

Análisis de predictores clínicos-morfológicos cardiovasculares asociados a arritmia ventricular en prolapso de válvula mitral

Analysis of cardiovascular clinical-morphological predictors associated with ventricular arrhythmia in mitral valve prolapse

Juan Pablo Gassino¹  Raúl J. Barcudi¹

1. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Cardiología.

Correspondencia: Juan Pablo Gassino E-mail: juanpablogassino@curf.ucc.edu.ar

Resumen

INTRODUCCIÓN: El prolapso de válvula mitral (PVM) es la enfermedad cardíaca valvular más común, afectando aproximadamente al 2-3% de la población general. Mientras que el pronóstico es mayormente benigno en ausencia de insuficiencia mitral, un subgrupo pequeño, pero mal definido de individuos, sigue teniendo un mayor riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita.

OBJETIVO: Analizar predictores clínicos-ecocardiográficos asociados a la carga arrítmica ventricular en pacientes asintomáticos, que fueron diagnosticados como portadores de PVM en estudios de rutina en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se incluyeron pacientes asintomáticos con PVM, diagnosticados por ecocardiografía Doppler, en relación a la carga arrítmica ventricular valorada mediante monitorización holter de 24 h, entre abril de 2021 y noviembre de 2022. Se consideró carga arrítmica ventricular poco frecuentes < 3% del total de complejos en 24 hs y arritmia ventricular frecuente al hallazgo de $\geq 3\%$ del total de complejos en 24 hs. Las variables analizadas fueron cuantitativas (edad) y cualitativas (sexo, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo dilatado, presencia de aurícula izquierda dilatada, grado de insuficiencia mitral, tipo de prolapso de válvula mitral y carga arrítmica ventricular). Análisis estadístico: para variables continuas se utilizaron medidas de posición y dispersión, mientras que las cualitativas fueron descritas a través de frecuencias absolutas y relativas. Para estudiar la relación de las variables de interés se utilizó la prueba de chi cuadrado y se consideró un valor significativo de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS: La muestra estuvo conformada por 122 pacientes; 79 fueron de sexo femenino (64.8%). Los pacientes tenían una edad media \pm desviación estándar de 45.9 ± 9.3 años. Se observó una mayor carga arrítmica ventricular en pacientes >50 años ($p = 0,02$), con insuficiencia mitral moderada-severa ($p < 0,001$) y aurícula izquierda dilatada ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en la frecuencia de carga arrítmica ventricular de acuerdo al sexo ($p = 0,21$), al diámetro diastólico dilatado del ventrículo izquierdo ($p = 0,09$) y según el tipo de prolapso de válvula mitral ($p = 0,27$).

CONCLUSIONES: El PVM se considera una patología que representa un bajo riesgo global de mortalidad cardiovascular por arritmia ventricular. En este estudio se encontraron tres variables asociadas con el desarrollo de dicha arritmia como son la presencia de agrandamiento auricular izquierdo, insuficiencia mitral moderada-severa y edad mayor a 50 años. Estos indicadores permitirían la identificación de individuos con mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular o muerte.

Palabras clave: Prolapso de válvula mitral, arritmia, ecocardiograma, monitoreo holter.

Abstract

INTRODUCTION: Mitral valve prolapse (MVP) is the most common valvular heart disease, affecting approximately 2-3% of the general population. While the prognosis is largely benign in the absence of mitral regurgitation, a small but poorly defined subgroup of individuals remains at increased risk of malignant ventricular arrhythmias and sudden death.

OBJETIVE: To analyze clinical-echocardiographic predictors associated with ventricular arrhythmic burden in asymptomatic patients, who were diagnosed as having PVM in routine studies in our environment.

MATERIAL AND METHODS: Observational, retrospective and analytical study. Asymptomatic patients with PVM, diagnosed by Doppler echocardiography, were included in relation to the ventricular arrhythmic load assessed by 24-h Holter monitoring, between April 2021 and November 2022. Rare ventricular arrhythmic load was considered < 3% of the total complexes. in 24 hours and frequent ventricular arrhythmia when $\geq 3\%$ of the total complexes were found in 24 hours. The variables analyzed were quantitative (age) and qualitative (sex, diastolic diameter of the dilated left ventricle, presence of dilated left atrium, degree of mitral insufficiency, type of mitral valve prolapse and ventricular arrhythmic load). Statistical analysis: position and dispersion measures were used for continuous variables, while qualitative variables were described through absolute and relative frequencies. To study the relationship between the variables of interest, the chi-square test was used and a significant value of $p \leq 0.05$ was considered

RESULTS: The sample consisted of 122 patients; 79 were female (64.8%). The patients had a mean age \pm standard deviation of 45.9 ± 9.3 years. A greater ventricular arrhythmic burden was observed in patients >50 years of age ($p = 0.02$), with moderate-severe mitral regurgitation ($p < 0.001$) and dilated left atrium ($p < 0.001$). No differences were observed in the frequency of ventricular arrhythmic load according to sex ($p = 0.21$), dilated diastolic diameter of the left ventricle ($p = 0.09$) and according to the type of mitral valve prolapse ($p = 0.21$). 27).

CONCLUSIONS: PVM is considered a pathology that represents a low overall risk of cardiovascular mortality due to ventricular arrhythmia. In this study, three variables were found associated with the development of said arrhythmia, such as the presence of left atrial enlargement, moderate-severe mitral insufficiency and age over 50 years. These indicators would allow the identification of individuals at higher risk of suffering a cardiovascular event or death.

Keywords: Mitral valve prolapse, arrhythmia, echocardiogram, holter monitoring.

Introducción

El prolapso de válvula mitral (PVM) es la enfermedad cardíaca valvular más común, afectando aproximadamente al 2-3% de la población general^{1,2}. Inicialmente, el PVM tenía criterios diagnósticos más laxos y no suponía un problema cardiovascular³. Actualmente, bajo el advenimiento de tecnología más precisa en el campo de imágenes cardíacas, en particular la ecocardiografía, dichos criterios tienen mayor exactitud, lo cual llevó a que esta patología y su pronóstico estén mejor caracterizados⁴.

La cuantificación de la insuficiencia mitral (IM), consecuencia de alteraciones a nivel del complejo valvular mitral, es fundamental para evaluar el riesgo de arritmia ventricular (AV), ya que varios estudios han demostrado un exceso de mortalidad asociado al aumento de la gravedad de la IM⁵, así como un aumento específico del riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con IM degenerativa grave⁶. Además, en pequeños estudios de cohorte se evaluó la incidencia de mortalidad donde resultaron ser factores de

riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte cardiovascular la edad ≥ 50 años, el sexo masculino, el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo ≥ 60 mm y el diámetro de aurícula izquierda ≥ 40 mm⁷.

Mientras que el resultado en PVM es mayormente benigno en ausencia de IM, un subgrupo pequeño, pero mal definido de individuos sigue teniendo un mayor riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita⁸. Este vínculo entre PVM y muerte súbita se informa con una incidencia anual < 1% en individuos no seleccionados con PVM⁹. Sin embargo, en estudios de autopsia, la frecuencia de PVM entre pacientes jóvenes con muerte súbita arrítmica se reporta entre 4%¹⁰ y 7%¹¹.

La monitorización mediante holter de 24 hs es superior a un electrocardiograma estándar como modalidad de detección en todos los pacientes con PVM, incluidos los asintomáticos, para evaluar la carga de arritmia y el pronóstico de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes con

PVM asintomáticos, es posible que la detección de arritmia ventricular simple e infrecuente (carga total < 3% de extrasístoles ventriculares aisladas) en la monitorización Holter de 24 hs no justifique una evaluación adicional¹². No obstante, los pacientes con ectopia ventricular multifocal, extrasístoles ventriculares de acoplamiento corto (intervalo de acoplamiento < 350 ms)¹³ o taquicardia ventricular no sostenida tienen riesgo de muerte súbita cardíaca y justifican una mayor investigación¹⁴.

Objetivo

Analizar la relación entre la carga arritmica ventricular en pacientes con PVM asintomáticos, evidenciada mediante monitorización holter de 24 hs, que fueron diagnosticados en estudios ecocardiográficos de rutina.

Materiales y métodos

Observacional, retrospectivo y analítico

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, de cualquier grupo etario, con diagnóstico de PVM por estudio ecocardiográfico Doppler, asintomáticos, con análisis de la carga arritmica ventricular a través de monitorización Holter de 24 hs, entre abril de 2021 y noviembre de 2022 en la CURF de Córdoba capital.

Criterios de exclusión

Pacientes sintomáticos por cualquier patología cardiovascular, con o sin relación a dicha valvulopatía.

Pacientes que presenten PVM de causa secundaria.

Aquellos que hayan sido diagnosticados y estudiados en otra institución previamente.

Pacientes que presenten en estudios diagnósticos informes dudosos o incompletos.

Variables a registrar y metodología diagnóstica

- Demográficas:
 - Edad.
 - Sexo.
- Comorbilidades:
 - Hipertensión arterial.
 - Diabetes mellitus.
 - Obesidad.
 - Tabaquismo.
 - Dislipemia.
 - Hipotiroidismo.

● Ecocardiográficas, según los últimos criterios definidos por la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular¹⁵:

○ Diámetro del ventrículo izquierdo: se consideró que dicha cavidad estaba agrandada si su diámetro es ≥ 60 mm.

○ Tamaño de aurícula izquierda: se consideró como dilatada si el diámetro es ≥ 40 mm.

○ Grado de insuficiencia mitral: se definió mediante Doppler color como leve si el área del jet regurgitante en la aurícula izquierda es menor de 4 cm², moderada si es ≥ 4 cm² y < 8 cm², y severa si es ≥ 8 cm².

○ Tipo de prolapso de válvula mitral: se clasificó en anterior y posterior.

● Electrocardiográfica:

○ Carga arritmica ventricular determinada mediante monitorización Holter se estableció según guías de la AHA/ACC/HRS 2018¹⁶, como arritmia ventricular ocasional o poco frecuentes < 3% del total de complejos en 24 hs y arritmia ventricular frecuente al hallazgo de $\geq 3\%$ del total de complejos en 24 hs.

Análisis Estadístico

Los datos fueron tabulados en planilla Excel. Para variables continuas se utilizaron medidas de posición y dispersión. Las variables cualitativas fueron descritas a través de frecuencias absolutas y relativas mediante porcentajes. Para estudiar la relación de las variables de interés se utilizó la prueba de chi cuadrado, y se consideró valor significativo para aquellas en que la p fue $\leq 0,05$. El software estadístico utilizado para dicho análisis fue R-medic¹⁷.

Consideraciones éticas

El estudio cumplió con las normas que regulan la investigación como lo es: La declaración de Helsinki 2013 (Brasil) y buenas prácticas clínicas de ANMAT. Además, se cumplió con la Ley de la provincia de Córdoba N°9694 y con la Ley nacional Argentina de protección de datos personales N°25.326 (Habeas data). De acuerdo con la categoría de la OMS es un estudio de riesgo mínimo al ser un estudio observacional de cohortes. Los investigadores no presentan conflicto de intereses. En este estudio se respetaron los principios éticos para la investigación biomédica y no se describen conflictos de interés de los autores.

Resultados

En este estudio se analizaron los datos de 122 pacientes que disponían tanto del estudio

ecocardiográfico como monitorización por Holter de 24 h.

Las características demográficas, clínicas y ecocardiográficas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales del estudio

Variables	Total n= 122
Masculino N(%)	43 (35.2)
Femenino N (%)	79 (64.8)
Edad años Media (DE)	45.9±16.3
Hipertensión arterial N (%)	27 (22.1)
Diabetes Mellitus N (%)	4 (3.3)
Obesidad N (%)	3 (2.5)
Tabaquismo N (%)	10 (8.2)
Dislipemia N (%)	13 (10.7)
Hipotiroidismo N (%)	18 (14.8)
Tipo de IM	
Leve N (%)	87 (71.3)
Moderada N (%)	7 (5.7)
Severa N (%)	2 (1.6)
DDVI M (DE)	47.2±4.2
DDVI ≥ 60 mm N (%)	4 (3.3)
DAI M (DE)	32.7±6.6
DAI ≥ 40 mm N (%)	10 (8.2)
Valva afectada	
Anterior N (%)	16 (13.1)
Posterior N (%)	75 (61.5)
Ambas N (%)	29 (23.7)

IM: insuficiencia mitral; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DAI: diámetro de aurícula izquierda.

Ciento once pacientes (91%) presentaron carga arrítmica ventricular poco frecuente y 11 (9%) frecuente. Los pacientes >50 años, con dilatación de aurícula izquierda e insuficiencia mitral moderada-severa presentaron mayor frecuencia de carga arrítmica ventricular. No se observó diferencia en la carga arrítmica ventricular de acuerdo al sexo, el diámetro diastólico de ventrículo izquierdo y el tipo de PVM. Estos datos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis de variables de interés según carga arrítmica ventricular

	CAV frecuente N= 11	CAV poco frecuente N= 111	RR	IC (95%)	p
Sexo masculino N (%)	6 (5)	38 (31)	1.08	0.95 - 1.24	0.21
Edad ≥ 50 años N (%)	8 (7)	38 (31)	1.16	1.01 - 1.34	0.02
DDVI ≥ 60 mm N (%)	1 (1)	0 (0)	0.08	0.05 - 0.15	0.09
AI ≥ 40 mm N (%)	8 (7)	5 (4)	2.53	1.27 - 5.03	< 0.001
IM moderada-severa N (%)	10 (9)	5 (4)	2.97	1.45 - 6.08	< 0.001
PVM posterior N (%)	10 (9)	79 (65)	1.09	0.99 - 1.20	0.27

CAV: carga arrítmica ventricular; DDVI: diámetro diastólico del VI; AI: aurícula izquierda; IM: insuficiencia mitral; PVM: prolapso de válvula mitral

Discusión

El PVM es una entidad que habitualmente tiene buen pronóstico; sin embargo, se ha observado que algunos pacientes presentan mayor riesgo de AV malignas y muerte súbita cardíaca. Aquellos que muestran IM al menos moderada a grave sufren un incremento de mortalidad¹⁸, con el doble de incidencia en comparación con la población general. En nuestro estudio encontramos que 9% de pacientes desarrollan AV y de éstos 9 de cada 10 casos presentaban IM

moderada-severa, lo cual tiene directa relación con la literatura consultada. Además, al examinar las variables de interés estudiadas en nuestro medio se puede observar que el agrandamiento auricular izquierdo se relacionó significativamente con mayor frecuencia de AV, reflejando que estos pacientes tienen entre 2.5 y 3 veces mayor probabilidad de padecer AV que aquellos que tienen cavidad auricular normal o poseen regurgitación mitral leve o inexistente. En este sentido, muchos estudios avalan que aquellos pacientes con PVM y dilatación de la aurícula izquierda incurren en un mayor riesgo de arritmias auriculares¹⁹. La combinación de agrandamiento de la aurícula izquierda²⁰ y fibrilación auricular²¹ se asocia con un exceso de mortalidad, independientemente de todas las características basales, incluida la gravedad de la insuficiencia mitral y los parámetros del ventrículo izquierdo. Es importante destacar que la cirugía va seguida de una mejor supervivencia^{20,21}, lo que sugiere que tanto el agrandamiento grave de la aurícula izquierda como las arritmias auriculares, incluso cuando son paroxísticas, deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones clínicas.

Limitaciones

Se debe tener en cuenta que el análisis de este estudio se realizó en pacientes que ya tenían tratamiento antiarrítmico y/o betabloqueante indicado por sus médicos de cabecera debido a arritmias propias asociadas a PVM o por otras causas como HTA, representando el 22% de los pacientes analizados, o cardiopatía isquémica, lo cual muestra una limitación al momento de obtener conclusiones fiables.

Cabe destacar que no se efectuaron estudios electrofisiológicos a fin de poder evaluar el origen de la arritmia ventricular, ni tampoco se realizó resonancia magnética cardíaca para valorar el grado de fibrosis subyacente, ni se utilizaron grabadoras implantables con el objetivo de monitorización del ritmo a largo plazo.

Por otro lado, a pesar de que los principales estudios en el mundo hablan de la relación existente entre la presencia de arritmia ventricular y la disyunción del anillo mitral en el PVM²², en este estudio no pudo ser analizado con suficiente potencia ya que el número de pacientes con hallazgo de dicha alteración valvular fue escaso. En un futuro, se podrá realizar su seguimiento e investigar posibles complicaciones y el riesgo de mortalidad cardiovascular ligadas a esta patología en nuestro medio.

Conclusión

El PVM se considera una patología que representa un bajo riesgo global de mortalidad cardiovascular por arritmia ventricular. En este estudio se encontraron tres variables asociadas con el desarrollo de dicha arritmia como son la presencia de agrandamiento auricular izquierdo, insuficiencia mitral moderada-severa y edad mayor a 50 años. Estos indicadores permitirían la identificación de individuos con mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular o muerte, además de evitar la indicación innecesaria de antiarrítmicos en aquellos de bajo riesgo.

Bibliografía

- 1.Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005–11.
- 2.Theal M, Sleik K, Anand S, Yi Q, Yusuf S, Lonn E. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. *Can J Cardiol* 2004; 20:511–5.
- 3.Barletta GA, Fantini F. Pansystolic mitral bowing without mitral valve prolapse. *J Card Ultrasound* 1984; 3: 147-58.
- 4.Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341:1–7.
- 5.Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, et al. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation: critical importance of echocardiographic quantitative assessment in routine practice. *Circulation* 2018; 138:1317–26.
- 6.Grignon F, Enriquez-Sarano M, Ling L, Bailey K, Seward J, Tajik A, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:2078–85.
- 7.Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355-61.
- 8.Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, et al. Mitral valve prolapses and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019; 105:144–51.
- 9.Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation* 2019;140:952–64.
- 10.Delling FN, Aung S, Vittinghoff E, Dave S, Lim LJ, Olgin JE, et al. Antemortem and post-mortem characteristics of lethal mitral valve prolapse among all countywide sudden deaths. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7:1025–34.
- 11.Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic mitral valve prolapses and sudden cardiac death. *Circulation* 2015; 132:556–66.
- 12.Hsia BC, Greige N, Patel SK, Clark RM, Ferrick KJ, Fisher JD, et al. Determining the optimal duration for premature ventricular contraction monitoring. *Heart Rhythm* 2020; 17:2119–25.
- 13.Steinberg C, Davies B, Mellor G, Tadros R, Laksman ZW, Roberts JD, et al. Short-coupled ventricular fibrillation represents a distinct phenotype among latent causes of unexplained cardiac arrest: a report from the CASPER registry. *Eur Heart J* 2021; 42:2827–38.
- 14.Miller MA, Dukkupati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic mitral valve prolapse: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2904–14.
- 15.P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff, B.A. Popescu, T. Edvardsen, L.A. Pierard, L. Badano, J.L. Zamorano. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14 (2013);611-644.
- 16.Al-khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138: e272-e39.
- 17.Mangeaud A, Elías Panigo DH. 2018 R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. *Revista Methodo* 3 (1) 18-22.
- 18.Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352:875–83.
- 19.Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation–

methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007; 28:1773–81.

20.Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Messika-Zeitoun D, Michelena H, Le Tourneau T, et al. Prognostic implications of left atrial enlargement in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:858–70.

21.Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Avierinos JF, Bursi F, et al. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:264–74.

22.A. Sabbag et al. EHRA expert consensus statement on AMVP and MAD complex. *Europace* (2022) 00, 1–23.

