

Aspetti controversi nel trattamento dell'insufficienza mitralica secondaria ischemica

Donato Mele¹, Giovanni Andrea Luisi¹, Gabriele Pestelli¹, Vittorio Smarrazzo¹, Filippo Trevisan¹, Carlo Savini², Roberto Ferrari^{1,3}

¹Centro Cardiologico Universitario e LTTC Centre, Università degli Studi, Ferrara

²U.O. Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola, Bologna

³Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, E.S. Health Science Foundation, Cotignola (RA)

The presence of secondary mitral regurgitation is an unfavorable prognostic factor in patients with chronic ischemic heart disease. This type of regurgitation can be treated with medical therapy, cardiac resynchronization therapy, surgically or percutaneously but each strategy has controversial aspects. The purpose of this review is to discuss the most debated issues relative to the various modalities available to treat ischemic secondary mitral regurgitation, highlighting also future perspectives.

Key words. Functional mitral regurgitation; Ischemic mitral regurgitation; Mitral valve repair; Mitral valve replacement; Secondary mitral regurgitation.

G Ital Cardiol 2019;20(2):97-108

INTRODUZIONE

L'insufficienza mitralica secondaria (IMS) o funzionale ischemica è una patologia di frequente riscontro nei pazienti con storia di infarto miocardico. Tale patologia può essere trattata con terapia medica, con chirurgia riparativa o sostitutiva e per via percutanea ma vi sono ancora aspetti controversi che riguardano questi tipi di trattamento. Scopo di questa rassegna è discutere le principali problematiche relative alle varie modalità di trattamento dell'IMS ischemica al fine di chiarire come utilizzarle al meglio.

CARATTERISTICHE DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA SECONDARIA ISCHEMICA

Meccanismi

Alla base dello sviluppo dell'IMS ischemica vi è la disfunzione del cosiddetto *complesso ventricolo-mitralico*, all'interno del quale i muscoli papillari, le corde tendinee e i lembi garantiscono la connessione fra l'anello valvolare e le pareti ventricolari (*continuità anulo-ventricolare*). La disfunzione del complesso ventricolo-mitralico riconosce due meccanismi principali. Nella maggior parte dei casi si verifica, in fase sistolica, una distorsione geometrica regionale del ventricolo sinistro (VS), che determina la dislocazione di un muscolo papillare, il "tethering" di un lembo mitralico e quindi la mancata coaptazione dei lembi valvolari, spesso in assenza di dilatazione anulare¹ (Tabella 1). In altri casi vi è un rimodellamento globale del VS, che disloca entrambi i muscoli papillari con "tethering" di tutti e due i lembi e può associarsi a dilatazione dell'anello mitralico, che tende a perdere la caratteristica forma a sella e la riduzione sistolica

di area, diventando appiattito e ipo-adinamico¹ (Tabella 1). In aggiunta ai due meccanismi principali sopra descritti, vi possono essere altri meccanismi: la dilatazione dell'anello mitralico, dovuta a ingrandimento dell'atrio sinistro e/o fibrillazione atriale^{2,3}, fenomeni che a loro volta possono essere conseguenza dell'IMS o di un'altra patologia, e la dissincronia cardiaca, generalmente associata alla presenza di blocco di branca sinistra⁴.

Quantificazione

Per quanto riguarda le problematiche relative alla valutazione della gravità dell'IMS ischemica rinviamo il lettore ad una recente rassegna⁵.

Prevalenza

Trattandosi di una conseguenza del rimodellamento ventricolare (regionale o globale), l'IMS ischemica spesso si sviluppa tardivamente nei pazienti con infarto miocardico. In effetti, il 22% dei pazienti che mostrano un miglioramento acuto dell'IMS dopo angioplastica primaria ha, in cronico, un peggioramento dell'IMS stessa⁶. Studi ecocardiografici hanno documentato che l'IMS è presente nel 50% dei pazienti infartuati entro 30 giorni dall'evento acuto e che è moderata o severa nel 12%⁷.

Significato clinico

L'IMS postinfartuale ha un significato prognostico sfavorevole anche quando è lieve e il suo impatto prognostico peggiora con il peggiorare della sua gravità⁸⁻¹⁰. Quando l'IMS ischemica è grave, anche la prognosi è grave⁸⁻¹¹.

TERAPIA MEDICA E TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: HANNO UN RUOLO?

Terapia medica

La terapia medica dello scompenso cardiaco costituisce sempre il primo approccio al trattamento dell'IMS ischemica, poi-

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 23.07.2018; nuova stesura 26.10.2018; accettato 05.11.2018.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele Centro Cardiologico Universitario, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Viale Aldo Moro 8, 44024 Cona (FE)
e-mail: donatomele@libero.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La presenza di insufficienza mitralica secondaria (IMS) costituisce un elemento prognostico sfavorevole nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica postinfartuale. I meccanismi principali dell'IMS in questa condizione patologica sono il "tethering" dei lembi e la dilatazione dell'anello valvolare. La terapia medica dello scompenso cardiaco costituisce il trattamento iniziale. La riparazione chirurgica mediante anuloplastica restrittiva si complica spesso con comparsa di una nuova insufficienza mitralica o aggravamento di un'eventuale insufficienza mitralica residua. Il meccanismo alla base del peggioramento o della ricomparsa dell'insufficienza mitralica consiste in un peggioramento del "tethering" dei lembi, spesso dovuto ad un'evoluzione del rimodellamento del ventricolo sinistro. Lo sviluppo di insufficienza mitralica nel decorso postoperatorio, precoce e/o tardivo, influenza la prognosi.

Aspetti controversi. Non è ancora stato dimostrato che la correzione chirurgica dell'IMS ischemica sia in grado di migliorare la prognosi né è certo che si ottenga un beneficio sintomatologico. Non è ancora chiaro se la riparazione valvolare con anuloplastica restrittiva sia da preferire alla sostituzione valvolare. La riparazione, anche se determina un miglior outcome nel breve periodo, è gravata da una maggiore frequenza di recidive di IMS. Per prevenire tali recidive, è importante che l'anuloplastica sia associata alla riparazione dei lembi o dell'apparato sottovalvolare. D'altra parte la sostituzione della valvola andrebbe eseguita conservando l'apparato sottovalvolare per impedire il rimodellamento del ventricolo sinistro. Purtroppo questi interventi non sempre sono effettuati in maniera completa (anuloplastica con riparazione sottovalvolare e sostituzione valvolare con conservazione cordale). Anche se sono stati proposti numerosi parametri ecocardiografici per predire il successo della riparazione chirurgica, non è ancora chiaro quale parametro utilizzare nella pratica clinica.

Prospettive. Sono necessari studi prospettici per definire in maniera chiara l'impatto prognostico della chirurgia dell'IMS nella cardiopatia ischemica cronica postinfartuale. Sono necessari studi adeguati che confrontino la migliore strategia chirurgica riparativa (anuloplastica con riparazione sottovalvolare) con la migliore strategia chirurgica sostitutiva (sostituzione con conservazione cordale). Sarebbero opportuni studi multicentrici finalizzati a confrontare i vari parametri ecocardiografici finora proposti per predire il successo della chirurgia riparativa.

ché i pazienti con IMS grave hanno in genere ridotta frazione di eiezione del VS e scompenso cardiaco. I farmaci comunemente impiegati sono inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti, antagonisti dell'aldosterone e anche diuretici per la riduzione della congestione venosa polmonare. È stato osservato che la terapia medica ottimizzata determina una riduzione significativa dell'IMS grave in quasi il 40% dei pazienti, si associa ad una riduzione del rimodellamento del VS e ad un miglioramento della prognosi a lungo termine¹². I pazienti senza blocco di branca sinistra sono quelli che rispondono maggiormente alla terapia medica¹².

Terapia di resincronizzazione cardiaca

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è stata utilizzata per correggere l'IMS in presenza di dissincronia cardiaca ed è risultata efficace nel ridurre l'entità dell'IMS, i sintomi e la classe NYHA⁵. Il miglioramento dell'IMS si verifica nel 30% dei casi¹³. Inoltre, la riduzione dell'IMS dopo 3 mesi di trattamento è in grado di predire la risposta favorevole alla CRT dopo 12 mesi¹³. La CRT va ovviamente riservata a pazienti selezionati nei quali l'IMS è la conseguenza della dissincronia cardiaca, cioè sostanzialmente i pazienti con blocco di branca sinistra.

Rivalutazione dopo trattamento

Poiché la gravità dell'IMS può ridursi in un considerevole numero di casi con la terapia medica e la CRT, essa va rivalutata dopo tali trattamenti prima di decidere ulteriori strategie correttive (chirurgiche o interventistiche). Il timing della rivalutazione è controverso poiché diversi studi hanno usato tempistiche diverse ma è ragionevole riesaminare il paziente dopo un periodo di 6 mesi¹⁴.

LA CHIRURGIA CAMBIA LA PROGNOSI?

Nonostante l'IMS cronica peggiori la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica, non vi sono chiare evidenze, al momento attuale, che la riduzione chirurgica dell'IMS migliori la prognosi. Ciò è chiaramente affermato dalle linee guida sia europee sia americane¹⁵⁻¹⁷, le quali attribuiscono un basso livello di evidenza (livello C) all'indicazione al trattamento chirurgico dell'IMS ischemica (Tabella 2). I motivi dello scarso impatto prognostico della chirurgia non sono chiari. Un'ipotesi è che la chirurgia della valvola, anche se riduce il sovraccarico volumetrico del VS disfunzionante, non impedisce la progressione della coronaropatia ma non si può escludere un effetto legato alla chirurgia stessa, soprattutto se non effettuata appropriatamente (come sarà discusso più avanti). Per quanto riguarda i sintomi, occorre considerare che questi possono persistere o ricomparire, nonostante l'eliminazione o la riduzione dell'IMS ottenuta chirurgicamente, a causa della sottostante disfunzione del VS.

Ruolo della rivascolarizzazione miocardica

La rivascolarizzazione miocardica completa, ottenuta chirurgicamente mediante bypass aortocoronarico (BPAC) o per via percutanea o ibrida, potrebbe teoricamente ridurre l'IMS ischemica con un meccanismo indiretto, reclutando miocardio ibernato e contrastando il rimodellamento del VS^{18,19} (Figura 1). In effetti, alcuni studi osservazionali^{20,21} e randomizzati²² hanno riportato un miglioramento dell'IMS e della sopravvivenza in pazienti con IMS da lieve a moderata trattati con

Tabella 1. Meccanismi dell'insufficienza mitralica funzionale nei pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale in fase acuta e cronica.

Meccanismo	Modello	Segni ecocardiografici
1. Tethering di un lembo in presenza di ridotta forza di chiusura della valvola (da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro)		
<ul style="list-style-type: none"> • Infarto miocardico infero-posteriore <ul style="list-style-type: none"> – Discinesia infero-posteriore – Tethering del lembo anteriore • Infarto miocardico infero-apicale in assenza di infarto infero-posteriore <ul style="list-style-type: none"> – Discinesia dell'apice inferiore – Trazione della parete infero-posteriore verso la punta – Tethering del lembo anteriore 	Asimmetrico	<ul style="list-style-type: none"> • Aspetto a tenda asimmetrica della valvola mitrale • Jet rigurgitante eccentrico con direzione postero-laterale
2. Tethering dei due lembi in presenza di ridotta forza di chiusura della valvola (da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro)		
<ul style="list-style-type: none"> • Infarto inferiore in pregresso infarto anteriore o viceversa (in fase acuta); cardiomiopatia ischemica (in fase cronica) <ul style="list-style-type: none"> – Acinesia/discinesia inferiore e anteriore – Tethering del lembo anteriore e posteriore 	Simmetrico	<ul style="list-style-type: none"> • Aspetto a tenda simmetrica della valvola mitrale • Jet rigurgitante con direzione centrale
3. Movimento sistolico anteriore del lembo anteriore mitralico		
<ul style="list-style-type: none"> • Infarto miocardico apicale (in fase acuta) <ul style="list-style-type: none"> – Discinesia dell'apice con ipercinesia ventricolare medio-basale – Movimento sistolico anteriore del lembo anteriore mitralico 	Asimmetrico	<ul style="list-style-type: none"> • Jet rigurgitante con iniziale direzione centrale e successiva direzione eccentrica laterale • Profilo Doppler continuo a sciabola, con picco tardivo
4. Dilatazione dell'anello mitralico (in genere associata a tethering dei due lembi)		
<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia ischemica (in fase cronica) <ul style="list-style-type: none"> – Mancata coaptazione dei lembi 	Simmetrico	<ul style="list-style-type: none"> • L'anello si dilata, si appiattisce ed è ipo-adinamico (perde la capacità di modificare la sua forma durante il ciclo cardiaco)

BPAC in aggiunta alla terapia medica. Tuttavia, non vi sono dati certi sulla possibilità di ridurre un'IMS ischemica grave e di ottenere, in questo modo, un aumento della sopravvivenza. Pertanto, molti chirurghi ritengono che il BPAC isolato sia sufficiente solo nel caso di un'IMS ischemica lieve²³.

Ruolo della chirurgia concomitante

Un altro aspetto da considerare è se la correzione chirurgica dell'IMS ischemica effettuata nel contesto di un intervento di BPAC o di sostituzione della valvola aortica per stenosi o insufficienza^{15,16} sia superiore al BPAC isolato o alla sola chirurgia della valvola aortica. Questo tipo di correzione, noto come chirurgia mitralica concomitante, è considerato "ragionevole" dalle linee guida americane¹⁶. La correzione chirurgica diretta dell'IMS grave dovrebbe teoricamente offrire maggiori garanzie di successo rispetto ad un intervento indiretto come il BPAC. Purtroppo, alcune metanalisi indicano che la chirurgia mitralica concomitante al BPAC, anche se determina una minore IMS residua, non migliora la sopravvivenza e la classe NYHA postoperatoria rispetto al solo BPAC^{24,25}.

Vi sono alcune differenze fra le diverse linee guida relativamente alla classe di raccomandazione alla chirurgia concomitante per l'IMS ischemica grave (Tabella 2). Nelle linee guida europee la classe di raccomandazione è I se la frazione di eiezione del VS è >30% e IIa se <30%¹⁵; nelle linee guida americane la classe di raccomandazione è solo IIa¹⁶. La distinzione operata dalle linee guida europee in due classi di raccomandazione a seconda del valore di frazione di eiezione è arbitraria. Peraltro, la stima della frazione di eiezione mediante ecocardiografia bidimensionale, la tecnica più utilizzata nella

pratica clinica, ha dei limiti di accuratezza e variabilità²⁶ e ciò può influire sulla corretta categorizzazione del paziente.

Chirurgia nell'insufficienza mitralica secondaria moderata

Le opinioni sull'opportunità di correggere chirurgicamente un'IMS ischemica moderata nel contesto di un intervento di BPAC sono contrastanti e la classe di raccomandazione delle linee guida americane è IIb¹⁷ (Tabella 2). Teoricamente, poiché l'IMS tende ad essere una malattia progressiva, sembrerebbe logico correggerla (in particolare mediante riparazione valvolare) quando viene effettuata un'altra chirurgia cardiaca¹⁶. Tuttavia, alcune metanalisi, pur indicando una riduzione dell'IMS residua, non mostrano un impatto positivo della chirurgia mitralica concomitante dell'IMS moderata in termini di miglioramento della sopravvivenza e della classe funzionale NYHA²⁷⁻²⁹. Pertanto, la chirurgia mitralica concomitante di un'IMS moderata dovrebbe essere considerata solo in pazienti molto selezionati e con poche comorbidità¹⁵.

ASPETTI CONTROVERSI DELLA CHIRURGIA RIPARATIVA

Anuloplastica restrittiva

L'intervento correttivo più comune dell'insufficienza mitralica funzionale ischemica è la cosiddetta anuloplastica restrittiva con anello³⁰. Il rationale di questo approccio è che il ripristino della regolare apposizione dei lembi mitralici mediante corre-

Tabella 2. Indicazioni alla chirurgia dell'insufficienza mitralica secondaria ischemica nelle linee guida internazionali.

	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
Linee guida ESC 2017¹⁵		
La chirurgia è indicata per i pazienti con IM grave da sottoporre a BPAC e con frazione di eiezione del VS >30%.	I	C
La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti con IM grave sintomatica e frazione di eiezione del VS <30% se possibilità di rivascolarizzazione ed evidenza di vitalità miocardica.	IIa	C
Se la rivascolarizzazione non è indicata, la chirurgia può essere presa in considerazione per i pazienti con IM grave e frazione di eiezione del VS >30% che sono ancora sintomatici nonostante terapia medica ottimizzata (ed eventuale CRT, se indicata) e che hanno un rischio chirurgico basso.	IIb	C
Linee guida AHA/ACC 2014¹⁶ e aggiornamento 2017¹⁷		
La chirurgia è ragionevole per i pazienti con IM grave da sottoporre a BPAC o sostituzione della valvola aortica.	IIa	C
La chirurgia può essere presa in considerazione per i pazienti con IM grave (stadio D) fortemente sintomatici (classe NYHA III-IV) nonostante terapia medica ottimizzata per lo scompenso cardiaco secondo le linee guida.	IIb	B
È ragionevole scegliere la sostituzione valvolare con risparmio cordale rispetto all'anuloplastica restrittiva per i pazienti gravemente sintomatici (classe NYHA III-IV) con IM cronica grave (stadio D) e sintomi persistenti nonostante terapia medica ottimizzata per lo scompenso cardiaco secondo le linee guida.	IIa	B-R*
La riparazione della valvola mitrale per i pazienti con IM moderata da sottoporre a BPAC è incerta.	IIb	B-R*

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; BPAC, bypass aortocoronarico; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ESC, Società Europea di Cardiologia; IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; VS, ventricolo sinistro.

*Aggiornamento 2017 delle linee guida AHA/ACC.

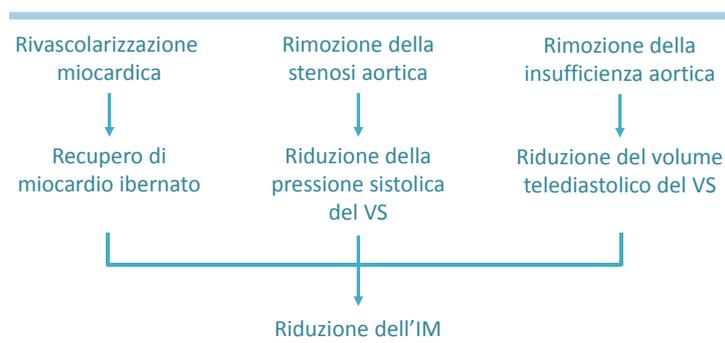


Figura 1. Meccanismi indiretti di riduzione dell'insufficienza mitralica (IM) secondaria ischemica. VS, ventricolo sinistro.

zione della dilatazione anulare o comunque a causa di una riduzione delle dimensioni dell'anello sia in grado di eliminare o ridurre significativamente l'IMS. Questo intervento correttivo, tuttavia, spostando anteriormente la parte posteriore dell'anello mitralico, tende ad aumentare l'entità del "tethering" sul lembo posteriore, il quale viene limitato nella sua escursione verso il punto di coaptazione³¹⁻³³ (Figura 2A-C). Ne consegue che la chiusura della valvola mitrale dopo l'intervento dipende sostanzialmente dal lembo anteriore³⁰.

Il vantaggio principale della riparazione mitralica mediante anuloplastica restrittiva è la conservazione dell'apparato sottovalvolare e quindi della connessione anulo-ventricolare. Ciò contribuisce a impedire il deterioramento della geometria e della capacità di contrazione del VS, aspetto estremamente importante

nei pazienti con IMS ischemica, caratterizzati già in partenza da disfunzione sistolica del VS³⁴⁻³⁷. Gli svantaggi dell'anuloplastica restrittiva sono la possibilità di determinare una stenosi mitralica funzionale^{38,39} e, negli interventi di anuloplastica isolata, la mancata protezione nei confronti del successivo "tethering" dei lembi, in particolare del lembo posteriore, che è il principale fattore responsabile di recidiva precoce e tardiva dell'insufficienza mitralica dopo l'intervento correttivo^{31,32,40-42}.

Riparazione sottovalvolare e valvolare in aggiunta all'anuloplastica

In base a quanto sopra descritto, è evidente che la riparazione mediante anuloplastica restrittiva ha in sé i presupposti per favorire i meccanismi che tendono a renderla inefficace^{20,21,23}.

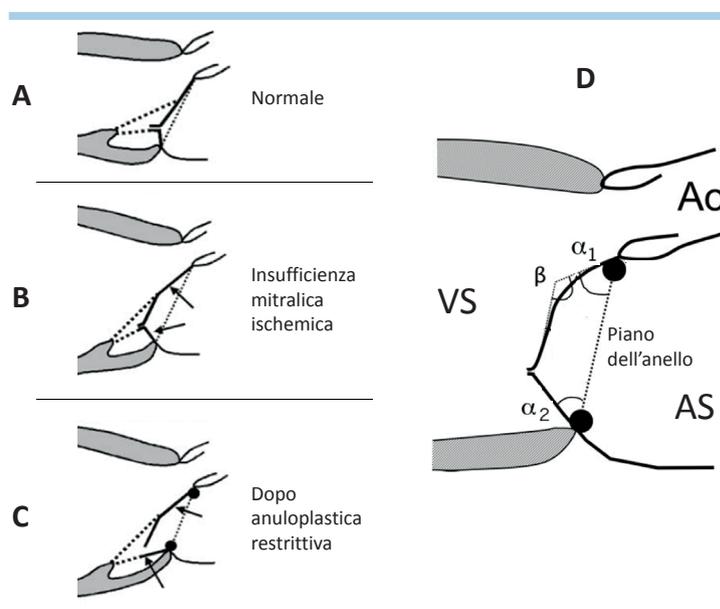


Figura 2. (A) Normale posizione e coaptazione dei lembi, in assenza di insufficienza mitralica. (B) Esempio di insufficienza mitralica secondaria ischemica. Le frecce indicano il “tethering” del lembo anteriore e posteriore. (C) Sviluppo di insufficienza mitralica dopo anuloplastica restrittiva. Lo spostamento anteriore dell’anello mitralico posteriore accentua il “tethering” del lembo posteriore. (D) Angoli utilizzati per la misura del “tethering” dei lembi mitralici. α_1 , angolo compreso fra il lembo anteriore e il piano dell’anello mitralico; α_2 , angolo compreso fra il lembo posteriore e il piano dell’anello mitralico; β , angolo che descrive la curvatura del lembo anteriore; Ao, aorta; AS, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro.

Infatti, è stato ampiamente dimostrato che il “tethering” del lembo posteriore peggiora progressivamente dopo anuloplastica restrittiva^{31,32} e che può svilupparsi anche “tethering” del lembo anteriore⁴³. Per ovviare al problema del “tethering” postoperatorio l’anuloplastica restrittiva può essere associata ad altri tipi di riparazione finalizzati alla riduzione del “tethering”³⁰. Tali procedure aggiuntive riguardano l’apparato sottovalvolare e consistono sostanzialmente nell’avvicinamento⁴⁴ o nel riposizionamento^{45,46} dei muscoli papillari e nel taglio delle corde tendinee secondarie⁴⁷. Una diversa soluzione è stata proposta da Alfieri, che ha messo a punto un intervento di riparazione dei lembi valvolari basato sulla cosiddetta tecnica “edge-to-edge”, anch’essa associata all’anuloplastica⁴⁸. Le casistiche finora pubblicate mostrano che tutti questi approcci sono efficaci nel ridurre l’IMS residua e il rimodellamento del VS ma non hanno documentato un aumento della sopravvivenza^{44,46,48,49}.

ASPETTI CONTROVERSI DELLA CHIRURGIA SOSTITUTIVA

La chirurgia sostitutiva può essere convenzionale o con conservazione cordale. In ogni caso, rispetto alla riparazione valvolare, la sostituzione valvolare mitralica è associata ad un rischio più elevato di tromboembolia a lungo termine⁵⁰, endocardite e, nel caso delle protesi biologiche, deterioramento strutturale delle valvole protesiche.

Sostituzione valvolare convenzionale

È noto che l’apparato sottovalvolare mitralico contribuisce in modo significativo alla funzione del VS⁵¹. In accordo con il ci-

tato concetto di continuità anulo-ventricolare, la geometria e la funzione del VS sono il risultato dell’interazione fra l’anello mitralico e la parete del VS attraverso le strutture interposte. Tali strutture determinano due effetti principali: moderano la distensione del VS durante la diastole e quindi la tensione delle pareti ventricolari durante la sistole. La sostituzione valvolare convenzionale interrompe la continuità anulo-ventricolare. Ciò può favorire i processi di rimodellamento ventricolare in quanto le pareti del VS non sono più condizionate dall’interazione con l’anello mitralico.

Sostituzione valvolare con conservazione cordale

Nel 1964 Lillehei ha introdotto il concetto di sostituzione valvolare con conservazione cordale ma questo intervento ha avuto scarso impatto nella pratica chirurgica fino a quando è stato ripreso nel 1981 da David⁵². Esso costituisce oggi una procedura standard, eseguibile con tecniche diverse, e tende a preservare le corde afferenti a tutti e due i lembi mitralici⁵². L’aggiunta della procedura per la conservazione cordale rende l’intervento più complesso rispetto alla sola sostituzione valvolare e per tale motivo, nonostante i chiari vantaggi dimostrati da questo approccio, alcuni chirurghi tendono ancora a non effettuare il risparmio cordale o ad applicarlo solo al lembo posteriore⁵³. Vi è, inoltre, il timore che le corde risparmiate possano interferire con il movimento dei lembi protesici, soprattutto nel caso delle protesi meccaniche, e che la plicatura dei lembi effettuata per preservare le corde condizioni la scelta di una protesi più piccola o possa determinare ostruzione nel tratto di efflusso del VS, in particolare per quanto riguarda il lembo anteriore⁵². In realtà, in mani esperte

la sostituzione valvolare con conservazione cordale è un intervento tecnicamente fattibile e permette la scelta di protesi di grandezza adeguata al singolo paziente senza indurre complicanze ostruttive nel VS o interferenza con il movimento dei lembi protesici⁵². Nel caso delle protesi meccaniche quest'ultimo rischio può essere evitato anche grazie al posizionamento antianatomico delle protesi (Figura 3).

RIPARAZIONE O SOSTITUZIONE VALVOLARE?

La scelta del tipo di chirurgia da utilizzare per il trattamento dell'IMS ischemica, cioè riparazione o sostituzione, è un tema molto dibattuto. Le attuali linee guida europee indicano la riparazione mediante anuloplastica restrittiva come l'approccio d'elezione per l'IMS ischemica, riservando la sostituzione a quei pazienti con fattori di rischio ecocardiografici predittivi di insufficienza mitralica residua o recidiva di insufficienza mitralica dopo la riparazione¹⁵. Secondo le linee guida americane, invece, sarebbe indicato preferire la sostituzione valvolare con risparmio cordale all'anuloplastica restrittiva in pazienti ancora sintomatici nonostante la terapia medica (Tabella 2)¹⁶. Alcune considerazioni relative agli studi finora effettuati possono aiutare a chiarire questo aspetto controverso della chirurgia mitralica.

Studi retrospettivi

Molti chirurghi poggiano la decisione di riparare la valvola mitrale su evidenze che mostrano una maggiore mortalità a 30 giorni dei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare^{54,55}, anche quando la sostituzione è associata alla completa conservazione dell'apparato sottovalvolare⁵⁵. Queste evidenze, tuttavia, sono basate per lo più su studi retrospettivi e osservazionali. È stato ipotizzato che la maggior mortalità sia correlata ad una maggiore frequenza di eventi ischemici cerebrali nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare⁵⁵. D'altra parte è stato osservato che nei pazienti trattati con riparazione valvolare vi è una maggior recidiva di insufficienza mitralica e necessità di reintervento^{54,55}.

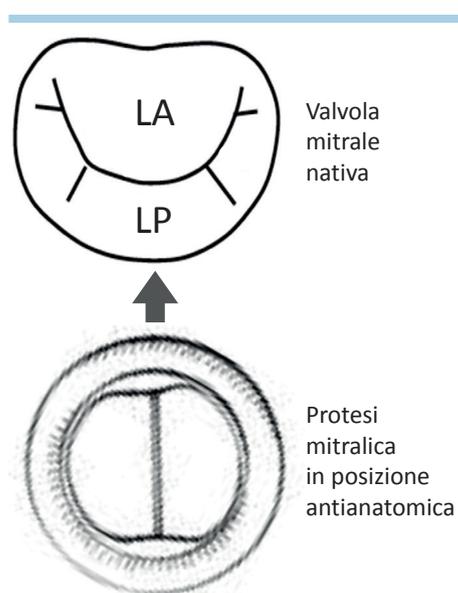


Figura 3. La figura illustra la posizione antianatomica di una protesi mitralica meccanica "bileaflet" rispetto alla valvola mitralica nativa.

Studi prospettici

Due studi randomizzati del Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN) hanno confrontato prospetticamente le due opzioni chirurgiche e hanno osservato che esse non differivano in termini di inversione del rimodellamento del VS (riduzione del volume telesistolico indicizzato) dopo 1 e 2 anni e neanche in termini di sopravvivenza, anche se quest'ultima non era un obiettivo primario degli studi^{56,57}. La riparazione valvolare, invece, si associava ad un rischio maggiore di recidiva di insufficienza mitralica e a un tasso maggiore di scompenso cardiaco e ricovero per cause cardiovascolari. Sulla base di questi dati è stato suggerito di preferire l'uso della sostituzione valvolare con risparmio cordale^{56,57}.

Va sottolineato che, benché prospettici e randomizzati, gli studi del CTSN non sono esenti da limiti. Il limite maggiore è nel fatto che la maggior parte dei pazienti randomizzati a riparazione era sottoposta al solo intervento di anuloplastica restrittiva, senza riparazione sottovalvolare. Come già si è detto, la sola anuloplastica non previene il successivo sviluppo di forze di "tethering" sui lembi, le quali condizionano la comparsa di nuova IMS o il peggioramento di un'IMS residua. L'aggiunta della riparazione sottovalvolare all'anuloplastica restrittiva riduce le recidive di IMS e il diametro telesistolico (DTS) del VS durante il follow-up senza incrementare il rischio chirurgico⁵⁸.

Quali criteri utilizzare per la scelta?

Ad oggi manca uno studio prospettico e randomizzato che confronti adeguatamente le migliori strategie chirurgiche di riparazione e sostituzione valvolare, cioè l'anuloplastica associata alla riparazione sottovalvolare e la sostituzione associata al risparmio cordale. Inoltre, non vi sono studi di tipo chirurgico che abbiano come obiettivo primario la sopravvivenza a lungo termine. In mancanza di tali studi la scelta fra riparazione e sostituzione valvolare spesso è condizionata da altri fattori, quali la possibilità di predire il successo della riparazione prima dell'intervento e l'esperienza del chirurgo in un tipo specifico di procedura.

È POSSIBILE PREDIRE IL SUCCESSO DELLA RIPARAZIONE CHIRURGICA?

La riparazione "ottimale" di una valvola mitralica insufficiente può essere definita come una riparazione funzionalmente efficace, cioè senza insufficienza mitralica residua, e duratura. Ciò è in genere ottenuto quando la lunghezza della coaptazione dei lembi è di 5-8 mm e non si verifica ostruzione dinamica nel tratto di efflusso del VS dovuta allo sviluppo di un movimento sistolico anteriore del lembo anteriore mitralico³⁰. L'ecocardiografia è stata ripetutamente utilizzata per predire una riparazione valvolare non ottimale e quindi la presenza di insufficienza mitralica residua o la recidiva di insufficienza mitralica. I parametri ecocardiografici principali sono descritti di seguito (Tabella 3)^{40,41,58-71}.

Profondità di coaptazione

Calafiore et al.⁵⁸, in un piccolo gruppo di 16 pazienti con insufficienza mitralica sottoposti a riparazione valvolare, hanno per primi indicato che una profondità (distanza) di coaptazione ≥ 1.1 cm in mesosistole comporta in genere una riparazione non ottimale (Tabella 3). Tale distanza è misurata

Tabella 3. Predittori ecocardiografici di riparazione mitralica non ottimale mediante anuloplastica restrittiva nell'insufficienza mitralica funzionale.

Entità della deformazione valvolare	Eziologia		N.	Accuratezza predittiva	Tecnica	Autore
Tipo di predittore	Eziologia		N.	Accuratezza predittiva	Tecnica	Autore
Entità della deformazione valvolare						
Area di tenting ≥ 1.6 cm ²	Ischemica		365	Sens. 80%, spec. 54%	ETE A3C S	Kongsareepong ⁵⁹
Area di tenting ≥ 2.5 cm ²	Ischemica		51	Sens. 64%, spec. 95%, VPP 78%, VPN 90%	ETT A4C MS	Magne ⁶⁰
Profondità di tenting ≥ 1 cm	Ischemica		51	Sens. 64%, spec. 90%, VPP 64%, VPN 90%	ETT A4C MS	Magne ⁶⁰
Profondità di tenting ≥ 1.1 cm	Ischemica + non ischemica		16	–	ETE A4C MS	Calafiore ⁵⁸
	Ischemica		261	Sens. 81%, spec. 84%	ETT PAL MS	Gelsomino ⁶¹
Geometria valvolare						
Angolo del lembo posteriore $\geq 45^\circ$	Ischemica		51	Sens. 100%, spec. 95%, VPP 85%, VPN 100%	ETT A4C MS	Magne ⁶⁰
Angolo del lembo posteriore	Ischemica + non ischemica		109	–	ETT A4C MS	Ciarika ⁶²
Angolo del lembo anteriore distale $>25^\circ$	Non ischemica		104	Sens. 88%, spec. 94%, VPP 82%, VPN 93%	ETT PAL MS	Lee ⁶³
Angolo del lembo anteriore distale	Ischemica + non ischemica		109	–	ETT A4C MS	Ciarika ⁶²
Angolo del lembo anteriore $>27^\circ$	Ischemica		87	Sens. 67%, spec. 76%,	ETT A4C MS	Troublj ⁶⁴
Angolo del lembo anteriore $\geq 39.5^\circ$	Ischemica		261	Sens. 98%, spec. 97%	ETT PAL MS	Gelsomino ⁶¹
Angolo di tethering anteriore/posteriore ≥ 0.76	Ischemica		261	Sens. 87%, spec. 86%	ETT PAL MS	Gelsomino ⁶¹
Angolo di escursione del lembo anteriore $\leq 35^\circ$	Ischemica		261	Sens. 85%, spec. 83%	ETT PAL MS	Gelsomino ⁶¹
Caratteristiche del jet rigurgitante						
Grado di insufficienza mitralica >3.5	Ischemica		365	Sens. 42%, spec. 81%	ETE	Kongsareepong ⁵⁹
Jet centrale o complesso			585	–	ETT	McGee ⁴⁰
Dimensioni anulari						
Diametro ≥ 3.7 cm	Ischemica		365	Sens. 84%, spec. 76%	ETE A4C S	Kongsareepong ⁵⁹
DTS/diametro dell'anello protesico	Ischemica		214	–	ETT	Capoulade ⁶⁵
Rimodellamento locale del VS						
Distanza interpapillare >2 cm	Ischemica		114	Sens. 96%, spec. 97%	ETT PAC TS	Roshanali ⁶⁶
Distanza papillare posteriore-fibrosa >4 cm	Ischemica		–	–	ETT	Lancellotti ^{67,68}
Aneurisma/discinesia infero-basale	Ischemica		116	–	ETT	Kron ⁶⁹
Rimodellamento globale del VS						
DTD >6.5 cm	Ischemica		87	Sens. 89%, spec. 89%	ETT	Braun ⁷⁰
DTS >5.1 cm	Ischemica		87	Sens. 81%, spec. 81%	ETT	Braun ⁷⁰
VTS ≥ 145 ml	Ischemica		220	Sens. 90%, spec. 90%	ETT	Gelsomino ⁴¹
Indice di sfericità sistolico ≥ 0.7	Ischemica		220	Sens. 100%, spec. 100%	ETT	Gelsomino ⁴¹
Pattern transmitralico restrittivo	Ischemica		53	–	ETT	Ereminiene ^{71*}

A3C, apicale 3 camere; A4C, apicale 4 camere; DTD, diametro telediastolico; DTS, diametro telesiostolico; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; MS, mesosistole; PAC, parasternale asse corto; PAL, parasternale asse lungo; S, sistole; Sens., sensibilità; spec., specificità; TS, telesistole; VPN, valore predittivo negativo; VPP, valore predittivo positivo; VS, ventricolo sinistro; VTS, volume telesiostolico.

* Anuloplastica restrittiva + plastica mitralica.

dal piano dell'anello al punto di coaptazione dei lembi. Altri autori^{60,61} hanno valutato la predittività di una profondità di coaptazione di 1-1.1 cm, confermando la capacità di questo valore di predire l'esito della riparazione (Tabella 3).

Area di "tenting"

Kongsarepong et al.⁵⁹ hanno osservato che quando la più piccola area sistolica di "tenting", valutata all'ecocardiografia transesofagea (ETE) intraoperatoria nella sezione 3 camere, è ≥ 1.6 cm² la probabilità di recidiva di insufficienza mitralica dopo riparazione valvolare è elevata (Tabella 3). L'area di "tenting" è quella compresa fra il piano dell'anello e il bordo interno dei lembi valvolari. Magne et al.⁶⁰, utilizzando l'ecocardiografia transtoracica (ETT), hanno riportato che il valore di area di "tenting" che predice una riparazione non ottimale è ≥ 2.5 cm² in mesosistole nella sezione apicale 4 camere (Tabella 3). Va detto che la grandezza dell'area di "tenting" dipende dalla sezione ecocardiografica in cui viene misurata sia all'ETE⁵⁹ sia all'ETT⁷². Per tale ragione alcuni ricercatori hanno proposto di utilizzare, al posto dell'area, il volume di "tenting" ottenibile mediante ecocardiografia tridimensionale⁷². Al momento attuale, tuttavia, non vi sono dati per proporre un valore cut-off del volume di "tenting" per l'uso clinico.

Angoli di "tethering"

Il "tethering" dei lembi è misurato attraverso il calcolo dell'angolo α compreso fra ciascun lembo e il piano dell'anello mitralico^{30,31} (Figura 2D). Per quanto riguarda il lembo posteriore, un angolo $\alpha_2 \geq 45^\circ$ esprime un "tethering" marcato e comporta in genere una riparazione non efficace^{60,62}. Il "tethering" del lembo anteriore è quantificato dall'angolo α_1 e dall'angolo β , che esprime la curvatura del lembo (il cosiddetto "bending angle") (Figura 2D). Un angolo $\alpha_1 > 27^\circ$ o $\geq 39.5^\circ$ a seconda degli studi è risultato un predittore indipendente di recidiva postoperatoria di insufficienza mitralica^{43,61,62,64}. L'angolo α_1 predice l'esito della riparazione valvolare mitralica anche nell'ambito della cardiomiopatia dilatativa non ischemica⁶³ (Tabella 3).

Diametro dell'anello

Kongsarepong et al.⁵⁹ hanno osservato che un diametro sistolico dell'anello ≥ 3.7 cm, valutato all'ETE intraoperatoria nella sezione 4 camere, comporta un'elevata probabilità di recidiva di insufficienza mitralica dopo riparazione valvolare (Tabella 3). Quando questo parametro era unito ad un'area di "tenting" sistolica ≥ 1.6 cm² e a un grado di gravità dell'insufficienza mitralica > 3.5 all'ETE intraoperatoria, il valore predittivo positivo di tutti e tre i parametri insieme nei confronti dell'insuccesso della chirurgia riparativa della mitrale era 55%, cioè più della metà dei pazienti andava incontro ad una riparazione inefficace⁵⁹.

Rimodellamento del ventricolo sinistro

Altri fattori predittivi dell'efficacia della riparazione valvolare sono relativi al rimodellamento del VS^{41,71}, valutato in base alle dimensioni cavitari, all'indice di sfericità e alle alterazioni regionali della geometria ventricolare.

L'indice di sfericità del VS è calcolato come rapporto fra il volume del VS e il volume di una sfera ($4/3\pi L^3$) che ha come L la lunghezza del VS misurata in una sezione apicale 4 camere⁷³. Un indice di sfericità telesistolico ≥ 0.7 è risultato predittivo

di recidiva di insufficienza mitralica post-anuloplastica⁴¹ (Tabella 3).

Per quanto riguarda le dimensioni del VS, un volume telesistolico del VS ≥ 145 ml predice la recidiva dell'insufficienza mitralica⁴¹ mentre un diametro telediastolico > 6.5 cm e un DTS > 5.1 cm predicono una scarsa probabilità di inversione del rimodellamento ventricolare dopo anuloplastica⁷³. Alcuni autori hanno rapportato il DTS al diametro dell'anello protesico da impiantare e hanno osservato che un rapporto alto, indicativo di marcato "mismatch" VS/anello, era predittivo di recidiva postoperatoria di insufficienza mitralica⁶⁵. In particolare, ogni aumento del rapporto VS/anello di 0.5 si associa ad un aumento del rischio di 2.20 volte di recidiva dell'insufficienza mitralica⁶⁵.

Relativamente alle alterazioni regionali della geometria del VS, nella popolazione del CTSN è stato osservato che la presenza di aneurisma e/o discinesia della parete infero-posteriore basale è un predittore indipendente di recidiva di insufficienza mitralica⁶⁹.

Apparato sottovalvolare

Alcune caratteristiche anatomiche dell'apparato sottovalvolare, come la distanza interpapillare e quella fra la punta del papillare posteriore e la fibrosa intervalvolare⁶¹, predicono la risposta alla riparazione valvolare⁷⁴. Una distanza interpapillare > 20 mm, misurata fra le punte dei muscoli papillari in telesistole, si associa a recidiva di insufficienza mitralica dopo anuloplastica restrittiva⁶⁶ (Tabella 3). Una distanza papillare posteriore-fibrosa > 4 cm predice una riparazione valvolare non ottimale^{67,68}.

Limiti della predittività ecocardiografica

Molti parametri fra quelli sopra citati derivano da studi monocentrici e retrospettivi, condotti su popolazioni spesso poco numerose. Inoltre, studi di confronto fra diversi parametri hanno fornito risultati contrastanti, che privilegiano l'uno o l'altro parametro^{60,61,73}. Per esempio, Kron et al.⁶⁹ hanno confrontato, in 110 pazienti sottoposti a riparazione mitralica, la capacità predittiva di numerosi parametri ecocardiografici ma solo la presenza di aneurisma o discinesia della parete infero-posteriore basale del VS è risultata associata alla recidiva di IMS moderata/grave dopo riparazione valvolare⁶⁹. È evidente che la scelta di un singolo parametro per predire il successo della riparazione valvolare è ancora problematica e sono necessari studi prospettici e multicentrici adeguati per chiarire quale comportamento seguire nella pratica clinica.

L'ESPERIENZA DEL CHIRURGO CONTA?

L'esperienza del chirurgo ha un ruolo importante nella scelta del tipo di intervento chirurgico⁷⁵. Infatti, non tutti i chirurghi hanno lo stesso training e lo stesso grado di esperienza nei vari interventi di riparazione valvolare. Inoltre, non vi sono percorsi ben codificati che consentano di centralizzare gli interventi riparativi (soprattutto quelli più complessi) in centri di riferimento, per cui manca la possibilità, per i chirurghi che operano presso tali centri, di acquisire un elevato volume di interventi e un'esperienza adeguata. Anche se le società scientifiche hanno proposto di adottare alcuni standard di riferimento per caratterizzare il training e il volume di attività del chirurgo esperto⁷⁶, il problema di scelte operatorie condizionate dall'esperienza del chirurgo per ora resta.

QUALE RUOLO PER LA RICOSTRUZIONE VENTRICOLARE?

La ricostruzione chirurgica del VS è un'opzione per il trattamento dei pazienti con cardiomiopatia ischemica avanzata⁷⁷. Questo approccio chirurgico può contrastare l'IMS in quanto riduce il volume del VS e la distanza fra i muscoli papillari. Nei casi di IMS lieve, la ricostruzione chirurgica del VS associata a BPAC è in genere sufficiente per eliminare l'IMS, rendendo inutile la riparazione della valvola⁷⁸. Nei casi di IMS moderato-severa o severa, la ricostruzione chirurgica del VS e il BPAC vanno associati alla riparazione della valvola mitrale per limitare il rimodellamento ventricolare e migliorare l'outcome a medio termine^{79,80}.

QUANDO È INDICATO L'APPROCCIO PERCUTANEO?

La procedura percutanea di impianto di una MitraClip è un'opzione a basso rischio che può migliorare i sintomi, la capacità funzionale, la qualità di vita e può indurre inversione del rimodellamento del VS⁸¹. Attualmente l'impianto di una MitraClip ai pazienti con IMS ischemica grave è considerato dalla linee guida europee nel caso in cui non sia possibile l'intervento chirurgico, il paziente non abbia risposto alla terapia medica ottimizzata ed eventualmente alla CRT e la valvola mitrale, valutata mediante ecocardiografia, abbia caratteristiche adatte (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C)¹⁵.

Le indicazioni delle linee guida vanno riviste alla luce dei risultati di due recenti studi multicentrici sull'uso della MitraClip nell'IMS, che hanno però fornito conclusioni contrastanti^{82,83}. Lo studio MITRA-FR non ha mostrato un beneficio prognostico della MitraClip in aggiunta alla terapia medica ottimizzata⁸² mentre lo studio COAPT ha documentato una prognosi migliore con l'uso del dispositivo⁸³. I due studi hanno differenze che possono spiegare, almeno in parte, i diversi risultati. In particolare, i pazienti dello studio MITRA-FR avevano gradi minori di IMS e un VS più dilatato, mentre lo studio COAPT ha arruolato pazienti con IMS più grave e un VS meno dilatato. È stato ipotizzato che il mancato beneficio prognostico dello studio MITRA-FR sia dovuto al minore impatto di un'insufficienza mitralica meno grave su una cardiopatia sottostante più avanzata.

È in corso lo studio Reshape-HF2 (NCT02444338), che potrà fornire ulteriori dati per chiarire l'impatto prognostico della riparazione percutanea dell'IMS nello scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Mele D, Nardoza M, Magnano D, Del Giglio M, Ferrari R. Valutazione ecocardiografica dell'insufficienza mitralica nella prospettiva della riparazione valvolare. *G Ital Cardiol* 2017;18:270-85.
2. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:500-8.
3. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regur-

- gitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1474-81.
4. Spartera M, Galderisi M, Mele D, et al. Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:471-80.
5. Mele D, Pestelli G, Luisi A, Smarrazzo V, Trevisan F, Ferrari R. Quanto è grave un'insufficienza mitralica? Possibilità e problemi della valutazione ecocardiografica nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 2018;19:346-60.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La presenza di IMS costituisce un elemento prognostico sfavorevole nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica postinfartuale. Il primo approccio terapeutico consiste nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco e, se indicata, nella CRT. Per quanto riguarda la correzione chirurgica dell'IMS, non è ancora stato dimostrato che essa sia in grado di migliorare la prognosi.

Quando si decide di trattare chirurgicamente il paziente, la riparazione valvolare con anuloplastica è preferita da molti chirurghi poiché, rispetto alla sostituzione valvolare, ha un migliore outcome nel breve periodo, anche se è gravata da una maggiore frequenza di recidive di insufficienza mitralica. È importante, per prevenire le recidive dell'insufficienza mitralica, che l'anuloplastica sia associata alla riparazione dell'apparato sottovalvolare. Se il chirurgo opta per la sostituzione della valvola mitrale, è fondamentale che la sostituzione sia eseguita conservando l'apparato sottovalvolare, per impedire il rimodellamento del VS.

Anche se sono stati proposti numerosi parametri ecocardiografici per predire il successo della riparazione valvolare, non è ancora chiaro quale parametro utilizzare nella pratica clinica per guidare le scelte chirurgiche. Sono pertanto necessari studi comparativi adeguatamente condotti per chiarire questo aspetto.

Infine, per quanto riguarda la correzione dell'IMS mediante approccio percutaneo, sulla base dei dati oggi disponibili l'impianto di una MitraClip va considerato nel caso di pazienti con insufficienza mitralica medio-severa o severa in quanto è in grado di determinare un beneficio prognostico rispetto al solo trattamento medico.

RIASSUNTO

La presenza di insufficienza mitralica secondaria costituisce un elemento prognostico sfavorevole nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica postinfartuale. Tale insufficienza può essere trattata con terapia medica, chirurgicamente o per via percutanea ma ogni tipo di trattamento presenta aspetti controversi. Scopo di questa rassegna è discutere gli aspetti più dibattuti delle varie modalità di trattamento dell'insufficienza mitralica secondaria ischemica, evidenziando anche le prospettive future.

Parole chiave. Insufficienza mitralica funzionale; Insufficienza mitralica ischemica; Insufficienza mitralica secondaria; Riparazione mitralica; Sostituzione mitralica.

6. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, et al. The course of ischemic mitral regurgitation in acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: from emergency room to long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004841.
7. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005;111:295-301.
8. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KT, Daily A, Tajik AJ. Ischemic mitral regur-

gitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.

9. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation* 1988;78(3 Pt 2):I51-9.

10. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:827-33.

11. 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;97:1675-80.

12. **Nasser R, Van Assche L, Vorlat A, et al. Evolution of functional mitral regurgitation and prognosis in medically managed heart failure patients with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2017;5:652-9.**

Rilevante articolo che evidenzia il ruolo della terapia medica nel trattamento dell'insufficienza mitralica secondaria.

13. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace* 2011;13:829-38.

14. Stolfo D, Merlo M, Pinamonti B, et al. Early improvement of functional mitral regurgitation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;115:1137-43.

15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.

16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88.

17. 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. *Circulation* 2017;135:e1159-95.

18. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.

19. Castleberry AW, Williams JB, Daneshmand MA, et al. Surgical revascularization is associated with maximal survival in patients with ischemic mitral regurgitation: a 20-year experience. *Circulation* 2014;129:2547-56.

20. Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, et al. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2003;108:103-10.

21. Tolis GA Jr, Korkolis DP, Kopf GS, Eleftheriades JA. Revascularization alone (without mitral valve repair) suffices in patients with advanced ischemic cardiomyopathy and mild-to-moderate mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1476-80.

22. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial. *Circulation* 2012;125:2639-48.

23. Gillinov AM. Is ischemic mitral regurgitation an indication for surgical repair or replacement? *Heart Fail Rev* 2006;11:231-9.

24. **Teng Z, Ma X, Zhang Q, et al. Additional mitral valve procedure and coronary artery bypass grafting versus isolated coronary artery bypass grafting in the management of significant functional ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Surg* 2017;58:121-30.**

Recente metanalisi che fa il punto sulla chirurgia concomitante dell'insufficienza mitralica secondaria nei pazienti da sottoporre a bypass aortocoronarico.

25. Yin L, Wang Z, Shen H, Min J, Ling X, Xi W. Coronary artery bypass grafting versus combined coronary artery bypass grafting and mitral valve repair in treating ischaemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014;23:905-12.

26. Mele D, Campana M, Sclavo M, et al. Impact of tissue harmonic imaging in patients with distorted left ventricles: improvement in accuracy and reproducibility of visual, manual and automated echocardiographic assessment of left ventricular ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:59-67.

27. Zhang Y, Ma L, Zhao H. Efficacy of mitral valve repair as an adjunct procedure to coronary artery bypass grafting in moderate ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis of randomized trials. *J Card Surg* 2015;30:623-30.

28. Kopjar T, Gasparovic H, Mestres CA, Milicic D, Biocina B. Meta-analysis of concomitant mitral valve repair and coronary artery bypass surgery versus isolated coronary artery bypass surgery in patients with moderate ischaemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:212-22.

29. Salmasi MY, Harky A, Chowdhury

MF, et al. Should the mitral valve be repaired for moderate ischemic mitral regurgitation at the time of revascularization surgery? *J Card Surg* 2018;33:374-84.

30. Madesis A, Tsakiridis K, Zarogoulidis P, et al. Review of mitral valve insufficiency: repair or replacement. *J Thorac Dis* 2014;6 Suppl 1:S39-51.

31. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I396-401.

32. Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, et al. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I529-34.

33. Green GR, Dagum P, Glasson JR, et al. Restricted posterior leaflet motion after mitral ring annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2100-6.

34. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1125-41.

35. Reece TB, Tribble CG, Ellman PI, et al. Mitral repair is superior to replacement when associated with coronary artery disease. *Ann Surg* 2004;239:671-5.

36. Al-Radi OO, Austin PC, Tu JV, David TE, Yau TM. Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1260-7.

37. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:295-303.

38. Fino C, Iacovoni A, Ferrero P, et al. Determinants of functional capacity after mitral valve annuloplasty or replacement for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1595-603.

39. Magne J, Sénéchal M, Mathieu P, Dumesnil JG, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1692-701.

40. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:916-24.

41. Gelsomino S, Lorusso R, De Cicco G, et al. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2008;29:231-40.

42. Digiammarco G, Liberi R, Giancane M, et al. Recurrence of functional mitral regurgitation in patients with dilated car-

diomyopathy undergoing mitral valve repair: how to predict it. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:340-4.

43. Magne J, Pibarot P, Dumesnil JG, Sénéchal M. Continued global left ventricular remodeling is not the sole mechanism responsible for the late recurrence of ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1256-64.

44. Nappi F, Lusini M, Spadaccio C, et al. Papillary muscle approximation versus restrictive annuloplasty alone for severe ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2334-46.

45. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:600-1.

46. Fattouch K, Castrovinci S, Murana G, et al. Papillary muscle relocation and mitral annuloplasty in ischemic mitral valve regurgitation: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1947-50.

47. Hung J, Capoulade R. Therapy for secondary mitral regurgitation: time to "cut the chord"? *Heart* 2015;101:996-7.

48. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, et al. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: role of the "edge-to-edge" technique. *Circulation* 2005;112:402-8.

49. Moscarelli M, Athanasiou T, Speziale G, et al. The value of adding sub-valvular procedures for chronic ischemic mitral regurgitation surgery: a meta-analysis. *Perfusion* 2017;32:436-45.

50. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1203-11.

51. Carabello BA. The mitral valve apparatus: is there still room to doubt the importance of its preservation? *J Heart Valve Dis* 1993;2:250-2.

52. Talwar S, Jayanthkumar HV, Kumar AS. Chordal preservation during mitral valve replacement: basis, techniques and results. *IJTCVS* 2005;21:45-52.

53. Yun KL, Sintek CF, Miller DC, et al. Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on left ventricular volume and function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:707-14.

54. Wang J, Gu C, Gao M, Yu W, Yu Y. Mitral valve replacement therapy causes higher 30-day postoperative mortality than mitral valvuloplasty in patients with severe ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis of 12 studies. *Int J Cardiol* 2015;185:304-7.

55. **Salmasi MY, Acharya M, Humayun N, Baskaran D, Hubbard S, Vohra H. Is valve repair preferable to valve replacement in ischaemic mitral regurgitation? A systematic review and**

meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2016;50:17-28.

Ampia metanalisi che confronta i risultati della chirurgia riparativa e sostitutiva dell'insufficienza mitralica secondaria.

56. 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.

57. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374:344-53.

58. Calafiore AM, Gallina S, DiMauro M, et al. Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: repair or replacement? *Ann Thorac Surg* 2001;71:1146-53.

59. Kongsaepong V, Shiota M, Gillinov AM, et al. Echocardiographic predictors of successful versus unsuccessful mitral valve repair in ischemic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006;98:504-8.

60. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:782-91.

61. Gelsomino S, Lorusso R, Cacioli S, et al. Insights on left ventricular and valvular mechanisms of recurrent ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:507-18.

62. Ciarka A, Braun J, Delgado V, et al. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *Am J Cardiol* 2010;106:395-401.

63. Lee AP, Acker M, Kubo SH, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy: importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation* 2009;119:2606-14.

64. Troubil M, Marcian P, Gwozdziwicz M, et al. Predictors of failure following restrictive annuloplasty for chronic ischemic mitral regurgitation. *J Card Surg* 2012;27:6-12.

65. Capoulade R, Zeng X, Overbey JR, et al. Impact of left ventricular to mitral valve ring mismatch on recurrent ischemic mitral regurgitation after ring annuloplasty. *Circulation* 2016;134:1247-56.

66. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefina MA, et al. A prospective study of predicting factors in ischemic mitral regurgitation recurrence after ring annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 2007;84:745-9.

67. Lancellotti P, Marwick T, Pierard LA. How to manage ischaemic mitral regurgitation. *Heart* 2008;94:1497-502.

68. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagen-dorff A, et al. Recommendations for the

echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-44.

69. Kron IL, Hung J, Overbey JR, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:752-61.

70. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:847-53.

71. Ereminiene E, Vaskelyte J, Benetis R, Stokute N. Ischemic mitral valve repair: predictive significance of restrictive left ventricular diastolic filling. *Echocardiography* 2005;22:217-24.

72. Song JM, Fukuda S, Kihara T, et al. Value of mitral valve tenting volume determined by real-time three-dimensional echocardiography in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006;98:1088-93.

73. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):85-90.

74. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Targeting the papillary muscles in mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *Rev Cardiovasc Med* 2015;16:182-8.

75. **Anyanwu AC, Adams DH. Why do mitral valve repairs fail? J Am Soc Echocardiogr** 2009;22:1265-8.

Ottimo editoriale che esplora le cause di possibile insuccesso della chirurgia riparativa dell'insufficienza mitralica secondaria.

76. Chambers JB, Prendergast, lung B, et al. Standards defining a "Heart Valve Centre": ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery viewpoint. *Eur Heart J* 2017;38:2177-83.

77. Castelvechchio S, Garatti A, Gagliardotto PV, Menicanti L. Surgical ventricular reconstruction for ischaemic heart failure: state of the art. *Eur Heart J* 2016;18(Suppl E):E8-14.

78. Di Donato M, Castelvechchio S, Brankovic J, Santambrogio C, Montericchio V, Menicanti L. Effectiveness of surgical ventricular restoration in patients with dilated ischemic cardiomyopathy and unrepaired mild mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1548-53.

79. Suma H, Tanabe H, Uejima T, Isomura T, Horii T. Surgical ventricular restoration combined with mitral valve procedure for endstage ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:280-4.

80. Castelvechchio S, Parolari A, Garatti A, et al. Surgical ventricular restoration

plus mitral valve repair in patients with ischaemic heart failure: risk factors for early and mid-term outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:e72-8.

81. 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;62:1052-61.

82. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment

for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.

83. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.