

Evolución de la insuficiencia mitral severa tras optimización del tratamiento médico en la miocardiopatía dilatada no isquémica

Domingo A. Pascual Figal, Gonzalo de la Morena Valenzuela, Josefa González Carrillo, Pilar Ansaldo Ruiz, Juan A. Ruipérez Abizanda y Mariano Valdés Chavarri

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

En la miocardiopatía dilatada, la insuficiencia mitral (IM) funcional grave se asocia con una peor situación clínica y pronóstica. De 112 pacientes consecutivos con miocardiopatía dilatada no isquémica, 15 (14%) presentaban IM grave funcional por ecocardiografía (53 ± 12 años, 80% varones, FEVI $26 \pm 8\%$). Se optimizó el tratamiento previo hasta dosis máximas toleradas de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y un bloqueador beta. A los 6 meses disminuyó el grado de insuficiencia en 13 pacientes (87%) ($p = 0,001$), el área del orificio regurgitante efectivo ($0,41 \pm 0,05$ frente a $0,20 \pm 0,15$ mm²; $p < 0,001$) y del *jet* ($13,6 \pm 2,1$ frente a $7,4 \pm 4,5$ cm²; $p < 0,001$). Estos cambios se correlacionaron con una mayor FEVI (26 ± 8 frente a $35 \pm 10\%$; $p = 0,009$; $r = 0,60$, $p = 0,01$) y un menor volumen telesistólico (168 ± 46 frente a 142 ± 72 ml; $p = 0,04$; $r = 0,59$, $p = 0,02$). Se observó una mejoría de la clase NYHA ($2,7 \pm 0,5$ frente a $1,9 \pm 0,7$; $p < 0,001$). La IM funcional grave evolucionó hacia la mejoría tras la optimización máxima de IECA y bloqueadores beta, lo que parece correlacionar con una mejora de la función sistólica.

Palabras clave: Insuficiencia mitral. Miocardiopatía dilatada. Farmacología. Ecocardiografía.

Evolution of Severe Mitral Regurgitation After Optimization of Pharmacological Therapy in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy

In dilated cardiomyopathy, severe functional mitral regurgitation (MR) is associated with a poor prognosis. In 112 consecutive clinically stable patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy, echocardiography identified 15 (14%) patients who had severe MR (age, 53 ± 12 years; 80% male; left ventricular ejection fraction, $26 \pm 8\%$). Existing medical treatment with ACE inhibitors and beta-blockers was increased up to the maximum tolerated doses. At 6 months, MR decreased by at least one grade in 13 (87%) patients ($P = .001$), as did the effective regurgitant orifice area (from $0.41 [0.05]$ mm² to $0.20 [0.15]$ mm²; $P < .001$) and the jet area (from $13.6 [2.1]$ cm² to $7.4 [4.5]$ cm²; $P < .001$). These changes correlated with an increase in left ventricular ejection fraction (from $26 [8]\%$ to $35 [10]\%$, $P = .009$; $r = 0.60$, $P = .01$) and a decrease in end-diastolic volume (from $168 [46]$ mL to $142 [72]$ mL, $P = .04$; $r = 0.59$, $P = .02$). An improvement in New York Heart Association class was observed (from $2.7 [0.5]$ to $1.9 [0.7]$; $P < .001$). The severity of functional MR decreased after medical treatment was maximized. The decrease correlated with improvements in left ventricular systolic function.

Key words: Mitral regurgitation. Dilated cardiomyopathy. Pharmacology. Echocardiography.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral (IM) funcional ocurre a pesar de una válvula estructuralmente normal, como consecuencia de la presencia de disfunción sistólica ventricu-

lar izquierda¹. En la miocardiopatía dilatada no isquémica, la IM funcional grave se asocia con un empeoramiento hemodinámico y clínico, conllevando un peor pronóstico². A pesar de una alta prevalencia ecocardiográfica³, su presencia es a menudo silenciosa⁴, lo que dificulta su conocimiento y manejo terapéutico. Su patogenia es multifactorial y poco conocida. En la pérdida de coaptación valvular participan la dilatación del anillo, el desbalance en las fuerzas de tracción, el remodelado local papilar y la reducción del gradiente de presión transvalvular ocasionado por la disfunción contráctil⁵⁻⁷.

Correspondencia: Dr. D.A. Pascual.
Corbalán, 11, 3.º B. 30002 Murcia. España.
Correo electrónico: dapascual@servicam.com

Recibido el 14 de octubre de 2004.
Aceptado para su publicación el 21 de abril de 2005.

TABLA 1. Características basales de los pacientes con miocardiopatía dilatada, con y sin insuficiencia mitral grave

	IM no grave (n = 97)	IM grave (n = 15)	p
Edad, años, media $\pm$ DE	52 $\pm$ 14	53 $\pm$ 12	0,78
Varones	72 (74%)	12 (80%)	0,75
Etiología			
Idiopática	59 (61%)	9 (60%)	0,51
Familiar	6 (6%)	2 (13%)	
Hipertensiva	11 (11%)	2 (13%)	
Alcohólica	12 (12%)	2 (13%)	
Miscelánea	9 (9%)	0 (0%)	
Diabetes mellitus	20 (21%)	3 (20%)	0,89
Clase NYHA, media $\pm$ DE	2,7 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,5	0,004
Presión arterial sistólica, mmHg, media $\pm$ DE	113 $\pm$ 14	112 $\pm$ 14	0,87
Frecuencia cardíaca, lat/min, media $\pm$ DE	71 $\pm$ 8	77 $\pm$ 13	0,19
Ritmo sinusal	71 (73%)	11 (73%)	0,90
Bloqueo completo de rama	36 (37%)	8 (53%)	0,24
FEVI, %, media $\pm$ DE	24 $\pm$ 8	26 $\pm$ 8	0,55
VTVDI, ml, media $\pm$ DE	215 $\pm$ 102	225 $\pm$ 51	0,85
AI, mm, media $\pm$ DE	49 $\pm$ 8	52 $\pm$ 8	0,18
IECA	82 (85%)	12 (80%)	0,85
Bloqueadores beta	39 (40%)	5 (33%)	0,57
Digital	52 (54%)	8 (53%)	0,98
Diuréticos	55 (57%)	10 (67%)	0,47

AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association; VTVDI: volumen telediastólico.

En los últimos años ha aumentado el interés por esta valvulopatía, que ha pasado a ser objetivo terapéutico de técnicas quirúrgicas⁸ y de la terapia de resincronización biventricular⁹. Frente a ello, el papel del tratamiento médico actual en el manejo de la IM funcional no ha sido establecido ni evaluado.

PACIENTES Y MÉTODO

Población y diseño

Se estudió a 112 pacientes consecutivos remitidos a una consulta de insuficiencia cardíaca avanzada, desde enero de 2002 hasta enero de 2003, afectados de miocardiopatía dilatada no isquémica (dilatación ventricular izquierda con hipocinesia difusa, sin anomalías segmentarias, y sin antecedentes de enfermedad coronaria confirmado por coronariografía en 76 pacientes, 68%). Se seleccionó a los pacientes con IM funcional grave, sin afección orgánica valvular por ecocardiografía y estables, sin cambios terapéuticos ni descompensaciones en el último mes. El tratamiento médico fue optimizado hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (máxima recomendada o asociada con efectos adversos) de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina tipo II (ARA-II) en caso de intolerancia, y un bloqueador beta (BB). Los pacientes fueron controlados y a los 6 meses se realizó una nue-

TABLA 2. Optimización terapéutica a los 6 meses

	Tratamiento basal	Tratamiento final	p
IECA/ARA-II			0,001
Dosis máximas	3 (20%)	15 (100%)	
Dosis medias	8 (60%)	—	
Dosis bajas	3 (20%)	—	
No	—	—	
Bloqueadores beta			< 0,001
Dosis máximas	1 (7%)	3 (20%)	
Dosis medias	2 (14%)	10 (66%)	
Dosis bajas	2 (14%)	1 (7%)	
No	10 (66%)	1 (7%)	
Furosemda			0,21
mg/día, media $\pm$ DE	57 $\pm$ 12	45 $\pm$ 11	

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DE: desviación estándar; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

La dosis máximas fueron: ramipril 10 mg/día, enalapril 40 mg/día, losartán 100 mg/día, carvedilol 50 mg/día, bisoprolol 10 mg/día. Las dosis bajas fueron: ramipril 2,5 mg/día, enalapril 10 mg/día, losartán 25 mg/día, carvedilol 12,5 mg/día, bisoprolol 2,5 mg/día. Las dosis intermedias fueron las comprendidas entre las dosis bajas y máximas.

va ecocardiografía, que fue interpretada de forma ciega respecto a la basal.

Ecocardiografía

Los estudios fueron realizados de forma ciega por un único operador, mediante un ecocardiógrafo Sonos

TABLA 3. Cambios evolutivos a los 6 meses

	Basal	Final	p
PAS, mmHg, media $\pm$ DE	113 $\pm$ 14	107 $\pm$ 10	0,008
FC, lat/min, media $\pm$ DE	77 $\pm$ 13	66 $\pm$ 6	0,002
NYHA, media $\pm$ DE	2,7 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,7	< 0,001
IM grado			
3 o grave	15	2	< 0,001
2 o moderada	0	5	
1 o leve	0	6	
0 o ausente	0	2	
AORE, mm ² , media $\pm$ DE	0,41 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,15	< 0,001
Jet IM, cm ² , media $\pm$ DE	13,6 $\pm$ 2,1	7,4 $\pm$ 4,5	< 0,001
FEVI, %, media $\pm$ DE	26 $\pm$ 8	35 $\pm$ 10	0,009
VTSVI, ml, media $\pm$ DE	168 $\pm$ 46	142 $\pm$ 72	0,04
VTDLI, ml, media $\pm$ DE	225 $\pm$ 51	210 $\pm$ 87	0,19
AI, cm, media $\pm$ DE	52 $\pm$ 8	49 $\pm$ 10	0,2

AI: aurícula izquierda; AORE: área del orificio regurgitante efectivo; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; NYHA: New York Heart Association; PA: presión arterial; VTDVI: volumen telediastólico; VTSVI: volumen telesistólico.

5500 (Hewlett-Packard), obteniendo las proyecciones y mediciones estandarizadas. El grado de IM fue establecido como leve (1), moderada (2) o grave (3) según la integración de¹⁰: a) área máxima del *jet* de insuficiencia: leve < 4 cm², moderada 4-10 cm², grave > 10 cm²; b) método del área de superficie proximal de isovelocidad (PISA) con cálculo del área del orificio regurgitante efectivo o AORE: leve < 20 mm², moderada 20-40 mm², grave > 40 mm²; c) patrón de flujo de venas pulmonares: inversión de onda sistólica en grave, y e) patrón de flujo de llenado mitral: onda E dominante en grave.

Estadística

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar y las categóricas como número (%). En la comparación entre grupos se utilizó el test de la χ^2 (variables categóricas) y el test t de Student (variables cuantitativas). El test de t de Student para muestras relacionadas fue usado para la comparación de variables antes y después del tratamiento médico. La correlación entre los cambios observados se estudió mediante la correlación bivariable de Pearson (r) y de Spearman (r_s).

RESULTADOS

De entre 112 pacientes consecutivos, 15 (13,4%) presentaban IM grave. En 13 pacientes (87%) se había practicado una coronariografía, que en ningún caso mostró enfermedad coronaria. Las características clínicas basales se muestran en la tabla 1, presentando una peor clase funcional NYHA los pacientes con IM grave. La tabla 2 muestra la optimización farmacológica conseguida, con un incremento significa-

tivo de las dosis de IECA (o ARA-II) y bloqueadores beta administrados, sin cambio en las dosis de diuréticos.

A los 6 meses, como se muestra en la tabla 3, la IM se redujo en 13 (87%) pacientes, así como su cuantificación por área del *jet* y por AORE. Esta reducción se asoció con una mejora de clase NYHA, un aumento de la FEVI y una reducción del volumen telesistólico. Ni el volumen telediastólico ni el diámetro auricular izquierdo mostraron diferencias.

La reducción del grado de IM se correlacionó de forma débil con el aumento de la FEVI (p = 0,03; r_s = 0,56) y la reducción del volumen telesistólico (p = 0,03; r_s = 0,55), pero no con el volumen telediastólico ni el diámetro auricular. La reducción del AORE se correlacionó con la reducción de FEVI y volumen telediastólico (p = 0,01 y r = 0,62 para ambas), mientras que el área del *jet* se correlacionó, además, con la aurícula izquierda (p = 0,03; r = 0,56). Los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca no mostraron correlaciones significativas.

DISCUSIÓN

La IM funcional es a menudo silente y en grado severo se asocia con un mayor deterioro clínico²⁻⁴. En nuestra población con disfunción sistólica ventricular izquierda no isquémica, la prevalencia fue del 13,4%, asociándose a una peor clase NYHA.

Los primeros trabajos, publicados hace más de una década en pacientes con insuficiencia cardíaca, mostraron que la reducción de la IM funcional se asociaba a una mejor respuesta al tratamiento vasodilatador y diurético^{11,12}. La disminución de la poscarga mediante nitroprusiato o hidralazina conseguía una reducción aguda de la IM y un aumento del gasto cardíaco, más aparente en pacientes con IM grave¹². En 1991, Hamilton et al¹³ encontraron que la mejoría aguda se mantenía a los 6 meses de terapia oral con vasodilatadores. Posteriormente, los trabajos sobre la respuesta de la IM al tratamiento médico han sido escasos. Sólo en 1998, Rosario et al¹⁴ estudiaron a 14 pacientes con IM grave (6 isquémica y 8 no isquémica) y encontraron que la terapia intravenosa con vasodilatadores y diuréticos se asociaba con una reducción tanto del volumen regurgitante como del AORE.

En los últimos años ha resurgido el interés desde el punto de vista quirúrgico y de la resincronización biventricular^{8,9}. Frente a los estudios previos con hidralazina y captopril, nuestro trabajo retoma el interés desde la farmacología actual mucho más extensa, incluidos los bloqueadores beta y los ARA-II. Este trabajo es el primero en mostrar que la optimización máxima de las dosis de IECA/ARA-II y bloqueadores beta se asocia con una mejoría significativa del grado de IM a medio plazo.

La corrección de la IM se basa en su carácter funcional, pero poco se conoce del mecanismo implicado en su reducción con el tratamiento médico. Rosario et al¹⁴ encontraron una correlación con la reducción del volumen ventricular diastólico, del diámetro del anillo mitral y de la aurícula izquierda, sugiriendo un mecanismo basado en cambios de la geometría valvular. Sin embargo, Otsuji et al⁵ han mostrado que la dilatación aislada del anillo no es suficiente para causar una IM grave y Schwammenthal et al¹⁵ demostraron que el AORE presenta un comportamiento dinámico que responde a los cambios en las condiciones de carga. También Hung et al⁶ hallaron que los cambios dinámicos del AORE son determinados fundamentalmente por el gradiente transmitral y no por los cambios de geometría valvular. Estos hallazgos están en concordancia con nuestro estudio, en el que la mejora de la función contráctil y la reducción del volumen sistólico, determinantes de un aumento del gradiente de presión transmitral, se correlacionaron con la reducción del grado de IM y del AORE. Si bien nuestro trabajo no cuantificó el efecto directo sobre la precarga y la poscarga ventricular, sí podría sugerir, junto a los trabajos referidos, que más allá de intervenciones reductoras del anillo, la IM grave funcional puede responder a terapias que reduzcan las condiciones de carga y mejoren la función cardíaca. Su valoración en la evolución de estos pacientes puede tener utilidad como guía terapéutica y pronóstica.

Limitaciones

El pequeño número de pacientes estudiados y la ausencia de un grupo control son las principales limitaciones. Como consecuencia, no se puede descartar la influencia de factores no controlados en la evolución de la IM y tampoco es posible establecer relaciones de causalidad entre la optimización farmacológica realizada y los cambios observados en los parámetros estudiados.

CONCLUSIÓN

En esta pequeña serie de pacientes afectados de miocardiopatía dilatada no isquémica e IM funcional grave, la optimización del tratamiento con IECA y bloqueadores beta en las dosis máximas toleradas se acompañó de una mejoría de la IM y de los parámetros ecocardiográficos de función sistólica ventricular izquierda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahimtoola SH, Dell'Italia LJ. Mitral valve disease. En: Fuster V, editor. *Hurst's The heart*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1679.
2. Junker A, Thayssen P, Nielsen B, Andersen PE. The hemodynamic and prognostic significance of echo-doppler-proven mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 1993;83:14-20.
3. Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:883-93.
4. Desjardins VA, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. *Am J Med*. 1996;100:149-56.
5. Otsuji Y, Kumano T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1651-6.
6. Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Levine RA. Mechanism of dynamic regurgitation orifice area variation in functional mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:538-45.
7. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102:1400-DS.
8. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:381-8.
9. Alberca MT, García-Cosío F. Resincronización ventricular en la insuficiencia cardíaca: ¿un método bien establecido o una línea de progreso con muchos interrogantes? *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:637-41.
10. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al; 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;16:777-802.
11. Evangelista-Masip A, Bruguera-Cortada J, Serrat-Seradell R, Robles-Castro A, Galve-Basilio E, Aljarde-Guimera M, et al. Influence of mitral regurgitation on the response to captopril therapy for congestive heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:373-6.
12. Keren G, Katz S, Strom J, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Dynamic mitral regurgitation. An important determinant of the hemodynamic response to load alterations and inotropic therapy in severe heart failure. *Circulation*. 1989;80:306-13.
13. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, Moriguchi JD, Walden J, Woo M. Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart failure secondary to dilated (ischemic or idiopathic) cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991;67:259-63.
14. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1819-24.
15. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block M, Breithardt G, Levine RA. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation* 1994;90:307-22.