



Artículo de Revisión

Distintos fenotipos de insuficiencia mitral en pacientes con estimulación apical del ventrículo derecho: un abordaje ecocardiográfico en una heterogeneidad de escenarios clínicos

Diego Xavier Chango Azanza^{1,a}, Martín Alejandro Munín^{2,a}, Ignacio Raggio^{2,a}, Gabriel Perea^{2,a}, Justo Carbajales^{1,a}Recibido: 25 de marzo 2021
Aceptado: 26 de mayo 2021

Filiación de los autores

- ¹ Departamento de Cardiología. Hospital General de Agudos «Ramos Mejía». Buenos Aires, Argentina.
- ² Departamento de Ultrasonido Cardiovascular. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas «Norberto Quirno» CEMIC. Buenos Aires, Argentina.
- ^a Médico cardiólogo.

*Correspondencia

Diego Xavier Chango Azanza.
Avenida de las Américas 10-86.
Cuenca – Ecuador. CP 010111

Correo

diegochangomd@gmail.com.

Conflictos de interés

Ninguno.

Citar como:

Chango Azanza DX, Munín MA, Raggio I, Perea G, Carbajales J. Distintos fenotipos de insuficiencia mitral en pacientes con estimulación apical del ventrículo derecho: un abordaje ecocardiográfico en una heterogeneidad de escenarios clínicos. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2021;2(2):112-120. doi: 10.47487/apccv.v2i2.130

RESUMEN

La presencia de insuficiencia mitral (IM) en pacientes con estimulación artificial a nivel del apex del ventrículo derecho puede ser el resultado de múltiples fenómenos. Por un lado, dicha estimulación ocasiona una activación asincrónica del ventrículo izquierdo (VI) y de los músculos papilares, llevando a un deterioro de la fracción de eyección del VI y provocando un cierre inadecuado del aparato valvular. Sin embargo, existe una amplia heterogeneidad de afecciones miocárdicas isquémicas y no isquémicas que pueden coexistir con la alteración mecánica del VI y de la válvula mitral que ocasionan o empeoran la IM en estos pacientes, lo que puede dificultar la determinación etiológica de la regurgitación valvular. El estudio mediante ecocardiografía transtorácica permite la evaluación integral de la regurgitación valvular mitral y de parámetros de función ventricular y de asincronía mecánica como resultado de la estimulación. El estudio integral de estos fenómenos tiene relevancia en la toma de decisiones clínicas a fin de definir aquellos pacientes que se beneficien de una terapia de resincronización cardíaca para aliviar la regurgitación mitral sintomática.

Palabras clave: Insuficiencia de la Válvula Mitral; Estimulación Cardíaca Artificial; Ecocardiografía Doppler (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Different phenotypes of mitral regurgitation in patients with right apical ventricular pacing: an echocardiographic approach in a heterogeneity of clinical scenarios

The presence of mitral regurgitation (MR) in patients with right ventricular apical pacing can be the result of multiple phenomena. On the one hand, this stimulation causes an asynchronous activation of the left ventricle (LV) and the papillary muscles, leading to a deterioration of the LV ejection fraction and causing an inadequate closure of the valve apparatus. However, there is a wide heterogeneity of ischemic and non-ischemic myocardial conditions that can coexist with mechanical alteration of the LV and the mitral valve leading to or worsening MR in these patients, which can make the etiological determination of valvular regurgitation difficult. Transthoracic echocardiography study allows comprehensive evaluation of mitral valve regurgitation and ventricular function parameters and mechanical asynchrony as a result of artificial pacing. The comprehensive study of these phenomena is relevant in clinical decision-making to define those patients who benefit from cardiac resynchronization therapy to alleviate symptomatic MR.

Keywords: Mitral Valve Insufficiency; Cardiac Pacing, Artificial; Echocardiography, Doppler (source: MeSH NLM).

La insuficiencia mitral (IM) primaria es el resultado de una afectación directa en la estructura de la válvula mitral (etiología orgánica), generalmente se debe a enfermedad degenerativa con prolapso o rotura (1). A medida que se vuelve significativa conllevará al incremento de los volúmenes ventriculares y a la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI), que está directamente relacionada con el daño primario valvular y que puede ser resuelta con intervención y reparación de dichos defectos (2). En otros pacientes, la IM es el resultado de una enfermedad de base del VI (etiología funcional), con distintos grados de afectación miocardiopática que resultan en el principal determinante de discapacidad y muerte. Por lo cual, la IM se considera un biomarcador de una miopatía ventricular avanzada (1,3).

La insuficiencia mitral resultante de la estimulación artificial apical del ventrículo derecho (VD), se ocasiona principalmente por una alteración del patrón de activación del VI, que simula a un bloqueo de la rama izquierda, lo que produce una conducción eléctrica ventricular alterada que se inicia en el VD, activa al tabique interventricular de forma anómala (de derecha a izquierda) y, finalmente, da lugar a un retraso de la activación de la pared lateral del VI, con prolongación de la

duración del QRS (4), provocando una contracción ventricular ineficiente con asincronía, pérdida del trabajo miocárdico (5), caída de la fracción de eyección del VI, e incremento de los volúmenes ventriculares (6). En este contexto, la IM se genera por una alteración en la activación electromecánica del VI y de los músculos papilares, ocurriendo inicialmente en el músculo papilar posteromedial y con retraso en el músculo papilar anterolateral, lo que lleva a un mal posicionamiento de una valva y flujo retrógrado durante la sístole, sumado, además, a mayor dilatación anular (7) (Figura 1).

Fenotipos de insuficiencia mitral funcional

En el contexto de la IM funcional, la discriminación de varios fenotipos ha cobrado relevancia debido a que responden de diferente manera a distintas intervenciones clínicas. Frecuentemente la IM funcional grave en el contexto de una miocardiopatía de nueva aparición se resuelve con una optimización del tratamiento médico. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en los que persiste a pesar del tratamiento

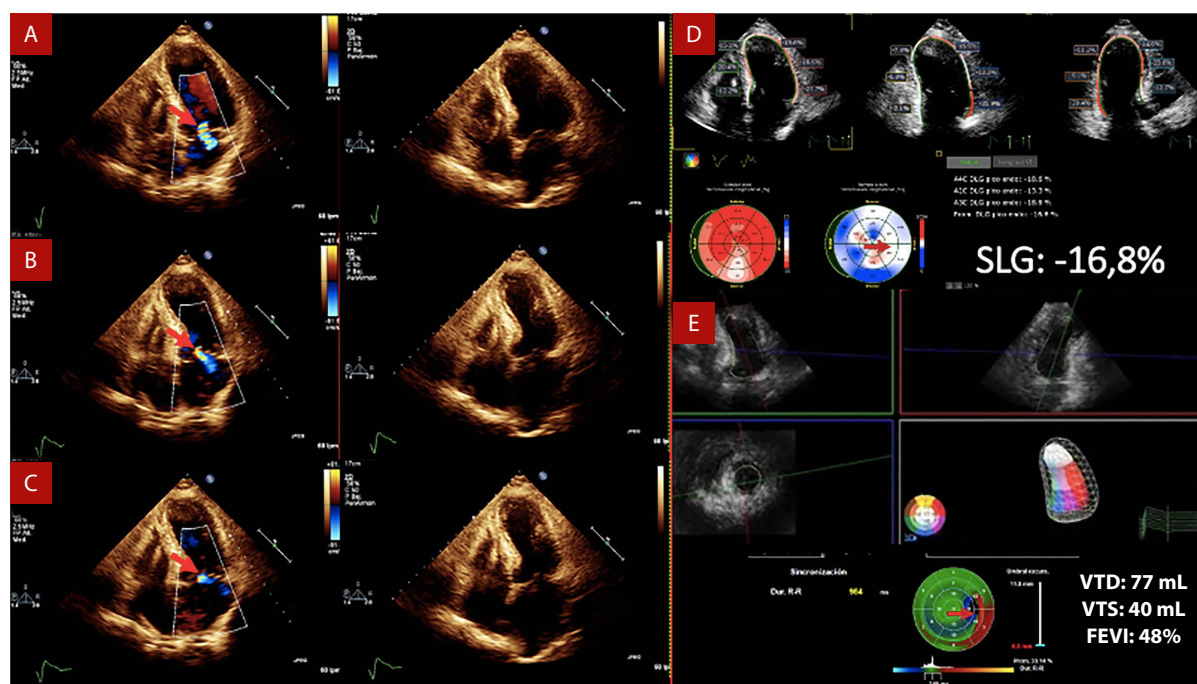


Figura 1. Mujer 64 años con antecedente de HTA y estimulación apical permanente del VD. **A, B y C:** vista apical de cuatro cámaras en protosístole, mesosístole y telesístole, respectivamente. Se observa una insuficiencia valvular mitral funcional excéntrica de grado leve a moderado con predominio protomesosistólica (flechas rojas). **D:** el *strain* longitudinal global muestra un valor de -16,8% y el mapa del tiempo al pico de deformación longitudinal muestra un retraso de la activación de la pared lateral (flecha roja). **E:** la ecocardiografía tridimensional muestra volúmenes ventriculares normales y un leve deterioro de la función sistólica ventricular con una FEVI estimada en 48%. Estos hallazgos son compatibles con una regurgitación mitral funcional como producto de la asincronía mecánica por estimulación artificial apical del VD.

médico óptimo, en los cuales se plantea el eventual beneficio de la corrección mediante la intervención valvular. En particular, en el ensayo COAPT, se encontró que el 40% de los individuos examinados tenían una IM severa que era realmente refractaria posterior al tratamiento médico ⁽⁸⁾.

El fenotipo más frecuente de IM funcional se da como resultado de una retracción simétrica de las valvas, secundario a una dilatación ventricular izquierda que condiciona un *jet* regurgitante de dirección central, a menudo, además, agravado por la disincronía ventricular. Este fenotipo ha sido categorizado como «IM funcional ventricular» y podría responder a la terapia médica óptima dirigida por las guías o a la terapia de resincronización cardíaca (TRC) ⁽⁹⁾. Este fenotipo puede estar relacionado con una etiología de tipo isquémico con alteración de la motilidad segmentaria de los segmentos más apicales, o de tipo no isquémico, presentando distintos grados de dilatación ventricular con alteración contráctil segmentaria global, tratándose como tal de una afectación del ventrículo izquierdo y no de la válvula mitral. Otro subgrupo de pacientes presentan alteraciones segmentarias de la motilidad de los segmentos más basales de la pared inferior, predominantemente por enfermedad coronaria asociada, provocando un movimiento restrictivo asimétrico con retracción de la valva posterior que da como resultado una IM generalmente excéntrica con dirección posterior y lateral, conocida como IM de tipo isquémica ⁽⁹⁾, este fenotipo forma parte de una anomalía estructural del propio aparato valvular, por lo cual es más parecida a una etiología primaria y es menos susceptible de responder solamente al tratamiento médico. La resolución quirúrgica valvular en este fenotipo se ha asociado con una mejor calidad de vida y menos eventos de insuficiencia cardíaca ⁽¹⁰⁾. Por último, recientemente

se ha reconocido una IM funcional de origen auricular frecuentemente asociada con la presencia de fibrilación auricular con remodelado auricular y dilatación anular mitral asociada, llevando a la aparición de un *jet* central por déficit de coaptación, sin presentar dilatación ventricular importante ^(11,12), por lo que es probable que este fenotipo responda menos a la terapia médica dirigida a reducir los volúmenes del VI (**Figura 2**).

A todos estos mecanismos previamente descritos en donde la IM es el resultado de distintos tipos de daño estructural ventricular y valvular; en pacientes portadores de marcapasos la IM se ve agravada por el efecto deletéreo de la estimulación artificial ⁽¹³⁾, en los cuales la determinación del mecanismo predominante de la regurgitación valvular mitral funcional puede ser desafiante (**Figura 3**).

Parámetros ecocardiográficos de evaluación de la asincronía mecánica ventricular

La ecocardiografía transtorácica, en sus distintas modalidades, permite la cuantificación de la mecánica ventricular y la asincronía resultante de la estimulación permanente. La correcta determinación de este fenómeno es vital para una correcta indicación clínica, considerando que el *upgrade* hacia una TRC es una alternativa terapéutica para mejorar la función ventricular y, consecuentemente, la IM en individuos con insuficiencia cardíaca ⁽¹⁴⁾. Distintas técnicas como el *Doppler* tisular codificado en color, son los métodos utilizados de forma más amplia para este fin, ya que poseen una alta resolución temporal y permiten el análisis de la motilidad segmentaria de una manera sencilla. No

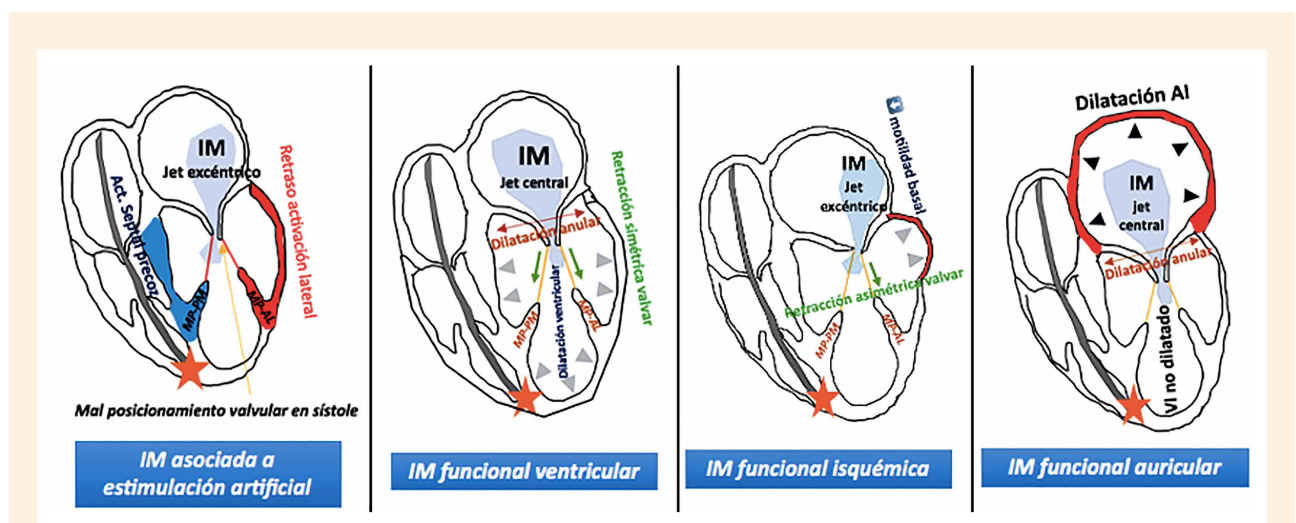


Figura 2. Representación esquemática de distintos escenarios de IM funcional en pacientes con estimulación artificial apical del VD. MP-PM, músculo papilar posteromedial; MP-AL, músculo papilar anterolateral; IM, insuficiencia mitral; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.

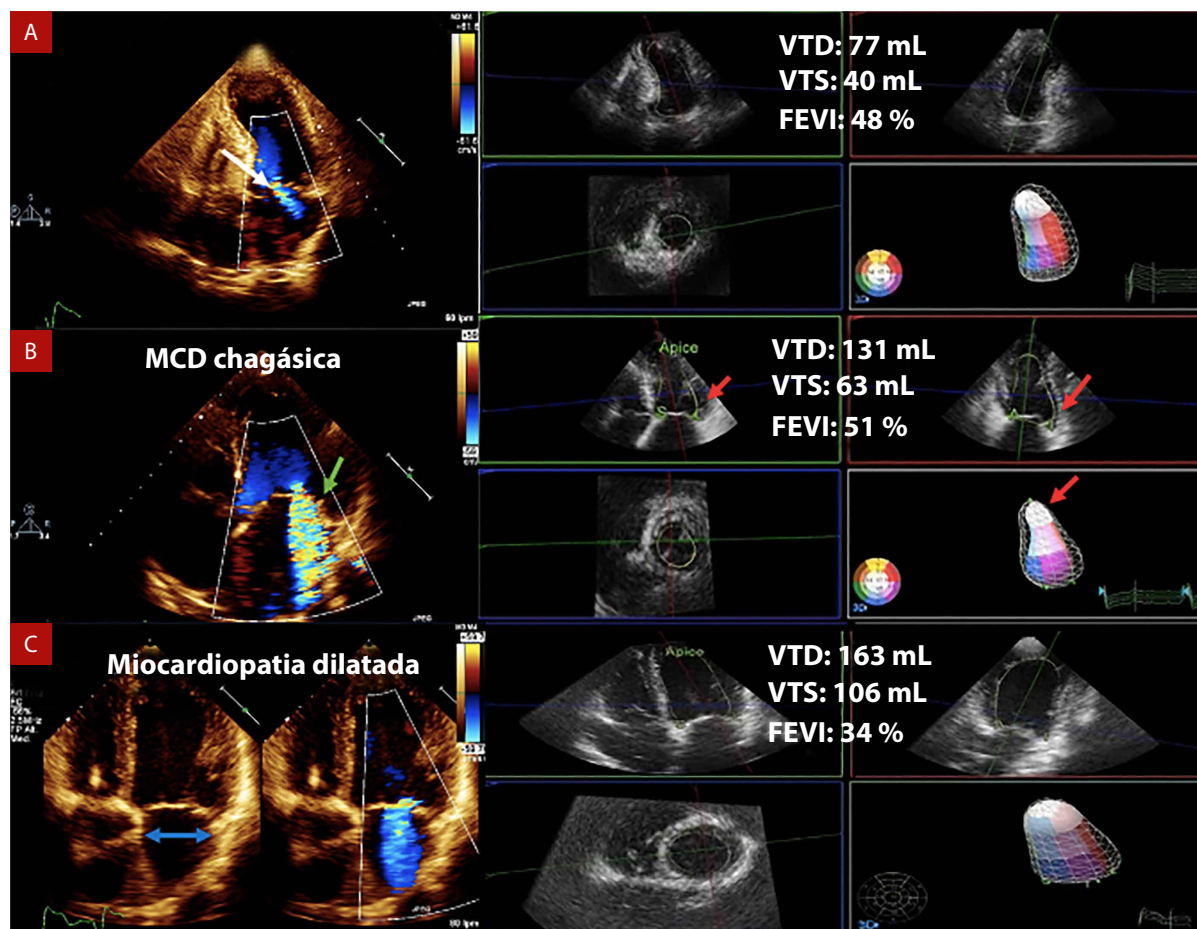


Figura 3. Espectro de la IM funcional en pacientes con estimulación apical permanente del VD con distintos escenarios clínicos. **A:** insuficiencia mitral funcional excéntrica en contexto de asincronía mecánica ventricular izquierda resultante de la estimulación artificial apical del VD en paciente con volúmenes ventriculares normales y ligero deterioro de la FEVI. **B:** insuficiencia mitral funcional significativa excéntrica y estimulación apical permanente del VD, con deterioro de la FEVI y alteraciones segmentarias de la contractilidad parietal (flechas rojas) por cardiopatía chagásica asociada. **C:** insuficiencia mitral funcional central significativa con tenting simétrico de sus valvas, y estimulación apical permanente del VD con incremento de los volúmenes ventriculares y deterioro severo de la función sistólica ventricular e hipoquinesia segmentaria global del VI en contexto de una miocardiopatía dilatada asociada (las variables de estimación de severidad como PISA, ORE y volumen regurgitante no estuvieron disponibles).

obstante, la asincronía mecánica ventricular analizada mediante *Doppler* tisular se basa en la motilidad ventricular longitudinal en una dimensión única y tiene como limitación principal la dependencia del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido ⁽¹⁵⁾. El estudio de la asincronía mecánica ventricular por *Strain* con técnica de *speckle tracking* (seguimiento de pecas ultrasónicas) es una técnica útil, no es dependiente del ángulo cuando se la compara con técnicas de *Doppler* tisular y cubre toda la pared ventricular, y por lo tanto es más confiable para la detección de la activación de segmentos retrasados a expensas de una menor resolución temporal ⁽¹⁶⁾. Recientemente la ecocardiografía transtorácica tridimensional en tiempo real ha demostrado que puede proveer el análisis del VI mediante una única adquisición de forma completa y simultánea. La evaluación simultánea del cambio sistólico de múltiples regiones de un volumen obtenido

del VI y la estimación del índice de asincronía sistólica (IAS) permitiría integrar información de la asincronía mecánica a expensas de una menor resolución temporal comparada con técnicas de la ecocardiografía bidimensional ^(17,18). Por otro lado, en los últimos años se ha ampliado el potencial papel del estudio de la asincronía mecánica ventricular resultante del bloqueo de la rama izquierda mediante la determinación de patrones simples de visualización de la imagen mediante ecocardiografía bidimensional. Estos signos son el *septal flash* y el *rocking apical*, y se han identificado como patrones que ayudan a identificar a los pacientes que tienen el sustrato electromecánico que tiene más probabilidades de responder a la TRC ⁽¹⁹⁾. En estudios de simulación computacional los pacientes con estimulación del VD han mostrado que tienen patrones similares al bloqueo de la rama izquierda, por lo que estos parámetros de evaluación

resultan también útiles en contexto de estimulación permanente apical del VD. El *septal flash* (estiramiento septal) se presenta como una contracción temprana de la miofibra a nivel septal, sumado a un estiramiento de la pared posterolateral, seguido posteriormente de una contracción posterolateral más vigorosa durante la eyección. Este acortamiento longitudinal septal temprano asociado con el estiramiento posterolateral da como resultado un movimiento del apex del VI hacia el VD. Posteriormente, la contracción posterolateral retrasada resulta en un estiramiento septal y un movimiento apical del VI en la dirección opuesta, a este signo se lo conoce como *rocking apical*. Estos fenómenos de *septal flash* y *rocking apical* son consistentes con estudios de medidas más cuantitativas de estiramiento sistólico por imágenes de deformación (20) y, probablemente, se relacionen con la misma fisiopatología electromecánica, por lo que la determinación de dichos signos ecocardiográficos pueden ser útiles en la discriminación etiológica de la IM cuando existe sobreposición de distintos mecanismos (Figura 4).

Adicionalmente, la ecocardiografía tridimensional ofrece la ventaja de una mejor determinación de los volúmenes

ventriculares y de la fracción de eyección del VI (FEVI) comparado con las técnicas habituales. Además permite la determinación de la sincronía mecánica resultante con buena correlación comparada con la resonancia magnética cardíaca (18,21,22) mediante el parámetro de IAS, que se estima como la diferencia a través de la dispersión del tiempo al mínimo volumen regional de los 16 segmentos del VI, pudiendo ser un parámetro útil en el estudio de este fenómeno. Sin embargo, este parámetro se presenta también alterado en pacientes con deterioro de la FEVI y miocardiopatía asociada, sin tener estimulación artificial permanente (17). En una serie previa de 35 pacientes se observó una disminución de 4,1% de la fracción de eyección volumétrica además de un significativo retraso en la activación de las paredes septal y posterior a nivel medio ventricular, mostrando un índice de asincronía sistólica por ecocardiografía tridimensional de $7 \pm 4\%$ vs. $5,3 \pm 2,1\%$ en individuos sin estimulación apical (23). Hasta la fecha existe controversia con respecto al punto de corte de asincronía mecánica significativa mediante el IAS, un valor de $>8,3\%$ se ha planteado en distintos estudios, pero no existe actualmente un consenso al respecto (24) (Figura 5).

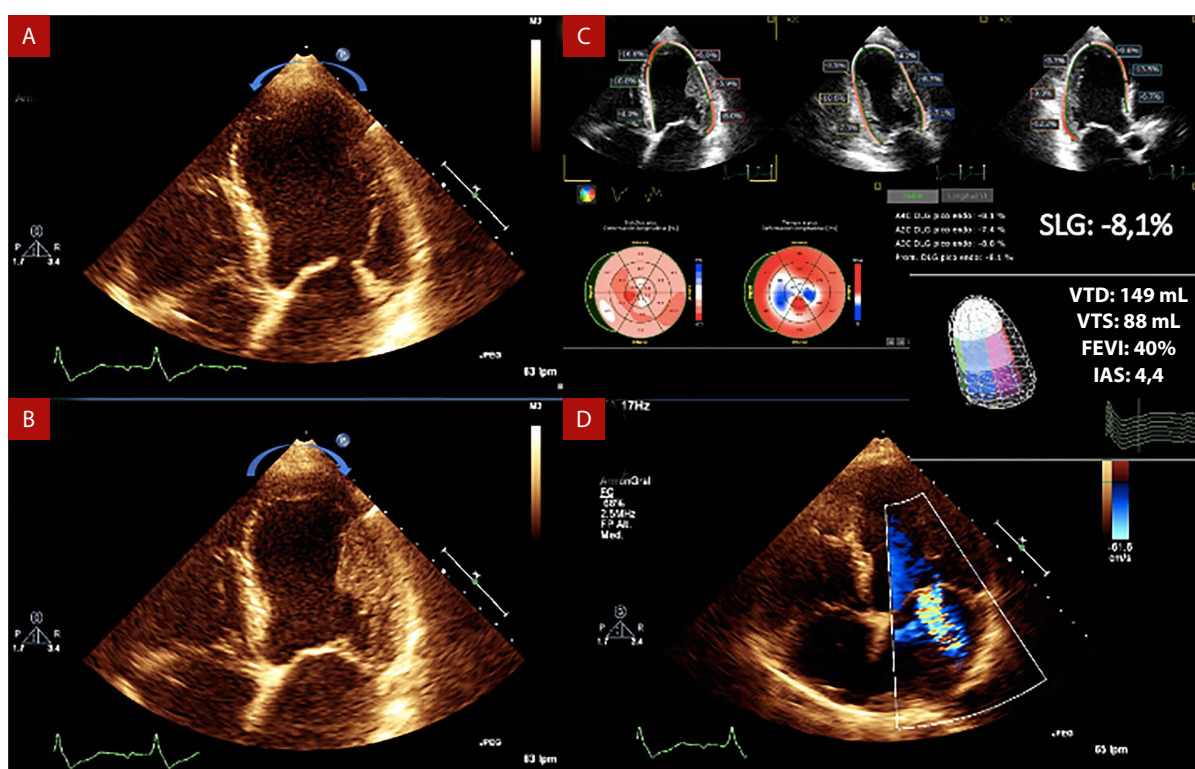


Figura 4. Paciente de 74 años, con antecedente de HTA y diabetes tipo 2, con implante de marcapasos permanente apical del VD hace 15 meses por disfunción sinusal. Muestra deterioro de la función sistólica ventricular y es admitido por insuficiencia cardíaca. **A y B:** vista de cuatro cámaras apical, como resultado de la estimulación artificial se observa la presencia de balanceo de lado a lado del apex del VI (*rocking apical*) (flechas azules). **C:** el strain longitudinal global se encuentra severamente deteriorado, con un valor de -8,1%. Por ecocardiografía tridimensional se observan volúmenes incrementados y una FEVI del 40%. El índice de asincronía sistólica muestra un valor de 4,4%. **D:** vista cuatro cámaras con Doppler Color que muestra una insuficiencia mitral funcional de grado moderado (las imágenes del ecocardiograma previo al implante del dispositivo no estuvieron disponibles).

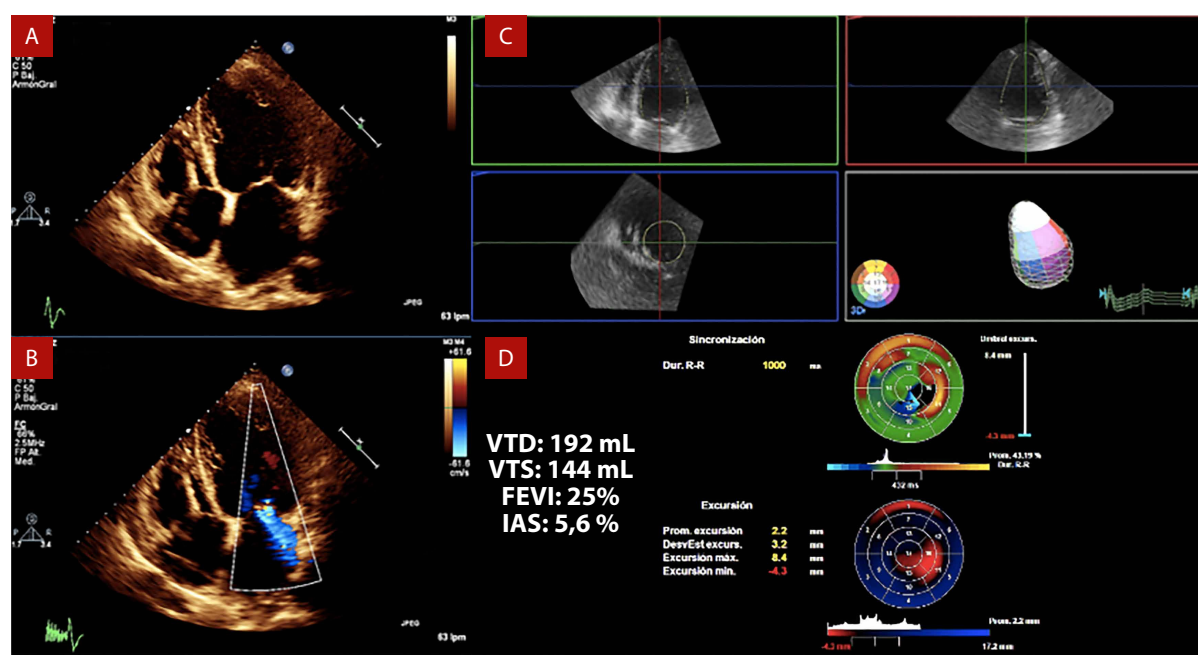


Figura 5. Hombre de 75 años con antecedente de HTA y miocardiopatía no isquémica, implante de marcapasos hace 8 años por disfunción sinusal. **A y B:** vista de cuatro cámaras apical que muestra un ventrículo dilatado y pérdida de la geometría ventricular, con presencia de insuficiencia mitral funcional excéntrica con *tenting* de sus valvas. **C y D:** la ecocardiografía tridimensional muestra incremento importante de los volúmenes con deterioro severo de la función sistólica ventricular y una alteración en la sincronía mecánica, con un índice de asincronía sistólica de 5,6%. El mapa de activación mecánica muestra un mayor retraso de los segmentos basales anterior y de la pared lateral media, en contexto de una miocardiopatía dilatada

La insuficiencia mitral funcional puede ser proporcionada o desproporcionada al grado de dilatación ventricular con la aparición de distintos fenotipos, como ya se mencionó. Este concepto sugiere que las intervenciones terapéuticas deberían dirigirse, principalmente, a mejorar la función del VI en pacientes con IM funcional proporcionada al grado de dilatación ventricular basándose en el hecho de que dicha dilatación por sí sola determina la severidad de la IM y, de esta manera, los tratamientos que conducen a la reversión de la remodelación del VI pueden disminuir su magnitud y reducir la morbilidad y mortalidad ⁽²⁵⁾. Por el contrario, aquellas IM funcionales desproporcionadas al grado de dilatación ventricular, no se beneficiarían de terapia de reducción de los volúmenes ventriculares, y podrían responder mayoritariamente a los tratamientos que restauran la integridad de las valvas o estructuras de soporte, un mecanismo que es mucho más parecido a una etiología de tipo primaria, a pesar de catalogada como funcional. La IM, en el contexto de estimulación ventricular permanente, parece ser heterogénea con respecto a esta distinción. Como se mencionó previamente, puede estar relacionada con varios mecanismos, como el deterioro de la función ventricular con

incremento de los volúmenes y la subsecuente dilatación anular mitral, como también de la asincronía mecánica resultante en la activación de los músculos papilares. A esto se suman distintos grados de miocardiopatía frecuentemente asociados en estos pacientes. Probablemente, una valoración individualizada de cada caso específico permita esclarecer el mecanismo principal para identificar patrones de intervención para su tratamiento ⁽²⁶⁾ (**Figura 6**).

En la actualidad las indicaciones de TRC se basan en la FEVI $\leq 35\%$; la duración del QRS ≥ 150 ms; la morfología del QRS; la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y en la necesidad de estimulación ventricular ⁽²⁷⁾. En tanto que la indicación del *upgrade* hacia la TRC en pacientes con dispositivos, tiene una indicación Clase I (nivel de evidencia B) en aquellos con FEVI $< 35\%$ y un alto porcentaje de estimulación ventricular ⁽²⁸⁾. Esta intenta reducir la disincronía eléctrica y mecánica llevando a un incremento de la FEVI, lo que ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la regurgitación mitral asociada ^(29,30). Son varios los mecanismos que han demostrado mejorar la IM con la TRC. Agrícola *et al.* ⁽³⁰⁾ demostraron que se puede reducir el retraso en la activación eléctrica y la subsecuente actividad mecánica

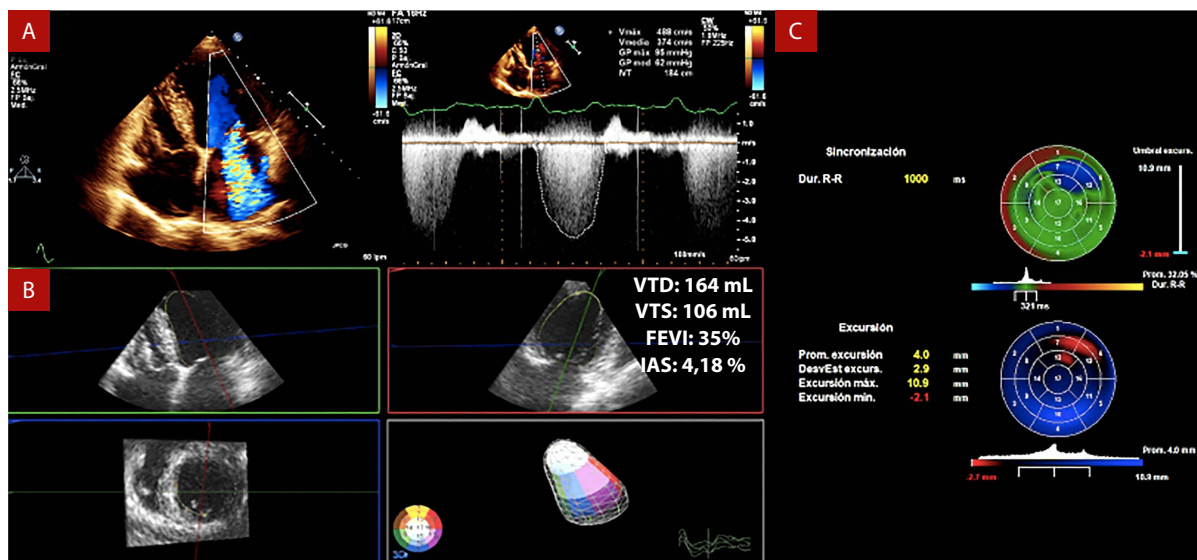


Figura 6. Paciente de 75 años con antecedente de HTA, aleteo auricular crónico y miocardiopatía chagásica con insuficiencia mitral funcional y estimulación apical permanente del VD con tasa de estimulación >90%. **A:** vista cuatro cámaras apicales con una regurgitación valvular mitral de etiología funcional significativa con ORE estimado en 0,42 cm². El VTD es estimado por Eco3D en 164 mL y una fracción de eyección severamente deprimida del 35% **B:** Además, presenta dilatación biauricular y un índice de asincronía sistólica de 4,1%. El mapa de sincronía mecánica obtenida por Eco3D muestra un retraso mayor en segmentos septales (rojo) comparado contra los laterales (en verde), sin observarse septal flash y rocking apical. Por lo cual, la insuficiencia mitral parece estar en contexto de severa disfunción ventricular con incremento de los volúmenes teniendo además en consideración la dilatación auricular como otra posible etiología o condición asociada a la génesis de la IM en un paciente con miocardiopatía chagásica.

del músculo papilar, mejorando la coordinación durante la sístole ventricular mediante la estimulación de la pared libre del VI. Adicionalmente, Matsumoto *et al.* (31) mostraron un desplazamiento asimétrico de los músculos papilares en pacientes con miocardiopatía dilatada, con el músculo papilar anterolateral localizado más posteriormente que el posteromedial.

La restauración de la posición del músculo papilar anterolateral después de la TRC fue uno de los predictores independientes de la reducción de la IM a los 6 meses de seguimiento. Además, gracias a una contracción mecánica más coordinada y más temprana de los segmentos basales del VI, en comparación con los más apicales, se puede lograr un aumento de la función sistólica del anillo mitral, incremento en las fuerzas de cierre y disminución de la retracción valvular, lo que conlleva a una reducción de la IM (32). A la fecha no existe una clara indicación de TRC en IM grave en contexto de estimulación permanente por sí sola; por lo que en casos seleccionados el *upgrade* hacia la TRC pueden ser de beneficio, a fin de aliviar la regurgitación valvular por la mejoría de varios mecanismos involucrados e influir favorablemente en el curso clínico (33).

Conclusiones

La IM, como consecuencia de la estimulación artificial del VD, está asociada con diversos mecanismos, como la asincronía electromecánica ventricular con disfunción ventricular y anomalías de la activación del aparato subvalvular. La ecocardiografía transtorácica es especialmente útil en este contexto para la valoración etiológica y la aproximación de distintos mecanismos de la IM y en la estimación de la severidad de la regurgitación. Además, también nos permite la cuantificación de la FEVI para establecer puntos de corte para distintas estrategias como la TRC. Sin embargo, la asincronía mecánica resultante de la estimulación artificial puede estar asociada frecuentemente con distintos grados de miocardiopatías que también presentan alteraciones de la mecánica ventricular. Una aproximación individualizada de cada caso específico puede ser útil para intentar determinar el mecanismo principal de regurgitación valvular en cada escenario, que permita identificar patrones específicos de intervención para su tratamiento.

Contribución de los autores: todos los autores participaron en la búsqueda bibliográfica, revisión, estructura y redacción.

Referencias bibliográficas

- Gaasch W, Meyer T. Secondary mitral regurgitation (part 1): volumetric quantification and analysis. *Heart*. 2017;104(8):634-638. doi:10.1136/heartjnl-2017-312001.
- Bonow R, O'Gara P, Adams D, Badhwar V, Bavaria J, Elmariah S, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2236-2270. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005.
- Gaasch W, Meyer T. Secondary mitral regurgitation (part 2): deliberations on mitral surgery and transcatheter repair. *Heart*. 2018;104(8):639-643. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312002.
- Prinzen F, Hunter W, Wyman B, McVeigh E. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1735-1742. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00068-6.
- Tops L, Suffoletto M, Bleeker G, Boersma E, van der Wall E, Gorcsan J, et al. Speckle-Tracking Radial Strain Reveals Left Ventricular Dyssynchrony in Patients With Permanent Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1180-1188. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.011.
- Ebert M, Jander N, Minners J, Blum T, Doering M, Bollmann A, et al. Long-Term Impact of Right Ventricular Pacing on Left Ventricular Systolic Function in Pacemaker Recipients With Preserved Ejection Fraction: Results From a Large Single-Center Registry. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):e003485. doi: 10.1161/JAHA.116.003485.
- Bartko P, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Strunk G, Gwechenberger M, et al. Papillary Muscle Dyssynchrony-Mediated Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1728-1737. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.013
- Stone G, Lindenfeld J, Abraham W, Kar S, Lim D, Mishell J, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
- Reddy Y, Nishimura R. Not All Secondary Mitral Regurgitation Is the Same—Potential Phenotypes and Implications for Mitral Repair. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1087. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2236.
- Goldstein D, Moskowitz A, Gelijns A, Ailawadi G, Parides M, Perrault L, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344-353. doi: 10.1056/NEJMoa1512913.
- Aguero J, Galan-Arriola C, Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Ajmone N, Delgado V, et al. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2878-2889. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.013.
- Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, Morihisa K, Kuriyama N, Asada Y, et al. Reverse Remodeling of the Mitral Valve Complex After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Serial 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):e009317. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009317.
- Tayal B, Frøelund P, Sogaard P, Riahi S, Polcwiartek C, Atwater B, et al. Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3641-3648. doi: 10.1093/eurheartj/ehz584.
- Gorcsan J 3rd, Lumens J. Rocking and Flashing with RV Pacing: Implications for Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10Pt A):1100-1102. doi:10.1016/j.jcmg.2016.09.020.
- Yu C, Zhang Q, Fung J, Chan H, Chan Y, Yip G, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):677-684. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.003.
- van Everdingen W, Schipper J, van 't Sant J, Ramdat Misier K, Meine M, Cramer M. Echocardiography and cardiac resynchronization therapy, friends or foes?. *Neth Heart J*. 2015;24(1):25-38. doi: 10.1007/s12471-015-0769-3.
- Kapetanakis S, Kearney M, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan M. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. *Circulation*. 2005;112(7):992-1000. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.474445.
- Delgado V, Sitges M, Vidal B, Silva E, Azqueta M, Tolosana J, et al. Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):825-834. doi: 10.1016/S1885-5857(08)60230-3.
- Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban A, Mo Y, Aarones M, et al. Long-Term Outcome After CRT in the Presence of Mechanical Dyssynchrony Seen With Chronic RV Pacing or Intrinsic LBBB. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1091-1099. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.015.
- Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens P, Schwartzman D, et al. Differentiating Electromechanical From Non-Electrical Substrates of Mechanical Discoordination to Identify Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003744.
- Kvitting J, Ebbers T, Engvall J, Sutherland G, Wranne B, Wigström L. Three? Directional Myocardial Motion Assessed Using 3D Phase Contrast MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(3):627-636. doi: 10.1081/jcmr-120038692.
- Liu W, Chen M, Chen Y, Guo B, Pan K, Yang C, et al. Right Ventricular Apical Pacing Acutely Impairs Left Ventricular Function and Induces Mechanical Dyssynchrony in Patients with Sick Sinus Syndrome: A Real-time Three-dimensional Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;21(3):224-229. doi: 10.1016/j.echo.2007.08.045.
- Fang F, Chan JY-S, Yip GW-K, Xie JM, Zhang Q, Fung J, et al. Prevalence and determinants of left ventricular systolic dyssynchrony in patients with normal ejection fraction received right ventricular apical pacing: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):109-18. doi:10.1093/ejehocardiography/jep171.
- Mehrotra R. Three-dimensional echocardiographic systolic dyssynchrony index- what is the correct cut-off? *Indian Heart J*. 2018;70(5):765. doi: 10.1016/j.ihj.2018.08.020.
- Packer M, Grayburn P. New Evidence Supporting a Novel Conceptual Framework for Distinguishing Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):469. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5971.
- Tracy C, Epstein A, Darbar D, DiMarco J, Dunbar S, Estes N, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):e6-e75. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.007
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-2329. doi: 10.1093/eurheartj/ehz150
- Ypenburg C, Lancellotti P, Tops L, Boersma E, Bleeker G, Holman E, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2008;29(6):757-765. doi: 10.1093/eurheartj/ehn063.
- Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade L, Gorcsan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*.

- 2004;44(8):1619-1625. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.036.
30. Agricola E, Galderisi M, Mele D, Ansalone G, Dini F, Di Salvo G, *et al.* Mechanical dyssynchrony and functional mitral regurgitation: pathophysiology and clinical implications. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2008;9(5):461-469. doi: 10.2459/JCM.0b013e3282ef39c5.
 31. Matsumoto K, Tanaka H, Okajima K, Hayashi T, Kajiya T, Kawai H, *et al.* Relation Between Left Ventricular Morphology and Reduction in Functional Mitral Regurgitation by Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1327-1334. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.052.
 32. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops L, Bleeker G, Holman E, Piérard L, *et al.* Acute Effects of Initiation and Withdrawal of Cardiac Resynchronization Therapy on Papillary Muscle Dyssynchrony and Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(21):2071-2077. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.019.
 33. Mihos C, Yucel E, Capoulade R, Orencole M, Upadhyay G, Santana O, *et al.* Effects of cardiac resynchronization therapy after inferior myocardial infarction on secondary mitral regurgitation and mitral valve geometry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(2):114-121. doi: 10.1111/pace.13255