

ARTÍCULO ORIGINAL

# Insuficiencia mitral isquémica e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST: implicaciones pronósticas a largo plazo

Iván Javier Núñez Gil, Leopoldo Pérez de Isla, Juan Carlos García-Rubira, Antonio Fernández-Ortiz, Juan José González Ferrer, David Vivas, José Alberto de Agustín Loeches, Carlos Macaya y José Zamorano

Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** La insuficiencia mitral (IM) isquémica tras un infarto agudo de miocardio es una complicación frecuente que se ha relacionado de manera negativa con el pronóstico. En nuestro medio, no disponemos de estudios en relación con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Nuestro objetivo es estudiar la incidencia, los predictores clínicos y las implicaciones pronósticas de dicha entidad a largo plazo.

**Métodos.** Se estudió de manera prospectiva a 237 pacientes consecutivos dados de alta consecutiva en clase funcional I o II tras un primer IAMSEST. Se realizó a cada uno un ecocardiograma reglado dentro de la primera semana tras el ingreso y se los siguió clínicamente durante una mediana de 1.011 días. Se recogió la incidencia de reingresos por insuficiencia cardiaca, angina, reinfarcto, muerte o todo lo anterior (evento combinado, MACE).

**Resultados.** La media de edad fue  $66 \pm 13$  años, y el 74% eran varones. La incidencia de IM fue del 40% (71 con grado I, 15 grado II, 6 grado III y 3 grado IV). La edad, la diabetes mellitus, la enfermedad multivaso y la IM (*hazard ratio* = 2,17; intervalo de confianza del 95%, 1,30-3,64;  $p = 0,003$ ) se relacionaron independientemente con peor pronóstico a largo plazo para MACE. Incluso los grados más leves de IM se asociaron con más eventos.

**Conclusiones.** En nuestro medio, es frecuente la IM tras un IAMSEST. Junto con otros factores negativos, establece un peor pronóstico a largo plazo. Esto se mantiene incluso en los grados más leves de IM. Por ello, la IM debería cuantificarse y seguirse en todo paciente tras un IAMSEST.

**Palabras clave:** *Infarto de miocardio. Insuficiencia mitral. Pronóstico. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Insuficiencia cardiaca.*

## Ischemic Mitral Regurgitation and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: Long-Term Prognosis

**Introduction and objectives.** Ischemic mitral regurgitation (MR) is a common complication of acute myocardial infarction and has a negative impact on prognosis. However, few studies have been carried out on MR after non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (NSTEMI). Our objective was to investigate the incidence, clinical predictors and long-term prognostic implications of MR in patients with NSTEMI.

**Methods.** The prospective study included 237 consecutive patients who were discharged in functional class I or II after a first NSTEMI. Each underwent echocardiography during the first week of admission, and patients were followed up clinically for a median of 1011 days. The incidence of readmission for heart failure, unstable angina, reinfarction, death or all combined (i.e. the combined event or major adverse cardiac event [MACE]) was recorded.

**Results.** The patients' mean age was  $66 \pm 13$  years and 74% were male. The incidence of MR was 40% (grade I in 71 patients, grade II in 15, grade III in 6, and grade IV in 3). Age, diabetes mellitus, multivessel disease and MR ( $HR=2.17$ ; 95% confidence interval 1.30-3.64;  $P=.003$ ) were all independently associated with a poor long-term prognosis, in terms of MACEs. Even the milder grades of MR were associated with more events.

**Conclusions.** In our milieu, MR frequently occurs after NSTEMI. Its presence together with other unfavorable factors implies a poor long-term prognosis. This is also true for milder grades of MR. Consequently, MR should be fully assessed and followed-up after NSTEMI in all patients.

**Key words:** *Myocardial infarction. Mitral regurgitation. Prognosis. Non-ST-elevation acute coronary syndrome. Heart failure.*

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. I.J. Núñez-Gil.  
Avda. Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: [ibnsky@yahoo.es](mailto:ibnsky@yahoo.es)

Recibido el 25 de noviembre de 2008.  
Aceptado para su publicación el 7 de julio de 2009.

## ABREVIATURAS

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.  
IM: insuficiencia mitral.  
MACE: evento compuesto por muerte o angina inestable o infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

## INTRODUCCIÓN

Es conocida la relación entre insuficiencia mitral isquémica (secundaria o funcional), detectada por auscultación, ecocardiografía o ventriculografía izquierda con un peor pronóstico<sup>1</sup> respecto a morbimortalidad tras un infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica o revascularización percutánea o quirúrgica<sup>2</sup>. Los primeros estudios ya demostraron que los pacientes con insuficiencia mitral (IM) moderada a severa tenían mayor riesgo de mortalidad y peor pronóstico<sup>3</sup>. En los últimos años se ha ido observando que incluso los grados más leves de IM se asociarían con peor pronóstico<sup>4,5</sup>. De hecho, en el estudio de Olmsted se describía que la IM se asociaba a un riesgo 3 veces mayor de insuficiencia cardíaca, independientemente de edad, sexo, grado Killip al ingreso y fracción de eyección<sup>6</sup>. En general, los estudios previos se han referido a infartos con elevación del ST, a corto o medio plazo, y se han llevado a cabo en poblaciones anglosajonas. Asimismo, en una limitada serie de casos, se ha descrito que la IM antes del infarto, de etiología degenerativa, es un factor de riesgo independiente<sup>7</sup>. Previamente, nuestro grupo había estudiado la influencia de la IM funcional tras un infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) a corto plazo (media, 425 días)<sup>8</sup>.

Nuestro objetivo es confirmar los hallazgos de series previas y valorar la influencia a más largo plazo, en nuestro medio, de la IM isquémica tras un IAMSEST.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Se seleccionó a 255 pacientes ingresados consecutivamente en la unidad coronaria de nuestro centro por un primer IAMSEST entre noviembre de 2003 y septiembre de 2005 y pertenecientes en parte a la cohorte ya reseñada<sup>8</sup>. Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, enfermedad estructural valvular/subvalvular mitral, prótesis mitral o complicaciones

mecánicas fueron excluidos de la cohorte de estudio, con la intención de seleccionar exclusivamente a aquellos con IM isquémica. Los pacientes con ventana ultrasónica tan deficiente que imposibilitara la cuantificación de la IM por ecocardiografía y los 18 que fallecieron durante el ingreso también fueron excluidos. Los 237 pacientes restantes fueron dados de alta en clase funcional I o II de la NYHA y constituyeron el grupo de análisis. El diagnóstico de IAMSEST se basó en los criterios publicados por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>9</sup>. Se recogieron cuidadosamente la historia clínica, los hallazgos de laboratorio y la evolución hospitalaria. Se siguió a todos los pacientes de manera prospectiva.

### Estudios ecocardiográficos

Se realizó a todos los pacientes antes del alta un estudio ecocardiográfico completo, que incluyó una evaluación específica de la anatomía y la función valvular mitral, una mediana [intervalo intercuartílico] de 2 [1-3] días tras el ingreso. La ecocardiografía Doppler fue realizada con un Philips Sonos 5500 con sondas de 2,5-3,5 MHz. La proyección paraesternal, en modo M, se utilizó para medir los diámetros auriculares izquierdos y los ventriculares. La fracción de eyección se calculó en modo bidimensional, empleando las proyecciones apicales de dos y cuatro cámaras, con el método de Simpson biplanar. El engrosamiento del miocardio se valoró según la división ventricular izquierda en 16 segmentos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>10</sup>.

Se evaluó la IM y su gradación utilizando el método PISA (*proximal isovelocity surface area*) y un normograma para la estimación semicuantitativa, como se realiza habitualmente en nuestro laboratorio. Este método, validado y simplificado, presenta una concordancia excelente con el grado angiográfico de regurgitación mitral<sup>11-13</sup>. Así, la IM se cuantificó en cinco grados (0 = sin IM; I = leve; II = leve a moderada; III = moderada; IV = severa). Los pacientes con IM trivial fueron incluidos en el grupo sin IM. La presión sistólica de la arteria pulmonar se calculó a través de la regurgitación tricuspídea<sup>14</sup>.

### Estudios angiográficos

Las coronariografías se realizaron empleando las técnicas estándar. Se consideró enfermedad coronaria significativa la definida por una estenosis angiográfica  $\geq 70\%$  en las arterias coronarias epicárdicas y  $\geq 50\%$  en el tronco izquierdo. La extensión de la coronariopatía se caracterizó en enfermedad de uno, dos o tres vasos<sup>15</sup>. El cateterismo y la revascularización, percutánea o quirúrgica, dependieron del criterio de los médicos responsables.

## Seguimiento y eventos recogidos

Tras el alta, se siguió periódica y prospectivamente a todos los pacientes. En ocasiones se recurrió a las entrevistas telefónicas cuando el paciente prefirió no acudir a la revisión. Los periodos de seguimiento considerados fueron los obtenidos en cada paciente hasta perder contacto con él o la realización del último seguimiento, en diciembre de 2007. Como eventos reseñables durante el seguimiento se consideraron:

- Muerte, objetivada en la historia clínica o referida telefónicamente por algún familiar. Se recogió la fecha y se codificó como muerte en dos subgrupos: muerte de causas cardiovasculares o muerte súbita (clasificadas así en el informe de muerte o por los familiares tras la entrevista).

- Angina inestable, infarto agudo de miocardio o episodio de insuficiencia cardiaca que motiven un reingreso hospitalario y constaran en el informe de alta como una de las causas presumibles de dicho ingreso.

- Evento compuesto (MACE): comprende la conjunción de todos los anteriores (insuficiencia cardiaca o angina o reinfarcto o fallecimiento).

- Cada evento sólo se contabilizó una vez, es decir, tras un episodio de insuficiencia cardiaca, por ejemplo, el peso de nuevos episodios no se tiene en cuenta en el análisis estadístico de los MACE. En todas las variables se censuraron los casos tras el primer evento.

## Análisis estadístico

Se utilizaron el paquete SPSS v15 para Windows (Illinois, Estados Unidos) y el paquete Office 2007 (Microsoft Corp., Estados Unidos). Las características de base de los pacientes se expresan como su valor medio  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] las variables continuas y como número absoluto (porcentaje) las variables categóricas.

Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson para las variables cualitativas y con la de la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney para las variables continuas, en los casos en que la dispersión de datos lo aconsejaba. La IM se codificó como variable dicotómica o categórica, dependiendo del análisis. Para valorar la fiabilidad del método empleado en nuestro laboratorio para la gradación de la IM en el presente trabajo, se calculó la concordancia del observador (ING) y entre observadores (ING-LPI) en 30 estudios mediante el índice kappa. Las curvas de supervivencia a largo plazo en los distintos grupos se obtuvieron con el método de Kaplan-Meier y las comparaciones, con

el *log-rank test*. La regresión de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para analizar y seleccionar las variables asociadas de manera independiente con la aparición de eventos a largo plazo. Con la intención de evitar el exceso de variables incluidas en el análisis multivariable, se redujo su número empleando un modelo preespecificado que incluyó las de conocida relación con el pronóstico. Así, la edad (cuantitativa), la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (presentes en informes de alta), la disfunción renal (aclaramiento de creatinina  $\leq$  60 ml/h según la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>16</sup>), la FEVI, la troponina máxima (cuantitativas), la revascularización previa, la enfermedad multivaso (dos o más vasos) en curso, la fibrilación auricular, las alteraciones segmentarias ventriculares (presentes) y la IM (cualicuantitativa) se incluyeron como covariables en los modelos finales y como variables dependientes los diversos eventos clínicos. Se calcularon las razones de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% según el análisis de regresión por pasos hacia atrás (Wald). Se obtuvo el último seguimiento el 28 de diciembre de 2007. Se consideró para rechazar la hipótesis nula —ausencia de diferencias estadísticamente significativas— la obtención de un valor de *p* bilateral  $<$  0,05.

## RESULTADOS

### Características epidemiológicas

La media de edad del total fue  $66,19 \pm 12,92$  años; 175 pacientes (73,8%) eran varones. La incidencia de IM (grado  $\geq$  I/IV) fue del 40,08% (95 pacientes; 73 de ellos varones). La distribución de IM según su gravedad fue: 71 con IM grado I (30,1%), 15 con grado II (6,4%), 6 con grado III (2,5%) y 3 con grado IV (1,3%). En este aspecto, las concordancias en el observador ( $\kappa = 0,91$ ) y entre observadores ( $\kappa = 0,84$ ) fueron excelentes. La distribución del grado de IM por sexos no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,392$ ). Las características iniciales, tabuladas según hubiera IM en el primer ecocardiograma o no, se muestran en la tabla 1.

Al comparar, se pudo observar que la media de edad, la incidencia de diabetes mellitus y el porcentaje de pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria previa (revascularizados con anterioridad) fueron significativamente superiores en el grupo con IM respecto al grupo sin ella. Aunque no alcanzaron la significación estadística, hubo mayores porcentajes de hipertensión y de insuficiencia renal en el grupo con IM. Los tratamientos médicos al alta fueron similares en ambos grupos, respecto al uso de bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión

TABLA 1. Características iniciales

	Sin IM	IM	p
Pacientes, n (%)	142 (59,9)	95 (40)	—
Edad (años)	63,82 ± 13,46	69,84 ± 11,12	0,001
Varones	102 (71,8)	73 (76,8)	0,452
Hipertensión	86 (60,6)	66 (69,5)	0,170
Diabetes mellitus	34 (23,9)	36 (37,9)	0,029
Dislipemia	53 (37,3)	33 (34,7)	0,783
Fumadores	87 (61,3)	51 (53,7)	0,283
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	12 (8,5)	7 (7,4)	0,813
Fibrilación auricular	29 (20,4)	24 (25,3)	0,428
Insuficiencia renal	10 (7)	14 (14,7)	0,077
Diagnóstico de cardiopatía isquémica con revascularización previa	16 (11,3)	21 (22,1)	0,029
Elevación transitoria del segmento ST (< 20 min)	31 (21,8)	20 (21,1)	1
Desarrollo de onda Q en la fase aguda o inmediatamente después	12 (8,5)	10 (10,5)	0,651
Creatinina máxima	399 [167,5-718,75]	404 [186,5-925]	0,401
Troponina I máxima	8,07 [2,4-22]	10,61 [3,13-25,5]	0,162
Coronariografía durante el ingreso	130 (91,5)	82 (86,3)	0,204
Número de vasos	2 [1-3]	2,5 [1-3]	0,003
Descendente anterior	72 (50,7)	60 (63,2)	0,063
Arteria circunfleja	66 (46,5)	41 (43,2)	0,690
Coronaria derecha	19 (13,4)	10 (10,5)	0,551
Tronco izquierdo	8 (5,6)	8 (8,4)	0,436
Pacientes revascularizados durante el ingreso	82 (59,2)	52 (54,7)	0,506
Vía percutánea	74 (52,1)	39 (41,1)	0,112
Cirugía	19 (13,4)	17 (17,9)	0,361

IM: insuficiencia mitral.

Las cifras expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Test de comparación: U de Mann-Whitney.

de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), diuréticos, antialdosterónicos y nitratos.

### Parámetros ecocardiográficos iniciales

Al analizar la geometría ventricular, los volúmenes ventriculares izquierdos no fueron significativamente diferentes (tabla 2). El tamaño de la aurícula izquierda fue ligeramente mayor en el grupo con IM (39,5 frente a 42,2 mm;  $p = 0,014$ ). Se encontraron diferencias en el grado de *tenting* mitral, mayor en el grupo de pacientes con IM. La función sistólica ventricular izquierda se encontró disminuida en el grupo con IM (FEVI,  $51,03 \pm 15,57$  frente a  $59,57 \pm 14,1$  en los grupos con y sin IM;  $p < 0,001$ ). La incidencia de alteraciones de la motilidad segmentaria fue mayor en el grupo con IM significativa. No se objetivaron diferencias significativas en los grosos parietales ni tampoco en las mediciones Doppler transmitrales, incluyendo ondas E, A, E/A y presión sistólica en la arteria pulmonar.

### Anatomía coronaria

Se realizó cateterismo durante su ingreso a 212 (89,45%) pacientes (tabla 1). Los pacientes con IM,

TABLA 2. Parámetros ecocardiográficos

	Sin IM	IM	p
LVEDV	81,9 ± 34,74	87,4 ± 33,47	0,326
LVESV	38,28 ± 25,81	45,37 ± 28,76	0,112
Tenting (cm)	0,4 ± 0,17	0,52 ± 0,3	0,004
FEVI (%)	59,57 ± 14,1	51,03 ± 15,57	< 0,001
VI anormal, n (%)	71 (50)	63 (66,3)	0,016
Aurícula izquierda (mm)	39,5 ± 6,92	42,2 ± 7,31	0,014
Velocidad pico E mitral	69,13 ± 21,45	75,48 ± 29,21	0,167
Velocidad pico A mitral	77,95 ± 18,94	78,06 ± 31,54	0,982
E/A	0,94 ± 0,37	1,12 ± 0,49	0,233
PSAP (mmHg)	40,11 ± 16,87	39,3 ± 14,09	0,891

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; LVEDV: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; LVESV: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica en la arteria pulmonar; VI anormal: alteraciones segmentarias de la motilidad del ventrículo izquierdo.

presentaron enfermedad coronaria más extensa ( $p = 0,003$ ), y se advierte una mayor frecuencia de afección de la arteria descendente anterior ( $p = 0,063$ ). Por otro lado, se llevó a cabo revascularización miocárdica en 134 (56,54%) pacientes durante ese ingreso. Los porcentajes totales y de éxito en la revascularización (TIMI III) fueron similares ( $p = 0,592$ ). En esta serie no se realizó a paciente alguno el procedimiento quirúrgico combinado de revascularización con reparación o reemplazo valvular

**TABLA 3. Seguimiento a largo plazo y eventos ocurridos en él**

	Sin IM	IM	p
Seguimiento (meses)	1.018,5 [771,5-1.199,25]	1.009 [474-1.207]	0,608
Muerte	15 (10,6)	17 (17,9)	0,106
Muerte de causas cardiovasculares	9 (6,3)	13 (13,7)	0,056
Muerte súbita	1 (0,7)	3 (3,2)	0,151
Angina inestable	23 (16,2)	28 (29,5)	0,015
Infarto de miocardio	21 (14,8)	16 (16,8)	0,670
Infarto de miocardio con Q	3 (2,1)	0	0,154
Insuficiencia cardíaca	15 (10,6)	17 (17,9)	0,106
MACE	47 (33,1)	55 (57,9)	0,001

IM: insuficiencia mitral; MACE: evento compuesto (*major adverse cardiovascular event*), por muerte o angina inestable o infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca. Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico]. Test de comparación: U de Mann-Whitney.

mitral. Tampoco se sometió a ningún enfermo a reparación valvular aislada, porque no había indicación o debido a las preferencias del paciente.

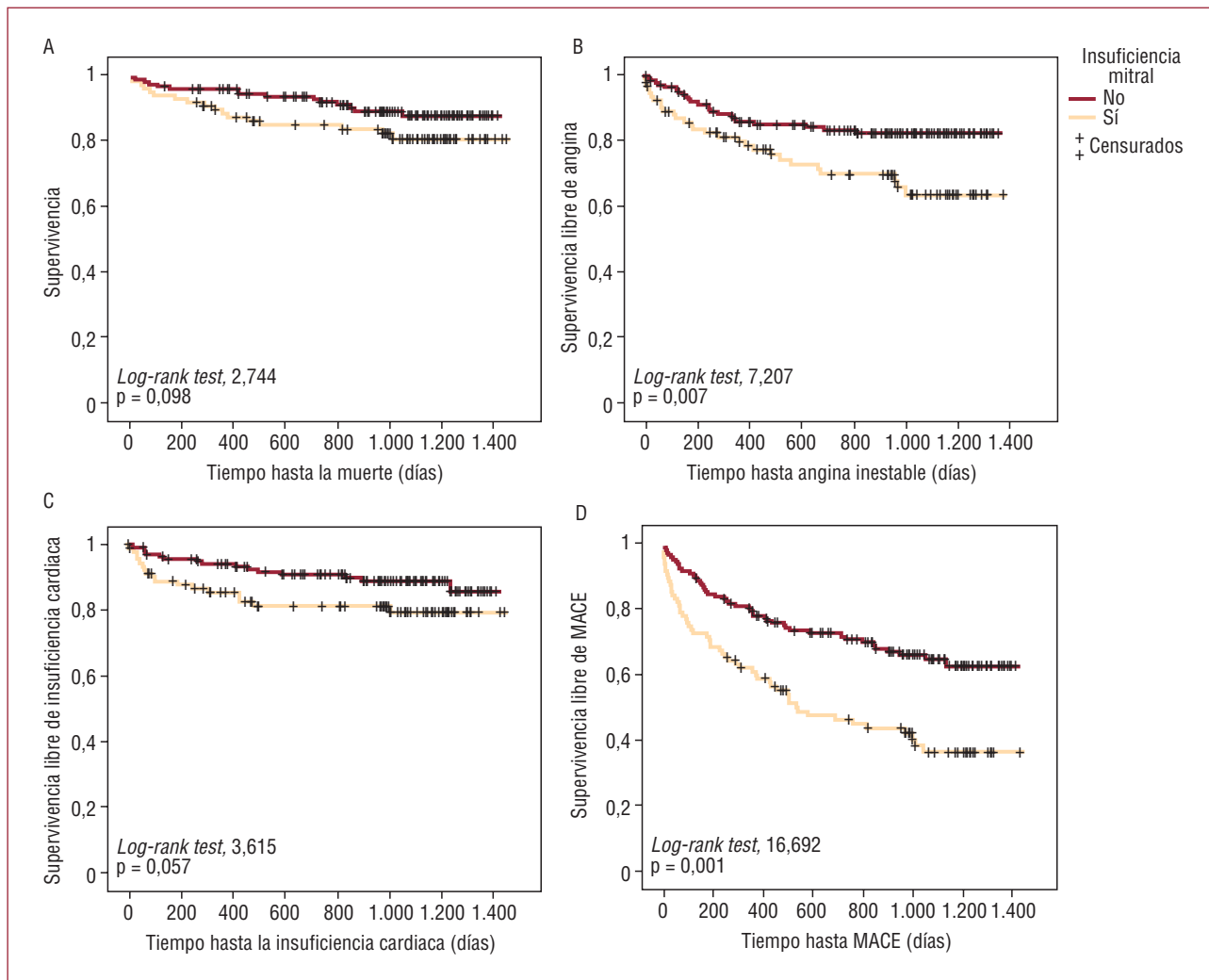
### Seguimiento a largo plazo

Los seguimientos fueron similares en ambos grupos ( $p = 0,608$ ), con una mediana de 1.011 [717,5-1.206] días. Se siguió a 10 enfermos menos de 3 meses porque fallecieron en ese tiempo. Los eventos clínicos recogidos se detallan en la tabla 3. Se observa mayor mortalidad (estadísticamente no significativa) durante el seguimiento en el grupo con IM ( $p = 0,106$ ), que roza la significación estadística cuando se consideran sólo las muertes de causa cardiovascular ( $p = 0,056$ ). Los ingresos por insuficiencia cardíaca, aunque más numerosos en el grupo con IM, no alcanzaron la significación estadística (el 10,6 frente al 17,9%;  $p = 0,106$ ). Los reingresos con el diagnóstico de angina inestable en el grupo con IM fueron más frecuentes ( $p = 0,015$ ). Al analizar los reingresos por infarto agudo de miocardio, con o sin q, no se observaron diferencias. Por último, al tener en cuenta los eventos de manera combinada (MACE), se advierte una mayor incidencia en el grupo con IM (el 57,9 frente al 33,1%;  $p < 0,001$ ). Todos los datos previamente reseñados son valores brutos. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron la relación a lo largo del tiempo en la aparición de muerte, angina inestable, insuficiencia cardíaca o MACE con la presencia de IM (fig. 1). En todos los modelos multivariantes (Cox) se incluyeron las siguientes variables: edad, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal, revascularización miocárdica previa, FEVI, troponina I máxima, enfermedad multivaso (dos o más vasos), fibrilación auricular y alteraciones segmentarias ventriculares (presentes). Los detalles de los análisis multivariantes se expresan en la tabla 4, y se señalan sólo los factores que se hallaron relacionados con la aparición del evento estudiado. La diabetes mellitus fue el único predictor independiente de mal

pronóstico en todas y cada una de las variables resultadas estudiadas. La edad, la revascularización previa, la troponina I, la enfermedad multivaso y la IM son los predictores independientes encontrados de alguna o varias de las cuatro variables pronósticas estudiadas. Al introducir el grado de la IM durante su ingreso en lugar de su presencia o ausencia dicotómica, la IM se relacionó de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (HR = 1,646; IC del 95%, 1,047-2,588;  $p = 0,031$ ) y de evento combinado MACE (HR = 1,673; IC del 95%, 1,279-2,189;  $p < 0,001$ ). Posteriormente, en el análisis de supervivencia libre de eventos empleando las curvas de Kaplan-Meier y el *log-rank test*, se comparó específicamente el pronóstico a largo plazo en pacientes sin IM y en pacientes con tan sólo IM leve (I/IV), y resultó que incluso un grado leve de regurgitación se asociaba con el pronóstico (MACE,  $p = 0,001$ ) (fig. 2). En el análisis multivariable, los resultados son muy similares a los del modelo general (tabla 4) para MACE. También se realizó el mismo análisis dividiendo a los pacientes en dos grupos, uno sin IM o con IM grado I y el otro con pacientes con grados mayores de IM ( $\geq$  II), lo que resultó en  $p = 0,012$  (fig. 2). Los demás datos de estos análisis siguieron la misma línea que los del grupo principal, por lo que no se mencionan con más detalle.

### DISCUSIÓN

Este trabajo es uno de los primeros en estudiar la influencia pronóstica de la IM isquémica a largo plazo en nuestro medio, en concreto tras un primer episodio de IAMSEST. Se analizó a los pacientes fallecidos o que sufrieron complicaciones cardiovasculares de suficiente entidad clínica para requerir una nueva hospitalización. Aunque ya se había descrito su influencia desfavorable a corto plazo<sup>8,17</sup>, los resultados que aporta el presente estudio, alrededor de 3 años después del infarto índice, confirman los datos previos. Es bien conocido que la IM es



**Fig. 1.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia actuarial. A: muerte durante el seguimiento en relación con la presencia o ausencia de insuficiencia mitral tras un primer episodio de IAMSEST. B: readmisión hospitalaria durante el seguimiento debido a angina inestable en relación con la presencia o ausencia de insuficiencia mitral. C: readmisión hospitalaria durante el seguimiento debido a insuficiencia cardíaca en relación con la presencia o ausencia de insuficiencia mitral. D: muerte o readmisión hospitalaria (MACE) durante el seguimiento en relación con la presencia o ausencia de insuficiencia mitral tras un primer episodio de IAMSEST. La comparación entre grupos se realizó con el estadístico *log-rank test*.

un factor independiente de mal pronóstico por sí sola<sup>5-8,18-25</sup>, y más aún en relación con un infarto de miocardio<sup>5,7,8,19,25-27</sup>. En nuestra serie, se observa mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, incluida la muerte cardiovascular, durante el seguimiento en los pacientes en los que se detecta IM isquémica, en el primer ecocardiograma durante la fase aguda del IAMSEST. La población de estudio es básicamente homogénea, con cierta disposición en el grupo de IM a ser de más edad y diabéticos, con mayor enfermedad multivaso pero con menos fumadores. El tamaño del infarto, medido por creatinina y troponina I, no mostró diferencias significativas, a pesar de lo cual la FEVI fue significativamente peor en el grupo con IM. No obstante, cuando se llevó a cabo el análisis multivariable de Cox para evento combinado, la IM se constituyó

como uno de los predictores independientes de mal pronóstico.

El mecanismo fisiopatológico de la IM isquémica todavía está en discusión, aunque la preferencia actual es a explicarla más por una alteración miocárdica que valvular en sí misma<sup>2,28</sup>, lo que cuadra con el hecho de que los pacientes de la cohorte con IM tienen edad más avanzada, más vasos enfermos, con mayor afección de la descendente anterior, menor FEVI, más alteraciones segmentarias y un grado mayor de *tenting*. El mayor número de vasos afectados en el grupo con IM, además de relacionarse con la valvulopatía, podría influir en el mayor desarrollo de eventos isquémicos, como angina inestable durante el seguimiento.

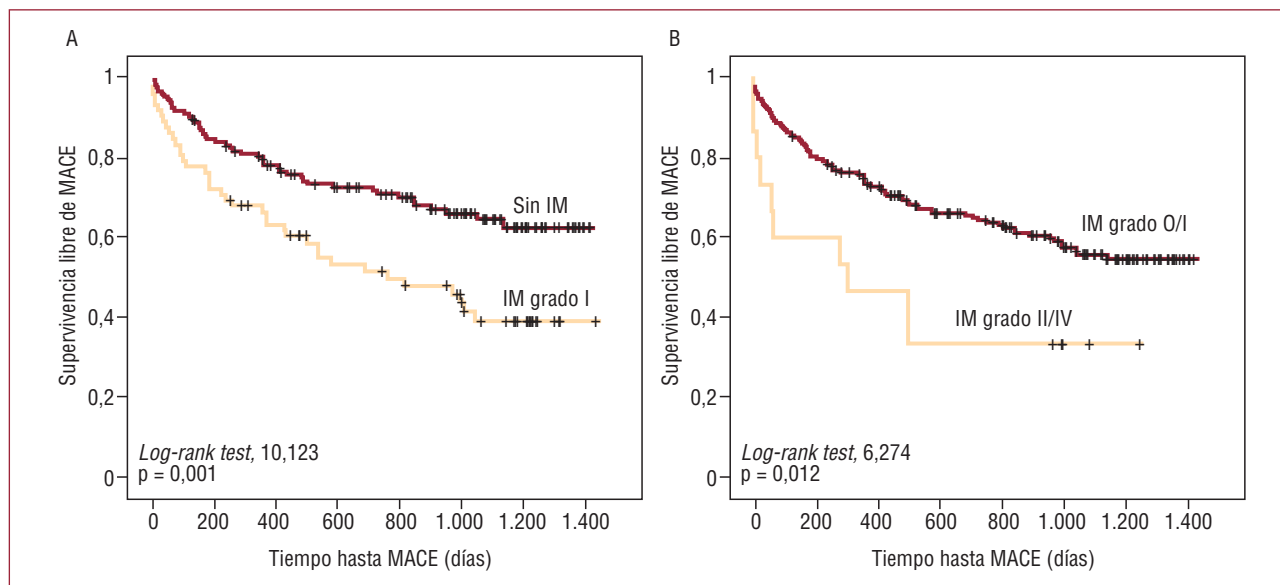
Otro aspecto incierto es el mejor momento para valorar la IM: inmediatamente tras el infarto, a la

**TABLA 4. Resultados del análisis multivariable (Cox) en relación con muerte, angina inestable, insuficiencia cardiaca y evento combinado (MACE)**

	HR	IC del 95%	p
<b>Seguimiento por muerte</b>			
Edad	1,06	1,01-1,11	0,013
DM	3,04	1,27-7,29	0,012
Revascularización previa	2,57	1,05-6,23	0,037
Troponina pico	1,01	1,00-1,03	0,038
<b>Seguimiento por angina inestable</b>			
DM	2,78	1,37-5,62	0,004
IM+	2,17	1,05-4,48	0,036
<b>Seguimiento por insuficiencia cardiaca</b>			
Edad	1,04	1,00-1,07	0,041
DM	6,32	2,71-14,73	< 0,001
HTA	2,55	0,86-7,56	0,091
FA	2,46	0,94-6,40	0,064
<b>Seguimiento por evento combinado (MACE)</b>			
Edad	1,02	1,00-1,04	0,050
DM	2,58	1,57-4,24	< 0,001
Enfermedad multivaso (dos o más)	1,71	1,00-2,92	0,049
IM+	2,17	1,30-3,64	0,003
<b>Seguimiento por evento combinado (MACE) de los IM grado I*</b>			
Edad	1,03	1,00-1,07	0,024
DM	5,04	2,03-12,49	< 0,001
Revascularización previa	3,65	1,15-11,58	0,028
IM+	2,50	1,14-5,47	0,021

DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IM+: insuficiencia mitral en curso.

\*Análisis que incluye exclusivamente a los pacientes sin IM frente a IM de grado I.



**Fig. 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia actuarial. El grupo con insuficiencia mitral (IM) incluye exclusivamente a los pacientes con IM de grado I. A: muerte o readmisión hospitalaria (MACE) durante el seguimiento comparando a pacientes sin IM y pacientes con grado I tras un primer episodio de IAMSEST. B: muerte o readmisión hospitalaria (MACE) durante el seguimiento comparando a pacientes sin IM o con grado I y pacientes con grado II-IV. La comparación entre grupos se realizó con el estadístico *log-rank test*.

semana o al mes, teniendo en cuenta la posible alteración miocárdica reversible (aturdimiento o hibernación). Dado que los diferentes estudios toman diversas ventanas temporales, para el análisis

nosotros nos decantamos por realizar la ecocardiografía reglada en el momento habitualmente empleado en nuestro centro, alrededor de 48 h tras el infarto. No hubo diferencias en este aspecto

temporal entre los distintos grupos que pudieran sesgar esta valoración.

A pesar de que el análisis estadístico atisba inicialmente de manera razonable una mayor tendencia a más eventos (muerte, muerte cardiovascular, angina o insuficiencia cardiaca) en el grupo con IM, el análisis de Cox no incluye la variable IM en el último paso del modelo respecto a insuficiencia cardiaca o muerte. Esto tal vez podría explicarse por la ocasional falta de potencia del estudio para detectar diferencias. En los trabajos previamente publicados de Grigioni et al<sup>29</sup>, ya se describió el papel de la IM isquémica en el desarrollo de insuficiencia cardiaca tras un infarto, aunque ellos incluyeron a pacientes tras un infarto con onda Q. Esta relación entre IM e insuficiencia cardiaca ha sido demostrada constante y repetidamente por múltiples autores en los últimos años<sup>6,18,28,29</sup>. Nuestros resultados también son congruentes con otros trabajos publicados, y en concreto con los del estudio Survival and Left Ventricular Enlargement Study (SAVE). En ese estudio, aunque los autores tampoco pudieron establecer una conclusión definitiva, los datos mostraron una fuerte tendencia que apuntaba a la relación entre IM isquémica tras un síndrome coronario agudo y la aparición de insuficiencia cardiaca<sup>4</sup>. Asimismo, parece desprenderse de los datos con que contamos que la relación entre peor pronóstico e IM no se da sólo en las regurgitaciones más graves o en el grupo total, sino que también influiría negativamente en los pacientes con grados más leves.

El análisis estadístico empleado en esta sección se llevó a cabo con la intención de que las diferencias encontradas en las características de base de los enfermos en los distintos grupos no interfirieran con la validez de los resultados respecto a las implicaciones pronósticas que de ellos se infieren en relación con la IM.

Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar este punto, se llevó a cabo un análisis separado para evaluar a pacientes con FEVI > 45% y ≤ 45%. Los resultados obtenidos con los pacientes con FEVI > 45% (n = 185) mostraron una tendencia similar y estadísticamente significativa (*log-rank test* para MACE, p = 0,002), lo que no se alcanzó en el grupo con FEVI deprimida (*log-rank test* para MACE, p = 0,185). Estos hallazgos deben ser considerados con cautela, principalmente por el escaso número de pacientes incluidos en cada grupo, especialmente en el grupo de pacientes con FEVI < 45%, ya que podrían no poseer la suficiente potencia estadística para encontrar las diferencias señaladas en la cohorte entera.

La función diastólica no se exploró específicamente, aunque se analizaron algunos parámetros esenciales en su estudio, como el diámetro auricular izquierdo y las velocidades pico transmitrales E y

A. La relación E/A no mostró diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro grupo. Por ello, a la espera de obtener datos más interpretables al respecto, declinamos hacer un estudio más extenso sobre la función diastólica.

### Limitaciones

En nuestro estudio, no podemos distinguir entre pacientes con IM previa al infarto y la acaecida durante o tras éste. La IM previa se ha descrito recientemente como un factor pronóstico negativo adicional<sup>7</sup>. Como se puede imaginar, es muy difícil obtener datos ecocardiográficos de los pacientes antes del infarto índice. Sin embargo, teóricamente, en una buena parte de los pacientes con IM importante, dada la media de edad de los pacientes analizados, lo lógico es que estos problemas ya hubieran sido detectados. Además, las aurículas no están muy dilatadas en ninguno de los dos grupos, y aunque el grupo con IM tiene unas AI ligeramente mayores (42,2 y 39,5 mm), esto parece razonable y congruente con una valvulopatía nueva y con la propia distensibilidad auricular. Por lo tanto y dadas las características de los estudios previamente publicados, consideramos que es una limitación menor. El manejo de los enfermos fue el típico que se sigue en nuestra institución en los últimos años, dependiendo de las preferencias del médico responsable del enfermo y de las del paciente. El tratamiento en el seguimiento no se analizó a pesar de su interés, ante la patente falta de homogeneidad y los frecuentes cambios (ordenados por los múltiples médicos responsables de los enfermos) durante el seguimiento que comprendió el estudio. Por todo ello, consideramos que los resultados del trabajo pueden reflejar más estrechamente las condiciones de la práctica clínica diaria. Al observar las características epidemiológicas, hay un porcentaje de varones muy superior al de mujeres en todos los grupos estudiados (< 30%). Este hecho, si bien se ajusta a algunas de las series sobre infarto y IAMSEST publicadas, con más varones, podría dificultar la generalización de nuestros resultados al segmento poblacional de mujeres.

### CONCLUSIONES

La IM isquémica es frecuente en pacientes que han sufrido un IAMSEST. Dicha valvulopatía se añade a otros factores negativos e implica peor pronóstico a largo plazo, que también se cumpliría incluso en los grados más leves de IM. Por lo tanto, la IM en curso debe ser cuidadosamente valorada tras un IAMSEST, y probablemente precise un tratamiento más exigente y un seguimiento más estrecho de lo habitual.



**BIBLIOGRAFÍA**

- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med.* 2006;119:103-12.
- Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation.* 2005;112:745-58.
- Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, Harrell FE Jr, Reves JG, Hinohara T, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation.* 1988;78:151-9.
- Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC Jr, Gersh BJ, Basta L, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation.* 1997;96:827-33.
- Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Friemark D, et al. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;86:903-7.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation.* 2005;111:295-301.
- Zamorano J, De Isla LP, Oliveros L, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele A, et al. Prognostic influence of mitral regurgitation prior to a first myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:343-9.
- Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, Almeria C, Rodrigo JL, Serra V, et al. Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2006;27:2655-60.
- Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;1809-40.
- Schiller N, Shah P, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
- Enriquez-Sarano M, Miller FJ, Hayes S, Bailey K, Tajik A, Seward J. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:703-9.
- Moya J, Catalan M, Garcia-Lledo A, Pey J, Barcia F, Asin E. A semiquantitative method based on proximal convergence zone to estimate the severity of the mitral regurgitation: design and clinical application. *Eur J Echocardiogr.* 2001;2:163-9.
- Moya JL, Darriba-Pollan J, García-Lledo A, Taboada D, Catalán-Sanz P, Megias-Sáez A, et al. Estimación de la severidad de la insuficiencia mitral según un método simplificado basado en el flujo de convergencia proximal. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1019-25.
- Berguer M, Haimowitz A, Van T, Berdoff R, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:359-65.
- Bart B, Shaw L, McCants CJ, Fortin D, Califf R, O'Connor C. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1002-8.
- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681-9.
- Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, Almeria C, Rodrigo JL, Serra V, et al. Functional mitral regurgitation after a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: contribution to congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2007;28:2866-72.
- Amigoni M, Meris A, Thune JJ, Mangalat D, Skali H, Bourgoun M, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J.* 2007;28:326-33.
- De Servi S, Vaccari L, Assandri J, Poma E, Cioffi P, Scire A, et al. Clinical significance of mitral regurgitation in patients with recent myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1988;9 Suppl F:5-9.
- Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:84-92.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001;103:1759-64.
- Kim MJ, Song JK, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW, et al. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation.* 2006;114:2815-22.
- Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;108:1713-7.
- Pastorius CA, Henry TD, Harris KM. Long-term outcomes of patients with mitral regurgitation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;100:1218-23.
- Perez de Isla L, Zamorano J, Martinez Quesada M, Corros C, Ortiz P, Almeria C, et al. Prognostic significance of ischemic mitral regurgitation after non-Q-wave acute myocardial infarction. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:742-8.
- Barzilai B, Davis VG, Stone PH, Jaffe AS. Prognostic significance of mitral regurgitation in acute myocardial infarction. The MILIS Study Group. *Am J Cardiol.* 1990;65:1169-75.
- Ennezat PV, Darchis J, Lamblin N, Tricot O, Elkohen M, Aumegeat V, et al. Left ventricular remodeling is associated with the severity of mitral regurgitation after inaugural anterior myocardial infarction —optimal timing for echocardiographic imaging. *Am Heart J.* 2008;155:959-65.
- Carabelle BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:319-26.
- Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:260-7.