

## Editorial

## La importancia del ventrículo izquierdo en la insuficiencia mitral secundaria. . . Dime con quién andas y te diré quién eres



## Importance of the Left Ventricle in Secondary Mitral Regurgitation. Hunt With Cats and You Catch Only Rats

Juan Manuel Monteagudo Ruiz y José Luis Zamorano Gómez\*

CIBERCV, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 11 de julio de 2019

El envejecimiento de la población y el aumento de la supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica se ha traducido en un incremento de la prevalencia de insuficiencia mitral (IM) secundaria<sup>1</sup>. Hasta un cuarto de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con función sistólica reducida presentan IM grave. Además, la presencia de IM significativa en estos pacientes se ha asociado con un aumento de morbilidad<sup>2,3</sup>.

El abordaje de los pacientes con IM secundaria es complejo. La morbilidad de los pacientes con disfunción ventricular e IM significativa continúa siendo alta a pesar del tratamiento médico<sup>4</sup>. Más allá del tratamiento médico, el papel de la cirugía aislada de la IM secundaria es controvertido. Por una parte, los resultados de la cirugía en la IM secundaria son pobres<sup>5,6</sup>. Por otra, debido a la disfunción ventricular y otras comorbilidades, una proporción importante de estos pacientes presentan un riesgo quirúrgico alto y no son candidatos a una intervención. En la práctica, son pocos los pacientes con IM secundaria sometidos a cirugía solo de la válvula mitral.

La realidad de un mal pronóstico, a pesar del tratamiento estándar y la existencia de una alta proporción de pacientes que no son candidatos a una intervención pese a permanecer sintomáticos, ha convertido el abordaje de la IM secundaria en una de las necesidades insatisfechas más relevantes de la cardiología.

En la última década, han surgido dispositivos de reparación percutánea de la válvula mitral para intentar cubrir esta necesidad. El dispositivo más empleado en el mundo es el clip mitral (MitraClip, Abbott Vascular, Inc.; Santa Clara, California, Estados Unidos). El estudio EVEREST II mostró que el dispositivo era menos efectivo reduciendo la IM que la cirugía tradicional pero más seguro<sup>7</sup>. La mayoría de los pacientes eran pacientes con IM primaria y bajo riesgo quirúrgico. Sin embargo, en los años siguientes, en Europa, el MitraClip se ha destinado fundamentalmente a pacientes mayores, con alto riesgo y con IM secundaria<sup>8,9</sup>. Esta práctica se ha sustentado hasta hoy en resultados favorables de estudios observacionales y la ausencia de una alternativa real.

El año 2018 trajo consigo un avance cualitativo importante con la presentación de los primeros 2 ensayos clínicos aleatorizados

relativos al tratamiento percutáneo de la IM secundaria: el MITRA-FR<sup>10</sup> y el COAPT<sup>11</sup>.

En el estudio MITRA-FR, de financiación pública, se incluyó a 304 pacientes con IM secundaria grave (definida como orificio regurgitante efectivo [ORE] > 20 mm<sup>2</sup> o un volumen regurgitante > 30 ml), una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) entre el 15 y el 40% e IC sintomática. Se aleatorizó a los pacientes a 2 grupos: uno que se sometió a reparación percutánea de la válvula mitral además de tratamiento médico y otro que solo recibió tratamiento médico. El objetivo primario fue un combinado de muerte por cualquier causa e ingresos por IC a 1 año. El estudio no encontró diferencias significativas respecto al objetivo primario entre los 2 grupos (el 54,6% en el grupo de intervención y el 51,3% en el grupo de control; *odds ratio* [OR] = 1,16; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,73-1,84); *p* = 0,53).

En el estudio COAPT, financiado por Abbot Vascular, se incluyó a 614 pacientes con IM secundaria grave (definida como un ORE > 30 mm<sup>2</sup> o un volumen regurgitante > 45 ml), FEVI entre el 20 y el 50% e IC sintomática a pesar de tratamiento médico óptimo. Se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos análogos a los del estudio MITRA-FR. El objetivo primario fue ingresos por IC a los 2 años. El estudio encontró una reducción significativa de las hospitalizaciones (el 35,8% por paciente-año en el grupo de intervención y el 67,9% por paciente-año en el grupo de control (*hazard ratio* [HR] = 0,53; IC95%, 0,40-0,70; *p* < 0,001). También encontró diferencias significativas en la mortalidad total entre ambos grupos (el 29,1 frente al 46,1%; HR = 0,62; IC95%, 0,46-0,82; *p* < 0,001) y en otros objetivos secundarios como grado de IM, calidad de vida, test de los 6 min, clase funcional y volúmenes ventriculares.

Los resultados, diametralmente opuestos, hacen obligada la pregunta: ¿cómo se explica el resultado aparentemente contradictorio?

Ambos estudios aleatorizaron a pacientes a MitraClip junto con tratamiento médico óptimo frente a solo tratamiento médico óptimo. El estudio MITRA-FR no encontró diferencias en un objetivo combinado de mortalidad e ingresos por IC a 1 año, mientras que el estudio COAPT mostró una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC a los 2 años (objetivo primario) y de mortalidad (objetivo secundario). Este tema se ha debatido ampliamente desde la publicación de ambos estudios<sup>12,13</sup>. Aunque

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, España.

Correo electrónico: zamorano@secardiologia.es (J.L. Zamorano Gómez).

ambos tienen el mismo objetivo, existen claras diferencias en lo que respecta a la selección de pacientes, la optimización del tratamiento médico y el diseño.

## DIFERENCIAS ENTRE MITRA-FR Y COAPT

### Diferencias en el diseño

Como ya se ha descrito, tanto el objetivo principal de eficacia del estudio como el tiempo de seguimiento son diferentes. Las diferencias de mortalidad en el estudio COAPT solo aparecieron en el segundo año. Sin embargo, las diferencias en ingresos hospitalarios entre ambos brazos se hicieron manifiestas muy precozmente mientras, que en el estudio MITRA-FR no se encontraron diferencias significativas al año de seguimiento. Por otra parte, el seguimiento fue más riguroso en el estudio COAPT, con datos disponibles para el seguimiento anual de la gran mayoría de los pacientes (el 97,7% del grupo de intervención y el 94,2% del de control). Mientras el estudio COAPT demostró mejoría en la calidad de vida, la clase funcional y la capacidad funcional, el estudio MITRA-FR no analizó estos objetivos secundarios por la ausencia de una gran cantidad de datos de seguimiento al año.

### Diferencias en el tratamiento médico

En el estudio COAPT un comité central confirmó que los pacientes estaban con dosis máximas de tratamiento médico. En el estudio MITRA-FR, aunque no hubo este control centralizado de dosis, el porcentaje de uso de fármacos fue superior al estudio COAPT. En los grupos de control, los porcentajes de pacientes en tratamiento con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)/inhibidores del receptor de la angiotensina y la neprilisina (IRAN) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides fueron respectivamente el 89,7, el 62,8 y el 49,7% en el COAPT y el 90,8, el 86,4 y el 53% en el MITRA-FR. Además, los valores basales de péptidos natriuréticos fueron más bajos en el estudio MITRA-FR, lo que podría indicar un tratamiento más optimizado. Además, en el estudio COAPT, el tratamiento médico basal del grupo de intervención era mejor que el del grupo de control. En concreto, los pacientes con IECA/ARA-II/IRAN fueron el 71,2% del grupo de intervención frente al 62,8% del grupo de control. Estas diferencias se incrementaron durante el seguimiento. Si bien los estudios difieren en el tratamiento, estas diferencias probablemente no sean suficientes para explicar la divergencia en los resultados.

### Diferencias en el procedimiento

La diferencia en los resultados del procedimiento desde un punto de vista técnico es otra explicación que se ha aducido con frecuencia. En el estudio COAPT fue más frecuente implantar más de un clip que en el estudio MITRA-FR (el 63 frente al 54%). Además, el número de pacientes que tras el procedimiento seguían con IM significativa fue mayor en el MITRA-FR (el 8,1 frente al 5%). En un subanálisis no publicado del COAPT, la tasa de ingresos y de mortalidad total a 30 días fue notablemente inferior en los pacientes con IM de grado  $\leq 2$  frente a los pacientes con grado 3/4 con independencia de que pertenecieran al grupo de control o al de intervención. Esto indica que la mayor reducción del grado de IM con el MitraClip con respecto a solo tratamiento médico explica gran parte de los beneficios del dispositivo y resalta la importancia de perseguir la menor IM residual posible.

La tasa de complicaciones comunicada en el MITRA-FR también fue más alta, pero la diferencia en cómo se consideran las complicaciones hace imposible una comparación directa entre ambos estudios en este aspecto. En cualquier caso, en ambos estudios la tasa de éxito fue muy alta y la de complicaciones, baja, por lo que estas diferencias no son suficientes para explicar las discrepancias en los resultados.

### Diferencias en la selección de pacientes

El efecto del MitraClip en el estudio COAPT fue muy beneficioso. El número de pacientes que es necesario tratar fue de 3,1. La diferencia entre este resultado y el resultado neutral del estudio MITRA-FR no queda explicado por los factores anteriormente expuestos. La explicación más plausible es que la terapia se aplicó a poblaciones muy diferentes. La existencia de un comité central de elegibilidad en el estudio COAPT podría haber dado lugar a una población muy seleccionada, mientras que el estudio MITRA-FR podría haber estado compuesto por una población más similar a la práctica clínica habitual.

Los criterios de inclusión y exclusión de ambos estudios difirieron significativamente. El estudio MITRA-FR incluyó a pacientes con FEVI entre el 15 y el 40%, mientras el estudio COAPT incluyó a pacientes con FEVI entre el 20 y el 50%. Todos los pacientes del MITRA-FR tuvieron un ingreso en el año previo, mientras que en el estudio COAPT era suficiente tener elevados los péptidos natriuréticos. Además en el COAPT se excluyó a los pacientes con diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo  $> 70$  mm, pacientes con IC en estadio D, miocardiopatías, disfunción significativa del ventrículo derecho, pacientes con presión pulmonar sistólica  $> 70$  mmHg o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, entre otras comorbilidades. Se ha postulado que la población de pacientes en el estudio MITRA-FR tenía una enfermedad más avanzada y mayor comorbilidad, lo que podría haberse traducido en futilidad terapéutica en muchos casos. Sin embargo, se debe aplicar la prudencia: la mortalidad al año por todas las causas en los grupos de control de ambos estudios son muy similares: el 23,2% en el estudio COAPT y el 22,4% en el MITRA-FR, un dato en contra de que la población del MITRA-FR sea una población mucho más enferma.

### Diferencias en el grado de insuficiencia mitral

Todo lo anteriormente expuesto lleva a pensar que la principal diferencia entre ambas poblaciones se encuentra en la propia IM. La cuantificación de la IM secundaria es muy compleja. Prueba de ello es que continúan existiendo discrepancias entre las guías europea y americana actuales<sup>14,15</sup>. La guía europea propone establecer el punto de corte de la IM grave en un ORE de  $20 \text{ mm}^2$  y un volumen regurgitante de 30 ml, mientras la americana mantiene el mismo punto de corte que para la IM primaria, un ORE de  $40 \text{ mm}^2$  y un volumen regurgitante de 60 ml.

Los diferentes criterios de inclusión utilizados han dado lugar a que las poblaciones de ambos estudios difieran en el aspecto más importante: la IM. En el estudio MITRA-FR el ORE medio fue de  $31 \text{ mm}^2$ , con un volumen regurgitante medio de 45 ml, mientras que en el COAPT, el ORE medio fue de  $41 \text{ mm}^2$  y el volumen regurgitante medio, 60 ml. Además, los pacientes en el estudio MITRA-FR tenían ventrículos más dilatados (volumen telediastólico indexado de 135 frente a  $101 \text{ ml/m}^2$ ), probablemente debido a que en el estudio COAPT se excluyó a los pacientes con ventrículos muy dilatados (diámetro telesistólico  $> 70$  mm).

En definitiva, los pacientes del estudio COAPT tenían una IM más grave y ventrículos menos dilatados en comparación con los pacientes incluidos en el MITRA-FR. Un subanálisis que estratificó

la población de este estudio acorde con su ORE (G.W. Stone, datos no publicados), no mostró diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con ORE < 30 mm<sup>2</sup>, subgrupo de pacientes que representa el conjunto mayoritario en el estudio MITRA-FR.

Grayburn et al. apuntan a que nuestra concepción de la IM secundaria probablemente esté sobresimplificada y que estos pacientes, en realidad, forman un grupo muy heterogéneo. Los autores proponen distinguir una IM proporcional a la dilatación ventricular de una IM desproporcionada<sup>16</sup>. Los pacientes del MITRA-FR, con ventrículos más dilatados, representarían una población en la que la IM es proporcional a la dilatación ventricular y es consecuencia, y no causa, de la enfermedad ventricular. Por lo tanto, estos pacientes se beneficiarían de las terapias orientadas a reducir el volumen ventricular, pero no tanto de las dirigidas a reducir la insuficiencia. Los pacientes del COAPT representarían una IM desproporcionada, con mayores volúmenes regurgitantes para ventrículos más pequeños, en los que la insuficiencia tendría un papel clave en la progresión de la afección ventricular. Estos pacientes serían los candidatos ideales a intervenciones destinadas a corregir la IM.

Los datos no publicados antes mencionados, sin embargo, invitan a la cautela. El flujo anterógrado medido por Doppler medio fue de 51 ml y el volumen regurgitante medio medido por método PISA fue de 60 ml, lo que supone un volumen latido medio de 111 ml. Sin embargo, los volúmenes ventriculares medios calculados por el método de Simpson biplano (volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, 194 ml; volumen telesistólico del ventrículo izquierdo, 136 ml) permiten estimar un volumen latido medio de 58 ml. La causa más probable de esta discrepancia es la subestimación sistemática que conlleva el cálculo de volúmenes ventriculares con ecocardiografía bidimensional<sup>17</sup>. Estas imprecisiones en las estimaciones cuantitativas hacen difícil extraer conclusiones cuando se comparan volúmenes entre ambos estudios y son una prueba más de la dificultad real que existe en la valoración de la IM secundaria.

## IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Nosotros proponemos que los resultados de ambos estudios se interpreten como complementarios en lugar de como contradictorios. El estudio COAPT es el primer ensayo clínico aleatorizado que ha mostrado beneficio al corregir la IM secundaria, apuntando a que esta puede tener un papel primordial en la progresión de la afección miocárdica. Un número de pacientes que es necesario tratar igual a 3 supone un beneficio que no se puede obviar, sobre todo cuando se está ante una población en la que ambos estudios han descrito una mortalidad total al año superior al 20% a pesar de un tratamiento médico altamente optimizado.

El MITRA-FR muestra claramente la importancia de una selección correcta de los pacientes. Si bien, con los datos actuales no se puede dar una explicación definitiva a la discrepancia en los resultados, la práctica clínica tiene que intentar reproducir los resultados del COAPT y para ello:

- Se debería seleccionar a pacientes con disfunción ventricular (FEVI < 50%), sintomáticos a pesar de dosis máximas toleradas de tratamiento médico y terapia de resincronización, cuando esté indicada. En la selección debería estar involucrado un equipo formado por cardiólogos expertos en insuficiencia cardiaca, cardiólogos intervencionistas y expertos en imagen.
- Para evitar la futilidad terapéutica, se debería excluir a los pacientes con enfermedad muy avanzada (ventrículos muy dilatados, clase funcional IV de la *New York Heart Association*, disfunción importante del ventrículo derecho o hipertensión

pulmonar avanzada) o con comorbilidades importantes, como enfermedades pulmonares graves.

- Se debería realizar una valoración cuidadosa de la IM. Es importante conocer las limitaciones de la ecocardiografía bidimensional y del método PISA. La ecocardiografía bidimensional tiende a subestimar sistemáticamente los volúmenes del ventrículo izquierdo. El uso de ecopotenciadores, ecocardiografía tridimensional o resonancia magnética cardiaca puede aportar valiosa información adicional. Además de una valoración cuidadosa de la IM, es necesario un minucioso estudio de la anatomía valvular, pues esta es un determinante clave del éxito de la reparación percutánea. Se debería excluir a los pacientes con anatomías que no garanticen la posibilidad de una reparación óptima.
- El procedimiento se debe llevar a cabo en centros de referencia, con un volumen de casos suficiente, para garantizar así una alta tasa de éxito con un bajo número de complicaciones. El objetivo del procedimiento debe ser una IM residual de grado ≤ 2, y para ello se debe considerar implantar el número de clips que sea necesario.

El estudio Reshape-HF2 (A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation, NCT02444338), actualmente en curso, ayudará a aclarar el impacto del MitraClip en el pronóstico de los pacientes con IM secundaria y a incrementar nuestro conocimiento sobre esta entidad.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:503-507.
2. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, 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;97:1675-1680.
3. García-Cosío Carmena MA, Roig Minguell E, Ferrero-Gregori A, Vázquez García R, Delgado Jiménez J, Cinca J. Prognostic implications of functional mitral regurgitation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:785-787.
4. Agrícola E, Ielasi A, Oppizzi M, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:581-587.
5. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
6. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371:2178-2188.
7. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-1406.
8. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1052-1061.
9. Belen Cid AB, Rodríguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A; Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 27th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1036-1046.
10. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.
11. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.
12. Estévez-Loureiro R. Debate: MitraClip. The interventional cardiologist perspective. *REC Interv Cardiol*. 2019;1:54-56.
13. Núñez J. Debate: MitraClip. The heart failure expert perspective. *REC Interv Cardiol*. 2019;1:51-53.

14. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
15. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252–289.
16. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2019;12:353–362.
17. Rigolli M, Anandabaskaran S, Christiansen JP, Whalley GA. Bias associated with left ventricular quantification by multimodality imaging: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:e000388.