuestran el beneficio de la TRC para tal fin. En el estudio CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) la TRC redujo el retardo mecánico interventricular, el volumen de fin de sístole y el área de regurgitación mitral, con el consiguiente aumento de la FEVI y mejoría de síntomas y

**Tabla 1.** Características basales (n = 338)

Características clínicas	n	%/DS
Hombres	239	71%
Edad (años)	64	10
CMI	215	63,6%
CMNI	123	36,4%
Prevención Primaria	301	89%
CF NYHA II/III	311	92%
<b>ECG</b>		
RS	256	76%
BCRI	227	67%
dQRS ms (media y DE)	156	27
QRS $\geq 150$ ms	253	75%
<b>Características ecocardiográficas</b>		
DDVI mm (media y DE)	68	9
DSVI mm (media y DE)	52	12
FEVI % (media y DE)	24,7	9
IM total	313	92,6%
IM L	140	44,8%
IM M	110	35,1%
IM G	63	20,1%

CMI: cardiomiopatía isquémica CMNI: cardiomiopatía no isquémica

RS: ritmo sinusal BCRI: bloqueo completo de rama izquierda

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo

DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IM: insuficiencia mitral L leve M moderada G grave

DE: desviación estándar

calidad de vida, comparado con el tratamiento médico, hecho corroborado por otras publicaciones (9-14).

Cabe destacar que la gravedad de la IMF a los tres meses resultó ser el predictor independiente más fuerte de mortalidad. Esto resalta el valor pronóstico de respuesta de la IMF en estos pacientes y la importancia del *timing* adecuado para intervenirlos. (15)

Sin embargo, es importante destacar que dichos estudios tienen muchas limitaciones. Incluyen diferentes poblaciones de pacientes, en su mayoría en CF NYHA III-IV y QRS  $\geq 120$  ms, lo que difiere con las indicaciones de las guías actuales de práctica clínica. (16) Además, muchos de ellos tienen una superposición en la graduación de la IMF, comparando aquellos con IMF leve/M con IMF M/G. Por último, el método de cuantificación ecocardiográfica de la IMF no siempre es el mismo. (8).

Es por ello que en nuestro estudio incluimos pacientes predominantemente en CF NYHA II/III (92%), con un alto porcentaje de pacientes con QRS  $\geq 150$  ms (75%), y la medición de la IMF se realizó por métodos cuantitativos y se graduó en los 4 puntos anteriormente descritos.

**Tabla 2.** Resumen de resultados

Total TRC-P/D IMF 313/338 pts (92,8%)	IMF G	IMF M	DDVI (mm)	DSVI (mm)	FEVI (%)
Basal vs 6 m Respondedores 204/237 (86%)	36/204 (18%)	62/204 (30%)	BASAL	58 ± 12	24 ± 11
			70 ± 10		
	16/204 (8%) (p = 0,002)	40/204 (20%) (p = 0,01)	6 MESES	50 ± 13 (p = 0,001)	32 ± 11 (p = 0,00001)
			63,5 ± 11 (p = 0,0001)		
6 vs 12 m Respondedores 152/170 (89%)	11/152 (7%)	26/152 (17%)	6 MESES	49 ± 14	34 ± 10
			63 ± 12		
	10/152 (6,5%) (p = 0,8)	22/152 (14%) (p = 0,5)	12 MESES	49 ± 14 (p = 0,9)	36 ± 11 (p = 0,2)
			63 ± 12 (p = 0,5)		
6 vs 24 m Respondedores 116/132 (88%)	8/116 (7%)	20/116 (17%)	6 MESES	49 ± 14	35 ± 10
			63 ± 12		
	5/116 (4%) (p = 0,39)	13/116 (11%) (p = 0,18)	24 MESES	46 ± 143 (p = 0,2)	38 ± 12 (p = 0,06)
			61 ± 11 (p = 0,1)		

Comparación de la IMF G y M, DDVI, DSVI y FEVI en los distintos periodos de tiempo.

TRC: terapia de resincronización cardiaca

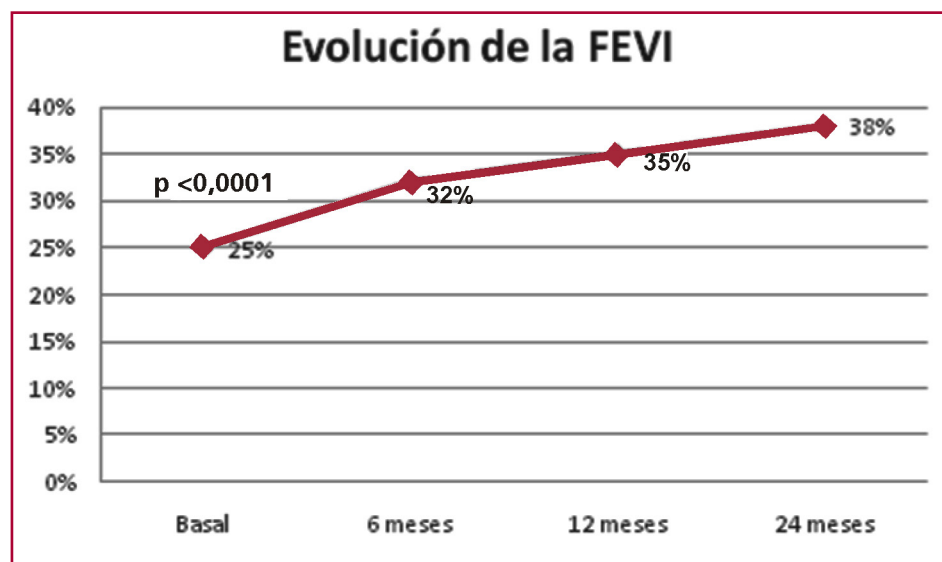
IMF: insuficiencia mitral funcional

M: moderada, G: grave

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo

DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo



**Fig. 2.** Evolución de la FEVI en el tiempo

FEVI fracción de eyección ventricular izquierda.

Nuestra población mostró una alta prevalencia de IMF (92,6%), con un alto porcentaje de respondedores a los 6 meses (86%), que se sostuvo en el tiempo. La mayor incidencia de reducción de la IMF, así como el mayor grado de remodelado inverso se observó a los 6 meses. Si bien a los 12 y 24 meses esta mejoría se sostuvo, no mostró un cambio significativo.

Por lo tanto, si bien la contracción sincrónica de los músculos papilares y la disminución de los vectores de tracción podrían haber influido de forma inmediata, como se sugiere en estudios previos, el remodelado inverso del VI fue precoz y constituyó el principal mecanismo para la reducción de la IMF, desde los primeros meses.

**Declaración de conflicto de intereses**

Los autores no presentan conflicto de intereses.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC Jr, Gersh BJ, Basta L, et al. Survival and ventricular enlargement investigators. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:827-33. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.827>
2. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1675-80. <https://doi.org/10.1136/hrt.2011.225789>
3. Agricola E, Stella S, Figini F, Piraino D, Oppizzi M, D'Amato R, et al. Non-ischemic dilated cardiopathy: prognostic value of functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2010;146:426-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.096>
4. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term implications and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.13.1759>
5. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1619-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.036>
6. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02937-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02937-6)
7. Porciani MC, Macioce R, Demarchi G, Chiostrì M, Musilli N, Cappelli F, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on the mechanisms underlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:31-9. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.03.008>
8. Spartera M, Galderisi M, Mele D, Cameli M, D'Andrea A, Rossi A, et al. Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:471-80. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev352>
9. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
10. van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Leon MB, Stone GW, et al. Effect of Functional Mitral Regurgitation on Outcome in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Am J Cardiol* 2019;123:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.020>
11. 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;13:829-38. <https://doi.org/10.1093/europace/eur047>
12. Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) study group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9>
13. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, Pena-Hernandez J, Jimenez-Navarro M, Fernandez-Pastor J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:131-7. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep184>
14. Liang Y, Zhang Q, Wing-Hong Fung J, Yat-Sun Chan J, Wai-Kwok Yip G, Lam Y, et al. Different determinants of improvement of early and late systolic mitral regurgitation contributed after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1160-7. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.07.007>
15. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marjanowski 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;52:438-45
16. Labadet C, Celano L, Giúdice Costa C, Abello M, Albina G, Alonso K, et al. Consenso de Marcapasos y Resincronizadores. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:(Supl.10): 1-62