



Universidad Abierta Interamericana
Carrera de Maestría en Cardiología Crítica

**REPARACION PERCUTANEA DE INSUFICIENCIA MITRAL
CON MITRACLIP SYSTEM EN PACIENTES CON ALTO RIESGO
O CRITERIOS DE INOPERABILIDAD, REVISION DE
EVIDENCIAS CLINICAS.**

AUTOR:

Dr. Odemar Louicenor

TUTOR:

Dr. Pablo Heredia

TITULO A OTORGAR:

Master en cardiología crítica

BUENOS AIRES- ARGENTINA

2024

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no hubiera sido posible sin la colaboración directa o indirecta de muchas personas que han formado parte de la elaboración de este manuscrito o parte de mi vida durante su realización.

Así pues, me gustaría expresar mi agradecimiento más profundo:

A mi esposa Margarette Desir, por su apoyo incondicional, su sacrificio, su paciencia y perseverancia a pesar de la distancia, por sus consejos. Su ejemplo me ha enseñado a no rendirme.

A mis hijos Rooney Omar Louicenor Desir y Hannah Rebecca Louicenor Desir que me han brindado fuerza y coraje para salir hacia delante.

A mi padre Robert Louicenor que se sacrificó para mi mejor educación a pesar de su precariedad económica, que en paz descansa.

A mi madre Elphise Charles, una guerrera que crea siempre en mi potencial y que invierte en mí sin descanso para llegar a ser quien soy ahora.

A mis hermanos que siempre están para aconsejarme e apoyarme económicamente.

A la Universidad Abierta Interamericana (UAI) que me ha brindado esta gran oportunidad de ser parte de esta prestigiosa universidad.

A mi director de Carrera Dr. Rafael Porcile por creer en mí he dispuesto siempre a brindarme consejos de superación.

A mis profesores Dr. Ricardo Levin, Dr. Fernando Lipovetsky, Dr. Rubén Mayer, Dr. Ramiro Santos, Dr. Juan Fernandez, Dr. Gabriel Pérez Baztarrica sin dejar pasar por alto a mi tutor Dr. Pablo Heredia por sus consejos y apoyo para poder realizar este trabajo.

A mis docentes del sanatorio Anchorena Itoiz de Avellaneda: la Dra. Solís María Del Carmen, Dr. Sebastián Estévez, Dr. Nicolás Moglioni, Dr. Enrique Retick, Dr. Sebastián Carrizo, Dr. Diego Rojas, Dr. Gastón Heredia, Dra. Mariana Aguirre, Dr. Leonardo Cáceres, entre otros.

INDICE

INDICE	2
RESUMEN	4
PALABRAS CLAVES.....	5
ABSTRACT.....	6
KEYWORDS.....	7
ABREVIATURAS	8
INTRODUCCION.....	9
OBJETIVOS.....	11
MATERIALES Y METODOS	12
JUSTIFICACION Y EPIDEMIOLOGIA.....	13
MARCO TEORICO	14
DEFINICION Y PREVALENCIA	14
ANATOMÍA DE LA VALVULA MITRAL	14
FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL.....	16
CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA MITRAL.....	17
DIFERENTES CAUSAS DE INSUFICIENCIA MITRAL	20
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	23
DIAGNÓSTICO	24
TRATAMIENTO	26
MÉDICO	26
QUIRÚRGICO	26
INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO, MÉTODO <i>BORDE-A-BORDE CON MITRALCLIP</i>	27
MITRALCLIP SYSTEM	28
GENERALIDADES	28
HISTORIA DE MITRA CLIP	29
EVOLUCION DE MITRALCLIP	31
INDICACIONES.....	33

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	35
TÉCNICA DE COLOCACIÓN Y PROCEDIMIENTO.....	36
EVIDENCIA CLÍNICA	39
COMPLICACIONES	46
EFICACIA Y SEGURIDAD	54
DISCUSION	57
CONCLUSION.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	60

RESUMEN

La insuficiencia mitral (IM) crónica es una de las valvulopatías más prevalentes de los países del occidente. La enfermedad en su evolución natural, puede ser asintomática o bien tolerada, su severidad se correlaciona con el desarrollo subsecuente del deterioro progresivo de la función ventricular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y la muerte. Se han descrito múltiples mecanismos como causas de insuficiencia mitral. La clasificación más frecuente distingue entre insuficiencia mitral primaria y secundaria. En los países desarrollados la mayor parte de las IM significativas son de origen degenerativo y/o isquémico.

A pesar de que la cirugía (ya sea reemplazo o reparación) es actualmente el tratamiento estándar de esta valvulopatía, hay muchos pacientes (cerca del 50%) que son rechazados para esta estrategia de tratamiento por ser considerados como de alto riesgo o criterios de inoperabilidad para la misma, principalmente por deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (FSVI), edad avanzada y comorbilidades clínicas asociadas. El tratamiento médico en la IM puede reducir los síntomas en algunos casos, pero no puede modificar la historia natural de la enfermedad. De esta manera, los individuos no intervenidos experimentan progresión de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con una consecuente mala calidad de vida y la muerte. A finales de la década de 1990 se desarrolló Mitra Clip, un sistema transcáteter de reparación de la válvula mitral para la Regurgitación Mitral que imita la técnica quirúrgica de borde a borde de Alfieri para la reparación de la válvula mitral. Después de que los ensayos clínicos demostraran su seguridad y eficacia, recibió la aprobación para su uso clínico, en particular para pacientes de edad avanzada e inoperables o de alto riesgo para cirugía cardíaca en Europa, Norte América, Asia y actualmente a nivel mundial. Desde el inicio de su uso clínico, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han optimizado la selección de pacientes, y la última generación de Mitra Clip puede aumentar el éxito del procedimiento, incluso en pacientes con anatomía de la válvula mitral desafiante. Por lo tanto, aquí revisamos la evidencia de los ensayos clínicos y discutimos la selección óptica de pacientes y las perspectivas futuras para el Mitra Clip.

PALABRAS CLAVES

Válvula mitral, reparación valvular mitral transcatóter de borde a borde, reparación, regurgitación mitral, sistema Mitra Clip.

ABSTRACT

Chronic mitral regurgitation is one of the most prevalent valvular heart diseases in Western countries. The disease in its natural course may be asymptomatic or well tolerated, its severity correlating with the subsequent development of progressive deterioration of ventricular function, atrial fibrillation, heart failure and death. Multiple mechanisms have been described as causes of mitral regurgitation. The most common classification distinguishes between primary and secondary mitral regurgitation. In developed countries, most significant mitral regurgitation is of degenerative and/or ischemic origin.

Despite the fact that surgery (either replacement or repair) is currently the standard treatment for this valvular disease, there are many patients (about 50%) who are rejected for this treatment strategy because they are considered to be at high risk or inoperability criteria for it, mainly due to deterioration of left ventricular systolic function (LVEF), advanced age and associated clinical comorbidities. Medical treatment in MI may reduce symptoms in some cases, but it cannot modify the natural history of the disease. In this way, patients who have not undergone surgery experience progression of: atrial fibrillation, congestive heart failure (CHF) with a consequent poor quality of life and death. In the late 1990s, the Mitra Clip was developed, a transcatheter mitral valve repair system for Mitral Regurgitation that mimics Alfieri's edge-to-board surgical technique for mitral valve repair. After clinical trials demonstrated its safety and efficacy, it received approval for clinical use, particularly for elderly and inoperable or high-risk patients for cardiac surgery in Europe, North America, Asia and currently worldwide. Since the inception of its clinical use, randomized clinical trials (RCTs) have optimized patient selection, and the latest generation of Mitra Clip can increase the success of the procedure, even in patients with challenging mitral valve anatomy. Therefore, here we review the evidence from clinical trials and discuss optimal patient selection and future prospects for the Mitra Clip.

KEYWORDS

Mitral valve repair, Edge-to-Edge transcatheter repair, Mitral Regurgitation, Mitra Clip system.

ABREVIATURAS

IM: Insuficiencia mitral

TEER: Transcatheter edge to edge repair

MR: Mitral regurgitation

TMVR: Transcatheter mitral valve replacement

COAPT: Cardiovascular outcomes assessment percutaneous therapy

LOE: level of evidence

iASD: Iatrogenic atrial septum defect

MC: MitraClip

MPG: Mean pressure gradient

MVARC: Mitral Valve Academic Research Consortium

SLDA: single leaflet device attachment

EVEREST: Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study

TRAMI: Transcatheter Mitral Valve Interventions

TCVT: Transcatheter Valve Treatment

INTRODUCCION

La insuficiencia mitral es una de las valvulopatías más frecuentes y tanto su frecuencia como su gravedad aumentan con la edad, alcanzando una prevalencia, en su grado moderado a severo, de hasta una 13% entre los mayores de 75 años y su severidad se ha correlacionado positivamente con el desarrollo subsecuente de disfunción ventricular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y muerte ¹⁻².

Se han descrito múltiples mecanismos como causa de insuficiencia mitral. La clasificación más frecuente distingue entre insuficiencia mitral primaria y secundaria. Sin embargo, existen escasos datos actuales sobre la prevalencia de la insuficiencia mitral y sus mecanismos y etiologías subyacentes ³⁻⁴.

La **Insuficiencia mitral (IM) “primaria”** hace referencia a la afección orgánica de cualquier componente de la válvula mitral, siendo actualmente la degenerativa (prolapso, flail) la causa más común⁵⁻⁷. Cuando hablamos de **insuficiencia mitral (IM) “secundaria o funcional”** nos referimos a una válvula estructuralmente normal, donde la incompetencia valvular está vinculada a una alteración de la geometría ventricular, ya sea global o regional⁵⁻⁷. Es una enfermedad esencialmente del músculo cardíaco, cuyos ejemplos clásicos son la IM asociada a enfermedad coronaria con trastornos de la motilidad parietal y desplazamiento de los músculos papilares, y la que encontramos en la miocardiopatía dilatada, independientemente de su etiología. Como la IM es un componente más de la patología, la restauración de la competencia mitral no es por sí misma curativa. Por tal motivo, el tratamiento quirúrgico no ha demostrado beneficios claros en este subtipo¹⁻³. Debido a esto, las guías internacionales recomiendan como Clase I al tratamiento quirúrgico en el grupo de pacientes con IM primaria severa (inclinándose primero por la reparación antes que por el reemplazo valvular siempre que sea posible), y Clase IIb para el subgrupo de pacientes con IM severa funcional sintomática⁵⁻⁷.

Los pacientes sintomáticos no intervenidos presentan una mortalidad anual mayor al 7% en pacientes mayores de 75 años. El seguimiento ecocardiográfico y clínico estrecho permite identificar a pacientes con pocos síntomas, pero mal pronóstico antes de que la disfunción ventricular establecida comprometa los resultados del tratamiento quirúrgico. Según las evidencias clínicas la reparación quirúrgica de la válvula es el tratamiento gold standard. Un gran porcentaje de pacientes no son intervenidos por edad avanzada y/o diferentes comorbilidades.

Para enfrentar a numerosos pacientes no tratados con IM grave y alto riesgo quirúrgico, en 2003 se introdujo la reparación transcáteter de borde a borde (TEER) con MitraClip® (MC) (Abbott, Menlo Park, CA, EE. UU.) como primera opción de reparación en humanos⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³. Derivada del enfoque quirúrgico de Alfieri-stitch, la MC es la técnica líder de reparación de la válvula mitral transcáteter (TMVR) en todo el mundo y ha sido aprobada para la RM primaria y secundaria en Europa y EE. UU.¹⁴⁻¹⁵. Las últimas guías de valvulopatía recomiendan la TEER para el tratamiento de pacientes sintomáticos con IM secundaria bajo el tratamiento óptimo de la insuficiencia cardíaca dirigido por las guías e idealmente cumpliendo los criterios similares a los de COAPT (recomendación IIa LOE B). Estos pacientes deben ser evaluados de primera línea para TEER y secundariamente para reemplazo quirúrgico (recomendación IIb LOE B). Para la RM primaria en pacientes con síntomas graves con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo de los ancianos, ahora se recomienda el TEER como una adición a la reparación quirúrgica si la anatomía es favorable para la TMVR¹⁶.

Para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, la TEER se ha establecido como un procedimiento seguro con tasas de eventos adversos muy bajas en comparación con la cirugía mitral. Sin embargo, si se producen complicaciones, esto puede conducir a un peor resultado con un aumento de la mortalidad, y todos los miembros del equipo cardíaco, los cardiólogos, los cirujanos cardíacos, los especialistas en imágenes, los anestesiólogos, los especialistas en insuficiencia cardíaca y ritmo cardíaco y los geriatras deben estar al tanto de las complicaciones asociadas a la MC¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es presentar el rol del intervencionismo percutáneo mediante la aplicación del sistema MitraClip borde-a borde (edge-to-edge) para la reparación de la insuficiencia de la válvula mitral en pacientes con alto riesgo quirúrgico, las indicaciones, la efectividad, la eficacia, la seguridad y las complicaciones asociadas a este dicho procedimiento.

OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica conocer el rol del intervencionismo percutáneo mediante la aplicación del sistema MitraClip borde-a-borde (edge-to-edge) para la reparación de insuficiencia mitral en paciente con alto riesgo quirúrgico o criterio de inoperabilidad.
- Evaluar las indicaciones, Factibilidad, eficacia, seguridad y las complicaciones asociadas a MitraClip en el tratamiento de insuficiencia mitral.

MATERIALES Y METODOS

Para dar respuesta a los objetivos planteados anteriormente se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se diseñó una estrategia de búsqueda específica para cada una de las siguientes fuentes de informaciones.

- Bases de datos generales: Pubmed y Medline, Embase, ISI Web of Science e Intramed.
- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: CRD (Centre for Reviews and Dissemination) y Cochrane Library Plus.
- Del material obtenido en primera instancia se escogieron los artículos de investigación primarios a partir de los cuales se derivó el resto de la búsqueda bibliográfica específica. Luego de una comprensión unificada del tema se seleccionó la bibliografía que describiera como mayor detalle los aspectos técnicos, clínicos y metodológicos de la técnica de reparación mitral percutánea con clip (MitraClip device) además de sus indicaciones y resultados terapéuticos.
- Se consultó además libros de texto para hallar conceptos y definiciones concretas. De autores internacionales: Braunwald Eugene (ed. 2010, 2011).

JUSTIFICACION Y EPIDEMIOLOGIA

La IM se ha convertido en un problema de salud pública por su frecuencia en los países desarrollados alcanzando una prevalencia, en su grado moderado a severo, de hasta una 13% entre los mayores de 75 años^{21, 22}. Según muestra de más de 63.000 ecocardiogramas realizados por indicación clínica en 19 centros europeos se ha descrito la presencia de insuficiencia mitral de cualquier grado en hasta un 24%; de ellos, entre los cuales un 15,5% corresponden a grado moderado y un 5,9% a grado severo²⁰. Específicamente, en estudios poblacionales la prevalencia en población adulta de IM moderada o severa aislada, sin otras valvulopatías adyacentes, se ha estimado en un 0,59%, sin diferencias significativas entre géneros²³. El actual envejecimiento progresivo de la población, sobre todo en países desarrollados, proyecta que en menos de una década se va a doblar la población de más de 80 años, ~ lo que nos debe alertar de los recursos que se deben invertir en el aumento inherente de la incidencia y prevalencia de las enfermedades valvulares, entre las que destaca la IM²⁴. Un estudio transversal de una cohorte prospectiva, dirigido a evaluar la epidemiología de las enfermedades valvulares en la población mayor de 65 años ~ (edad media de 73 años ~ y un 51,5% de mujeres), estudió 2.500 pacientes de 5 centros de salud del Reino Unido a los que se les realizó una valoración clínica y un estudio ecocardiográfico transtorácico dirigido a detectar enfermedad valvular. Al combinar la prevalencia de enfermedad valvular previamente diagnosticada (4,9%) con la nueva detectada por la ecocardiografía realizada, los investigadores estimaron una prevalencia de enfermedad valvular moderada o grave del 11,3%, siendo de hasta un 30% en mayores de 85 años. ~ Proyectando estas estimaciones sobre la actual población se calcula que la prevalencia de enfermedad valvular significativa se va a doblar en el 2050²⁵.

MARCO TEORICO

DEFINICION Y PREVALENCIA

Insuficiencia mitral es una alteración anatómica o funcional del aparato valvular que produce un cierre defectuoso de la válvula mitral, generando, durante la sístole, un reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda. Es una de las valvulopatías más frecuentes y tanto su frecuencia como su gravedad aumentan con la edad, alcanzando una prevalencia, en su grado moderado a severo, de hasta una 13% entre los mayores de 75 años y su severidad se ha correlacionado positivamente con el desarrollo subsecuente de disfunción ventricular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y muerte.

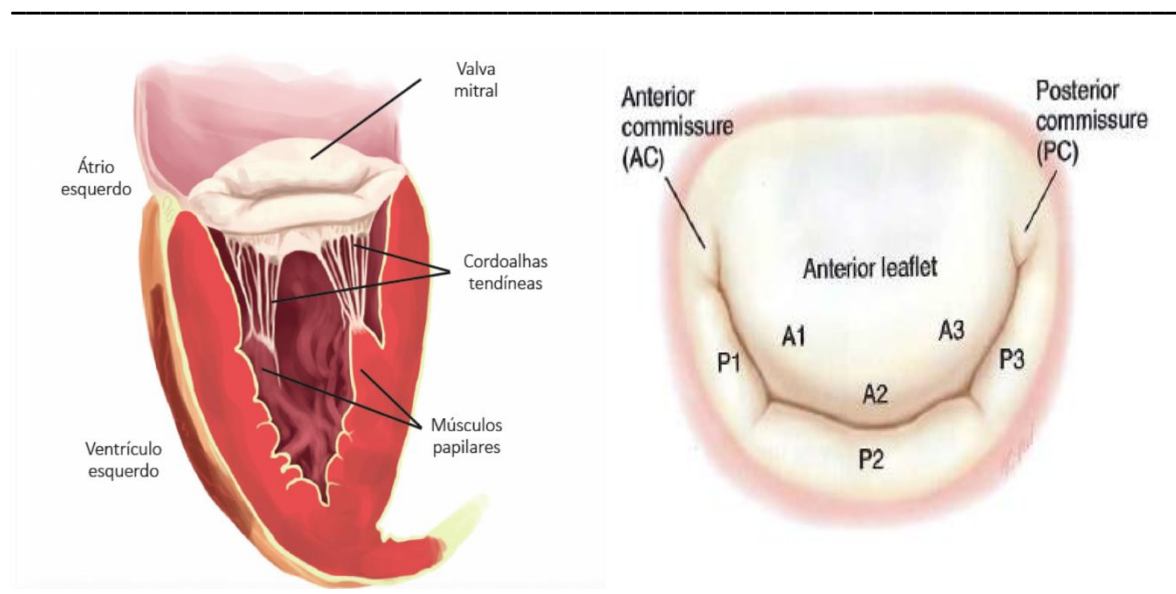
ANATOMÍA DE LA VALVULA MITRAL

La valvula mitral está conformado por diferentes estructuras que son: el anillo valvular, las valvas, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares y el miocardio circundante³⁸ (**Figura 1**).

La válvula mitral se encuentra a nivel del tabique auriculoventricular izquierdo. Está constituida por dos valvas, una en posición izquierda y externa conocida como posterior y otra de localización derecha e interna llamada como anterior. La valva posterior se desprende de la pared ínfero externa del ventrículo izquierdo. La valva anterior nace de la mitad superolateral derecha del orificio auriculoventricular, frente al tabique interventricular y al orificio aórtico.³⁹ Las valvas reciben las cuerdas tendinosas de dos pilares, uno anterior y otro posterior. El pilar anterior, de forma cilindrocónica, nace en el borde anterior del ventrículo izquierdo con su porción izquierda a nivel de la unión del tercio anterior con el tercio medio ventricular y recibe doble irrigación desde la arteria descendente anterior (ADA) y ramas de la arteria circunfleja (ACX). El pilar posterior que nace de la porción posteroinferior del ventrículo, poco más cerca del ápex que el precedente, presenta una cara anterior excavada cuya concavidad se adapta a la cara posterior del pilar anterior, suele ser bicéfalo o multicéfalo y recibe irrigación de la arteria coronaria derecha (ACD) en el 85% de los casos y de ramas de la circunfleja en el 15% restante. Las cuerdas tendinosas son extensiones fibrosas del endocardio que actúan

como tensores en el cierre valvular y sostén ventricular³⁸. Se desprenden del vértice de los pilares. Las que nacen del pilar anterior se dirigen a la mitad superior de ambas valvas y las que tienen su origen en el pilar posterior llegan a la mitad inferior de estas estructuras. Mientras que las cuerdas tendinosas se insertan en toda la extensión de la cara parietal de la valva posterior, desde su borde libre hasta su borde adherente, las cuerdas que se insertan en la valva anterior se fijan solamente al borde libre de esta valva, cuya superficie parietal permanece lisa³. Según su forma de anclaje se clasifican en cuerdas de primer orden cuando se anclan en el borde libre de las valvas; de segundo orden cuando se anclan en la zona rugosa y de tercer orden cuando lo hacen en la pared libre ventricular. Las clasificaciones anatómoquirúrgicas de las valvas más divulgadas son la de Duran y la de Carpentier. En la primera se comienza la numeración de izquierda a derecha desde la visión auricular del cirujano, y C1-C2 son las valvas comisurales. La valva anterior se divide a la mitad en dos porciones, A1-A2. La posterior según festones en P1-P2-P3. En la clasificación de Carpentier se divide la valva en tres, por medio de dos líneas imaginarias que parten de la parte central del anillo anterior y pasan por las hendiduras entre los festones posteriores dividiendo la valva anterior en A1-A2-A3 y la posterior en P1-P2-P3³⁸.

Figura 1: Anatomía de la válvula mitral



Carpentier's reconstructive valve sugerí, Elsevier Inc.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

Se conoce como IM, la regurgitación de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula durante la sístole ventricular. Puede deberse a una alteración funcional o estructural con afectación de cualquiera de los elementos que la conforman. La severidad de la IM va a depender del tamaño del orificio regurgitante, del tiempo entre las dos cavidades y de la duración de la sístole. La clínica del paciente dependerá de la cantidad del volumen sanguíneo total, de las condiciones de carga y de la contractilidad del ventrículo izquierdo, así como del comportamiento de la aurícula izquierda y de la repercusión sobre el circuito pulmonar y sobre el ventrículo derecho. En los casos severos, la fracción regurgitante hacia la aurícula izquierda oscila entre el 60 y el 65% del volumen sistólico total. En estadios avanzados de la IM el ventrículo izquierdo adopta una forma esférica por alteraciones en su geometría que causa predisposición a mayor dilatación del anillo valvular, con el resultado de un aumento progresivo del volumen sanguíneo regurgitante. El aumento en la cifra tensional genera incremento de la poscarga del ventrículo izquierdo, que se asocia directamente con disminución del volumen eyectado. El incremento del volumen telesistólico ventricular provoca menor contracción del anillo valvular mitral y mayor regurgitación. Por ello, toda maniobra destinada a disminuir la tensión arterial generará caída de la poscarga y consecuente reducción del orificio regurgitante efectivo. La disfunción ventricular sistólica presente en las etapas avanzadas de esta enfermedad es siempre precedida de severa dilatación ventricular. Por ello se considera que el compromiso contráctil ventricular final es resultado del aumento del diámetro de la cavidad. Cabe remarcar que característicamente en esta valvulopatía por sobrecarga de volumen el aumento en los diámetros no va acompañado de aumento de masa ventricular izquierda. La caída inicial de la poscarga ventricular izquierda por reflujo de sangre hacia una cavidad de menor presión permite un correcto vaciado de la cavidad durante la sístole, lo que mantiene un volumen telesistólico constante. A medida que la valvulopatía progresa, este volumen telesistólico tiende a aumentar hasta un 130% sobre los valores de referencia, siendo la consecuencia final del incremento del estrés parietal y la pérdida de la geometría ventricular normal.⁴⁰ La normalización de la contractilidad y de la poscarga ventricular con mejoría del volumen anterógrado efectivo compensada de la valvulopatía se puede interpretar y explicar por medio de la Ley de Laplace donde la hipertrofia excéntrica que acompaña al aumento del radio ventricular intenta evitar o atenuar los efectos deletéreos del estrés parietal sobre la función contráctil del ventrículo izquierdo. A su vez la aurícula izquierda logra mantener valores de presión relativamente constantes al tornarse más complaciente al volumen ventricular regurgitado. Durante este período los pacientes suelen permanecer asintomáticos. La persistencia de severa

sobrecarga ventricular termina por romper con este equilibrio. La dilatación de la cavidad se acompaña de deterioro de la función de bomba lo que se traduce en aumento del volumen de fin de sístole con caída del volumen sistólico total y anterógrado. Esta fase de la patología es conocida como “fase descompensada”. Es en este estadio cuando el paciente comienza a presentar síntomas cotidianos, evolutivos, que comprometen sus actividades diarias y alteran su calidad de vida⁴¹. La aurícula distendida comienza, de forma paulatina, a aumentar y a transmitir su presión al sistema venocapilar pulmonar. Cuando el aumento de la presión arterial pulmonar llega a valores considerables se ve alterada la funcionalidad del ventrículo derecho y esta valvulopatía deja de ser solo patrimonio de las cavidades izquierdas para convertirse en una enfermedad de los dos ventrículos. Las relaciones se invierten: el ventrículo izquierdo, diseñado para soportar presiones, se ve afectado por una sobrecarga volumétrica e, inversamente, el ventrículo derecho, destinado naturalmente al manejo de volúmenes, sufre sobrecarga barométrica^{41,42}. En este período se puede observar un severo compromiso hemodinámico con marcada repercusión sobre el circuito pulmonar y las cavidades derechas que se traduce semiológicamente con signos de congestión y síntomas evolutivos de insuficiencia cardíaca derecha.⁴⁰

CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

Existen diferentes clasificaciones de la insuficiencia mitral. La clasificación más utilizada divide la insuficiencia mitral en dos grupos en función de su mecanismo: insuficiencia mitral primaria e insuficiencia mitral secundaria. Esta es la clasificación recomendada por las guías de práctica clínicas europeas y americanas³⁻⁴⁻⁵.

La insuficiencia mitral primaria se produce cuando existe una lesión que afecta a uno o varios de los componentes del aparato valvular mitral, como son los velos, el anillo mitral, las cuerdas tendinosas o los músculos papilares. A este grupo también se lo ha denominado insuficiencia mitral orgánica.

La insuficiencia mitral secundaria se produce cuando existe remodelado del ventrículo izquierdo y disfunción ventricular que impiden el correcto cierre de la válvula mitral. En este grupo, la propia válvula suele ser morfológicamente normal. Sin embargo, existe una combinación de alteraciones de la contractilidad segmentaria, dilatación del anillo mitral, desplazamiento de los músculos papilares y reducción de la fuerza de cierre que evita que

la válvula mitral coapte adecuadamente. A esta forma de insuficiencia mitral también se la ha denominado funcional.

Al inicio de los años 70, Carpentier propuso otra clasificación según el mecanismo de insuficiencia mitral basada en el movimiento de los velos, según Carpentier la valva anterior de la mitral se designa con la letra A y se divide en tres segmentos: lateral (A1), medio (A2) e interno (A3), y la posterior se designa con la letra P y se divide también en sus tres segmentos, P1, P2 y P3 (lateral, medio e interno. Esta clasificación continúa siendo ampliamente utilizada puesto que tiene implicación de cara a las diferentes estrategias quirúrgicas³⁻⁴⁻⁵.

En la insuficiencia mitral **tipo I de Carpentier** el movimiento de los velos es normal. En este caso la insuficiencia se produce por una dilatación del anillo como ocurre en la miocardiopatía dilatada o debido a la perforación de los velos, como ocurre en la endocarditis.

La IM **tipo II de Carpentier** se caracteriza por un movimiento aumentado de los velos. Pertenece a este grupo la insuficiencia mitral causada por el prolapso mitral o aquella causada por una elongación o rotura de los músculos papilares o las cuerdas tendinosas.

En **Carpentier tipo III** el movimiento de los velos está restringido. Posteriormente se ha clasificado en tipo IIIA cuando está restringida la apertura y IIIB cuando está restringido el cierre valvular. El tipo IIIA abarca a la enfermedad reumática, aunque también a formas menos frecuentes como el síndrome carcinoide o la afectación secundaria a la radiación. La IM tipo IIIB lo encontramos en la miocardiopatía dilatada o en la cardiopatía isquémica.

En 2017 se publicaron las guías americanas de práctica clínica³⁻⁴ que enfatizan una clasificación de la insuficiencia mitral en dos grupos teniendo en cuenta la cronología en el origen de la misma, diferenciando entre formas agudas y crónicas. la insuficiencia mitral aguda es menos frecuente que las formas crónicas. se produce por una lesión repentina en algún componente del aparato valvular mitral, incluyendo los velos, las cuerdas o los músculos papilares. La rápida instauración de una sobrecarga de volumen del VI lleva a una situación de congestión pulmonar y bajo gasto cardiaco que es potencialmente letal y requiere una urgente intervención³⁻⁴.

Tabla 1: Clasificación fisiopatológica de Carpentier

<i>Disfunción</i>	<i>Vista ventricular</i>	<i>Vista auricular</i>	<i>Trastorno etiológico</i>
Tipo I Movimiento de la valva normal			Miocardiopatía isquémica Miocardiopatía dilatada Endocarditis Trastorno congénito
Tipo II Movimiento de la valva aumentado (prolapso de la valva)			Enfermedad degenerativa Deficiencia fibroelástica Síndrome de Marfan Forma frustrada de Barlow Enfermedad de Barlow Endocarditis Enfermedad reumática Traumatismo Miocardiopatía isquémica Síndrome de Ehlers-Danlos
Tipo IIIA Movimiento de la valva restringido (apertura restringida)			Enfermedad reumática Síndrome carcinoide Radiación Lupus eritematoso Consumo de ergotamina Síndrome hipereosinófilo Mucopolisacaridosis
Tipo IIIB Movimiento de la valva restringido (cierre restringido)			Miocardiopatía isquémica Miocardiopatía dilatada

Tabla 2: Prevalencias de insuficiencia mitral

Autores	Num. de sujetos (N)	Prevalencias	Etiología
Monteagudo Ruiz et al., 2018	63.463	24,4% (N = 15.501): 78,7% ligera 15,5% moderada 5,9% severa	IM moderada o severa (N = 3.306): 55,1% primaria 30,8% secundaria 14,1% mixta
Yadgir et al., 2017	195 países	18,1 millones de casos IM primaria significativa en 2017	IM primaria
Andell et al., 2017	10.164.211	24% (gradación no disponible)	Sin datos
D'Arcy et al., 2016	2.500	22,1% (N = 552): 19,8% ligera	Sin datos
Li et al., 2016	134.874	2,3% moderada o severa 42,44% IM ligera 1,44% IM severa	IM severa (N = 1.948): 49,9% IM primaria 50,1% IM secundaria
Wallenborn et al., 2016	43.690	5,3% (N = 2.305) IM moderada/severa	Sin datos
De Marchena et al., 2011	Población adulta EE. UU.	Clasificación Carpentier: Tipo I: 10 por millón Tipo II: 15.171 por millón	Ver prevalencia

IM: insuficiencia mitral; EE. UU.: Estados Unidos, Cirugía Cardiovascular 29 (2022) S26–S31

DIFERENTES CAUSAS DE INSUFICIENCIA MITRAL

Dentro de las causas de IM se encuentran: la degenerativa mixomatosa (20-40%), de origen isquémico (15-35%), por enfermedad reumática (10-30%), otras causas como, la endocarditis, los traumatismos, enfermedades congénita y tóxicos.

En la **insuficiencia mitral primaria degenerativa** la degeneración puede afectar a uno o a los dos velos y a una o varias cuerdas tendinosas. El velo mitral está compuesto por tres capas: la atrialis, una fina capa de colágeno y tejido elástico que se continúa con el endocardio auricular; la esponjosa, una capa intermedia de tejido conjuntivo mixomatoso, compuesto fundamentalmente por proteínas y proteoglucanos y la fibrosa, compuesta

por colágeno y que constituye el armazón mecánico de la válvula. Desde el punto de vista histológico se produce una proliferación y engrosamiento de la capa esponjosa del velo, con acumulo de proteoglucanos y glucosaminoglucanos y un debilitamiento de la capa fibrosa, lo que resulta en un velo más débil ²⁶.

La insuficiencia mitral degenerativa constituye un grupo heterogéneo. Se incluyen en esta entidad la enfermedad mixomatosa difusa de la válvula mitral o enfermedad de Barlow que afecta predominantemente a personas jóvenes y se caracteriza por velos francamente redundantes y prolapso. Esta forma también se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Loeys-Dietz. También se incluye la deficiencia fibroelástica, más propia de 31 pacientes de edad avanzada, con una afectación más localizada, afectando predominantemente al velo posterior. En ambos casos, los cambios histológicos conllevan una mayor debilidad de los velos y las cuerdas tendinosas. Esta debilidad puede dar lugar a prolapso de uno o ambos velos mitrales o una rotura de una cuerda tendinosa que se traduzca en la eversión de un velo y con ello a una insuficiencia mitral significativa²⁷.

La **enfermedad reumática** continúa siendo una causa importante de insuficiencia mitral, sobre todo en países en vías de desarrollo. Esta enfermedad se produce como consecuencia del daño valvular causado por la fiebre reumática aguda, una enfermedad inflamatoria que se presenta unas tres semanas después de una faringitis por estreptococos del grupo A. La fiebre reumática se produce como resultado de una respuesta inmune excesiva en sujetos genéticamente predispuestos. Los antígenos del estreptococo producen la activación del sistema inmune humoral y celular, lo que lleva a la producción de anticuerpos que reaccionan frente a proteínas humanas, causando daño e inflamación (mimetismo molecular) ²⁷. La susceptibilidad genética presenta una herencia poligénica, con una penetrancia variable e incompleta²⁸. El proceso comienza con la unión de los autoanticuerpos a la superficie endotelial, lo que da lugar a la activación del endotelio y lleva a la infiltración de la válvula por parte de los linfocitos T y el inicio de la cascada inflamatoria ²⁹. A nivel local estas células T producen citocinas como interferón y factor de necrosis tumoral α e interleucina-10 ³⁰. Se ha sugerido un papel especialmente importante de la interleucina 10 en la modulación inmune y en la progresión y cronificación de la enfermedad reumática ³¹. La inflamación da lugar a neoangiogénesis, reparación por fibrosis y calcificación.

La **endocarditis infecciosa** es una etiología menos frecuente de insuficiencia mitral pero que causa importante morbimortalidad. Se define como una infección del endocardio cardiaco, en particular, de las válvulas cardiacas. El endocardio es un tejido resistente a la

infección, por lo que es necesaria la confluencia de cuatro eventos para iniciar la endocarditis³³:

- Daño del endotelio que expone el tejido subyacente, lo que activa la agregación plaquetaria, dando lugar a agregados de plaquetas y fibrina que forman vegetaciones trombóticas no bacterianas. Esta lesión puede ser debida al flujo de la sangre, a un jet de regurgitación, a un dispositivo intracardiaco o a una patología predisponente, como una lesión valvular previa.
- Paso del microorganismo de la circulación periférica a la circulación general. El mecanismo más frecuente por el que las bacterias llegan al endocardio valvular es una bacteriemia transitoria, que ocurre con actividades cotidianas como cepillarse los dientes o masticar³¹.
- Adherencia del microorganismo a la vegetación y depósito de plaquetas y fibrina que cubren al microorganismo. Los microorganismos que tienen más facilidad para adherirse al endotelio son las bacterias Gram negativas y los enterococos, lo que explica que sean los patógenos predominantes en este cuadro.
- Multiplicación del microorganismo en la vegetación.

La proliferación del microorganismo en la válvula puede dar lugar a alteración en la estructura valvular y rotura de cuerdas que son los mecanismos por los que se produce la insuficiencia mitral.

Las **malformaciones congénitas** de la válvula mitral también son una causa poco frecuente de insuficiencia mitral. Se ha descrito dilatación congénita del anillo mitral, anomalías de las cuerdas y de los músculos papilares y de los velos. Lo más frecuente es la aparición de una hendidura en el velo anterior mitral que condiciona una insuficiencia mitral significativa. La hendidura puede aparecer de manera aislada, asociarse a otras cardiopatías congénitas o aparecer en el contexto de defectos del canal auriculoventricular.

Se ha descrito **insuficiencia mitral primaria de origen tóxico**, como consecuencia del consumo de ciertos fármacos y tóxicos como: la dexfenfluramina, fenfluramina, La cabergolina y la pergolida y la serotonina^{35, 36, 37}

La **cardiopatía isquémica** puede dar lugar a insuficiencia mitral secundaria mediante diversos mecanismos. Por una parte, en el contexto de un infarto agudo de miocardio, se puede producir la rotura de un músculo papilar. Esto es más frecuente con la oclusión de

la arteria coronaria derecha o la circunfleja, con afectación del músculo papilar posteromedial. La rotura de la cabeza del músculo provoca una insuficiencia mitral grave y aguda, con importantes consecuencias hemodinámicas, mientras que la rotura del cuerpo del papilar provoca una insuficiencia mitral masiva que suele ser fatal. El músculo papilar anteromedial recibe doble irrigación, de la arteria descendente anterior y de la circunfleja, por lo que es rara su afectación. También en el contexto de isquemia aguda, las alteraciones de la contractilidad segmentaria pueden provocar tracción sobre el músculo papilar posteromedial, con una restricción del movimiento y un pseudoprolapso del velo anterior como mecanismo de insuficiencia mitral.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La insuficiencia mitral puede ser asintomático durante muchos años, suelen aparecer en la fase tardía en la historia natural de la enfermedad. La aparición de síntomas constituye el dato principal que determina el pronóstico, incluso teniendo en cuenta que la sintomatología es altamente subjetiva. La ETT debería realizarse siempre en pacientes con IM no severa con cambios en su sintomatología. La aparición de síntomas como la disnea al ejercicio, la ortopnea o un empeoramiento en la tolerancia al ejercicio es un factor pronóstico negativo incluso con función ventricular izquierda preservada. La aparición de la sintomatología es la culminación de la fisiopatología de la IM y puede indicar cambios en la función diastólica del VI, alteración en la complianza de la AI, incremento de las presiones de llenado del VI, incrementos en la presión de la arteria pulmonar y disfunción del VD o la coexistencia de insuficiencia tricuspídea. De este modo, la aparición de los síntomas da información de vital importancia que no aparece en las pruebas de imagen. No hay evidencia de que incluso el tratamiento médico efectivo que alivia los síntomas cambie el efecto pronóstico que tiene la aparición de los síntomas. Por todo ello, una vez que los síntomas empiezan, los pacientes deberían ser remitidos para evaluación quirúrgica, incluso aunque la medicación haya mejorado los síntomas.

DIAGNÓSTICO

Examen físico y métodos complementarios

La sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo provoca un latido apical amplio y desplazado hacia fuera y abajo. A la auscultación es frecuente apreciar un primer ruido de baja intensidad, seguido de un soplo holosistólico “en barra” de alta frecuencia en “chorro de vapor” que irradia a axila y base, muy característico de esta entidad. El segundo ruido suele presentarse desdoblado por el cierre precoz de la semilunar aórtica. Durante el período de llenado ventricular rápido y en fases avanzadas de la enfermedad es característica la presencia de un tercer ruido seguido de un soplo mesodiastólico por hiperflujo.

La **ecocardiografía transtorácica (ETT)** tiene un papel central en el diagnóstico de la insuficiencia mitral, así como en establecer su grado y su impacto hemodinámico.

El **Doppler color** es el método más utilizado para el diagnóstico de insuficiencia mitral. En términos generales, conforme aumenta el grado de insuficiencia mitral, aumenta el tamaño del jet de color de insuficiencia mitral y la profundidad de este en la aurícula izquierda.

Por tanto, el Doppler color debe usarse solo para el diagnóstico y no se recomienda su uso para establecer el grado de insuficiencia mitral ⁹². Para este fin se recomiendan métodos más cuantitativos como la vena contracta o el método de flujo convergente.

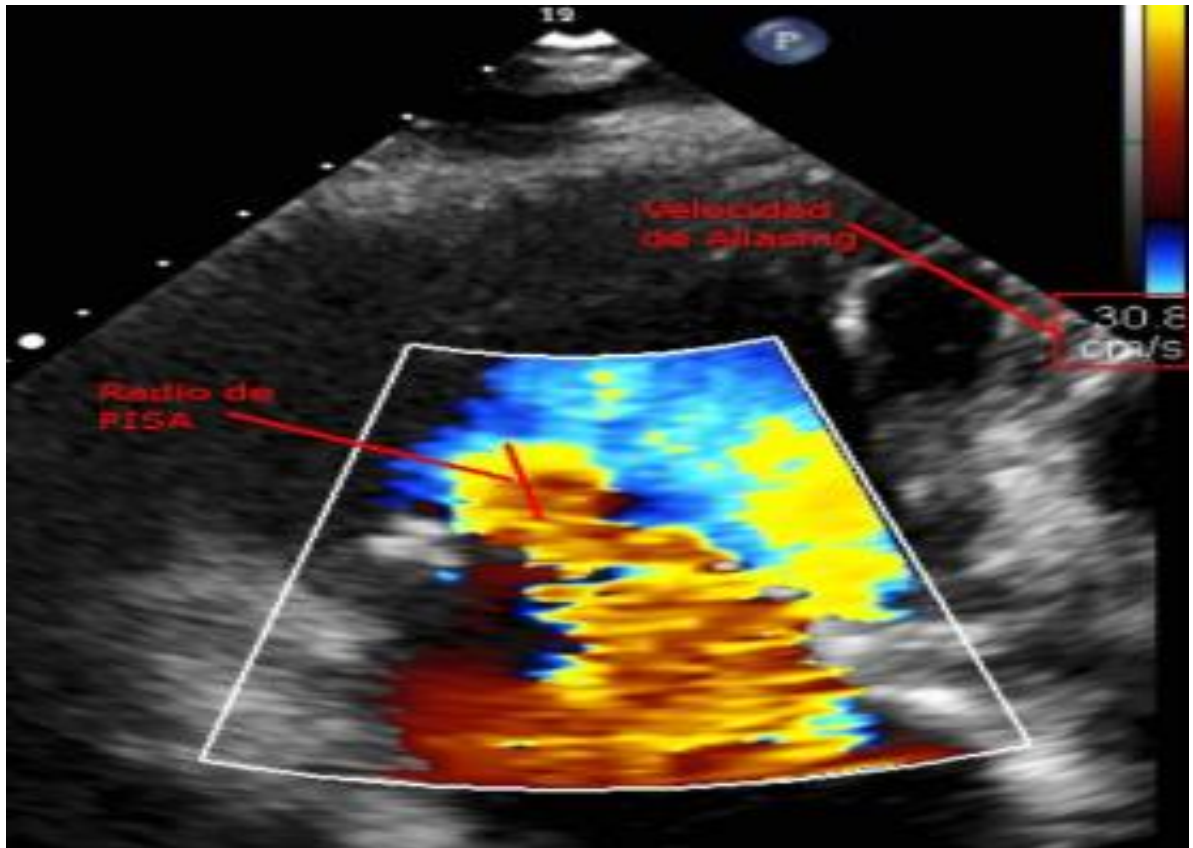
El término **vena contracta** se refiere al punto en el que el área seccional del flujo es mínima y la velocidad es máxima y refleja el área del orificio regurgitante. La vena contracta se encuentra desplazada ligeramente hacia la aurícula respecto al orificio regurgitante. Se utiliza el Doppler color para identificar el sector más estrecho del flujo, usando planos ortogonales siempre que sea posible. Una vena contracta menor a 3mm indica una insuficiencia mitral leve y una vena contracta mayor a 7mm es indicativa de una insuficiencia mitral grave.

El **método del área de la zona de isovelocidad proximal (PISA)** [Figura 2] es el más recomendado actualmente y se basa en el concepto de zona de convergencia proximal. El flujo, cuando se dirige hacia el orificio regurgitante se acelera formando capas concéntricas, que se denominan zonas de isovelocidad proximal. Esta denominación se

deba a que el flujo presenta la misma velocidad en cada una de dichas zonas. El Doppler color permite estudiar las zonas de isovelocidad proximal en la insuficiencia mitral. Al reducir el límite de Nyquist, el cambio de color producido por el aliasing permite definir una semiesfera que corresponde con una zona de isovelocidad proximal, cuya velocidad corresponde a la velocidad de aliasing. A partir del área de PISA, la velocidad de aliasing y la velocidad máxima de regurgitación mitral se puede calcular el área del orificio regurgitante:

$$\text{Área orificio regurgitante} = \frac{\text{Velocidad de aliasing} \cdot \text{Área de PISA}}{\text{Velocidad máxima regurgitante}}$$

Figura 2: Metodo pisa



La **ecocardiografía de esfuerzo o de estrés** farmacológico puede desenmascarar síntomas en pacientes supuestamente asintomáticos o con síntomas dudosos.

La **resonancia magnética cardíaca** permite calcular el volumen regurgitante y puede tener un papel importante en aquellos pacientes en los que la insuficiencia mitral no se puede valorar adecuadamente por ecocardiografía o en los que los hallazgos sean discordantes.

El **cateterismo** también puede tener su papel en pacientes con discordancia entre el ecocardiograma y la clínica o cuando se sospecha etiología isquémica. Además, está indicado antes de la cirugía valvular en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento consiste en corregir la lesión valvular antes que esta lleve al desarrollo de disfunción ventricular izquierda irreversible, con la finalidad de mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes.

MÉDICO

No existe evidencia de que el tratamiento médico genere un beneficio sobre el proceso patológico que genera la IM en el prolapso o la enfermedad reumática. Su utilización se basa en el efecto beneficioso de los vasodilatadores en disminuir el volumen regurgitante y en retrasar la evolución hacia la dilatación ventricular izquierda. La reducción de la tensión arterial sistémica y la fracción regurgitante y el incremento de la descarga sistólica demostraron disminuir los volúmenes ventriculares y las presiones de fin de diástole⁴³⁻⁴⁴.

Actualmente el tratamiento médico óptimo para la IC, que incluye el tratamiento farmacológico (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], betabloqueantes, inhibidores de la aldosterona e inhibidores de receptor de angiotensina y neprilisina), es considerado de primera línea de acuerdo con las recientes guías argentina, europea y norteamericana acerca del manejo de la IM funcional.⁴³⁻⁴⁴

QUIRÚRGICO

La evidencia a favor de los beneficios de la cirugía en la IM se halla fundamentalmente representada en estudios de tipo observacional, y en general se consideran la presencia de síntomas y las consecuencias hemodinámicas de la lesión valvular. Aquellos pacientes portadores de IM severa que se encuentran sintomáticos o con disfunción ventricular izquierda, dilatación de la cavidad o ambas características deben ser intervenidos. En los asintomáticos, con diámetros y función ventricular conservados, pero con fibrilación

auricular y/o hipertensión pulmonar, se debería considerar la cirugía. El tratamiento quirúrgico de la válvula mitral se asocia a una mayor supervivencia a 10 años y a una reducción de la mortalidad del 2,6% al año en comparación con el tratamiento médico⁴⁶. El tratamiento quirúrgico de elección es la reparación valvular. Cuando la plástica quirúrgica de la válvula es exitosa genera un mayor beneficio sobre la hemodinamia y la función sistólica del ventrículo izquierdo en comparación con el reemplazo valvular mecánico, evitando además los riesgos asociados a la anticoagulación oral.⁴⁵⁻⁴⁷. La factibilidad y la probabilidad de éxito en la reparación mitral cuando se trata de si el prolapso compromete a la valva posterior. La mortalidad operatoria es menor que la asociada con el reemplazo valvular (2-4% vs. 5-10%, respectivamente).⁴⁵

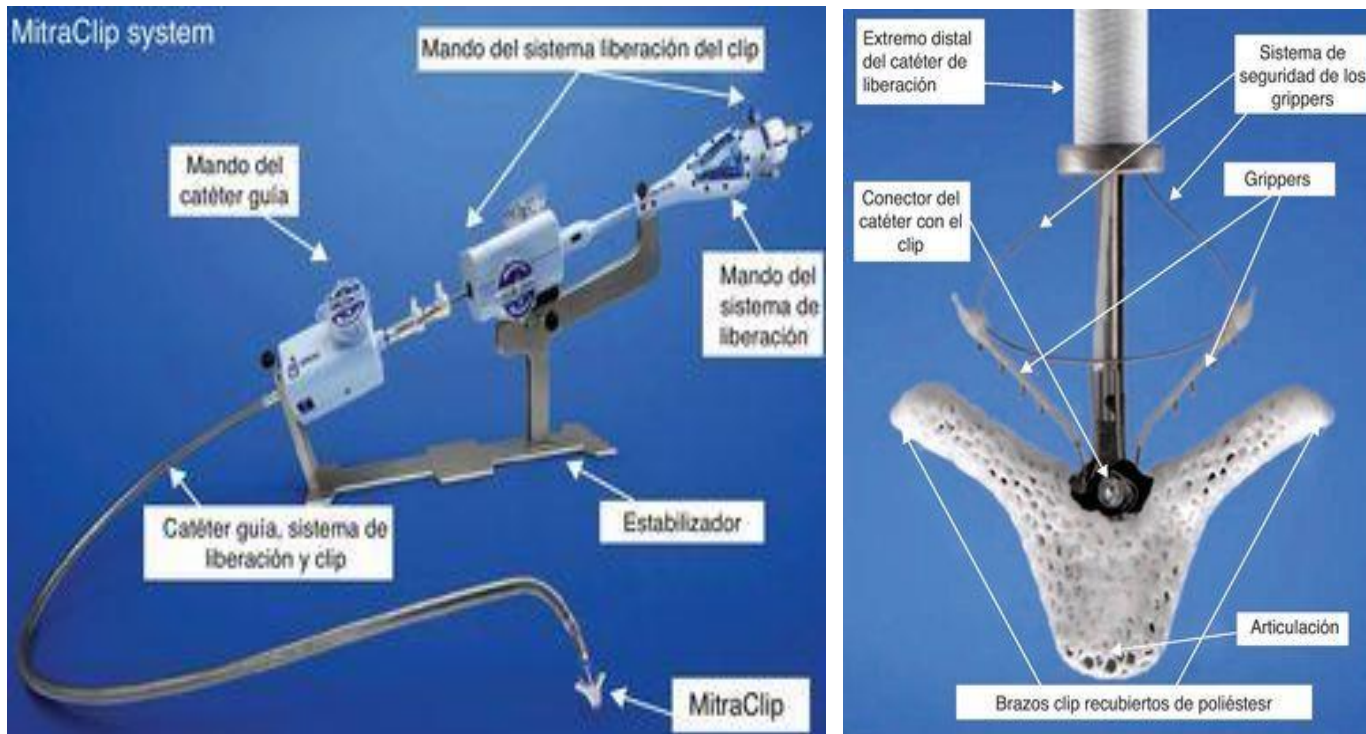
INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO, MÉTODO *BORDE-A-BORDE CON MITRALCLIP*.

El pronóstico de la IM severa es pobre, en especial en aquellos pacientes que padecen insuficiencia cardiaca. Una gran proporción de estos pacientes no son derivados a cirugía y otros son rechazados por el alto riesgo quirúrgico o comorbilidades. La cirugía valvular mitral es un procedimiento invasivo que requiere un largo período de recuperación. Por lo tanto, la opción de disponer de un método mínimamente invasivo y además efectivo es muy atractiva, principalmente como herramienta terapéutica para lograr la intervención valvular en el grupo de alto riesgo quirúrgico³⁴.

Son múltiples los dispositivos transcatóter de reparación mitral que se han intentado, y más los que se están intentando comercializar. Pero sólo cinco de ellos disponen en la actualidad de evidencia científica suficiente y del aprobado de la CE como: Carrillon®, Mitralign®, Cardioband®, Pascal®, Mitraclip®.

MITRACLIP SYSTEM

Figura 3. Sistema MitraClip



GENERALIDADES

Es el dispositivo más ampliamente utilizado en el tratamiento de la IM transcatéter y es con el que se tiene una mayor experiencia clínica y evidencia científica. La terapéutica con MitraClip consiste en la coaptación de los bordes libres de las valvas mitrales sobre el sitio de la regurgitación por vía percutánea. Esta técnica remeda la descrita por Alfieri para la reparación quirúrgica de la válvula en 1991 ⁴⁹ (Figura 3). La reparación mitral con la técnica del doble orificio valvular de Ottavio Alfieri sin anuloplastia resulta beneficiosa para un grupo selecto de pacientes. La reparación valvular percutánea se basa en esta técnica, reemplazando la sutura clásica por un clip o broche de cromocobalto recubierta de poliéster para asegurar los bordes libres de las valvas. Tiene 2 brazos articulados que se mueven de forma simétrica y cuyo ángulo de apertura varía entre 0° (posición cerrada) y 240° (posición de reversión). Cada brazo en su parte interna tiene un *gripper* o gancho que le permite atrapar tejido valvular. Cuando ambos brazos han capturado tejido valvular el dispositivo se deja en posición de cierre con lo que se consigue la aproximación de los velos.

El sistema de liberación se compone de: 1) un catéter guía de 24 F con punta móvil para ayudar a dirigir el dispositivo; 2) el dispositivo que se introduce a través del catéter guía y que es también deflectable en múltiples direcciones; 3) el estabilizador donde se apoyan los mandos del catéter guía y del dispositivo y que previene los movimientos indeseables del sistema, y 4) en la parte más proximal se encuentran los mandos que permiten la apertura y cierre de los *grippers* así como los movimientos y la liberación final del MitraClip®.

El dispositivo MitraClip puede ser utilizado para el tratamiento de la IM funcional y degenerativa. Su factibilidad, seguridad y eficacia fueron inicialmente evaluadas en el estudio EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair STudy) publicado en 2009⁵⁰, y años más tarde se lo comparó con la intervención quirúrgica de la válvula en el estudio EVEREST II publicado recientemente⁹. El dispositivo MitraClip es conducido hacia la válvula mitral por vía femoral venosa percutánea y luego a través de un acceso transeptal. Una vez orientado, el clip avanza a través del orificio mitral y “atrapa” y coapta las valvas en un punto desde la cavidad ventricular. Finalmente queda conformada una válvula mitral con dos orificios. El desarrollo del procedimiento y los resultados se llevan a cabo mediante el uso de ecocardiografía transesofágica y radioscopia.

HISTORIA DE MITRA CLIP

La innovación revolucionaria a menudo requiere creatividad y perseverancia. Afortunadamente, el equipo de investigadores, científicos y médicos pioneros que desarrollaron mitracclip system tenía una gran cantidad de ambos. Su determinación ha ayudado a más de 100.000 personas con insuficiencia mitral (una enfermedad cardíaca potencialmente mortal) en más de 40 países a vivir una vida mejor.

La historia de mitracclip comienza en california a finales de los años 1990. El equipo de la empresa de dispositivos médicos Evalve inc. (Adquirida por Abbott en 2009) quería lograr algo nuevo: utilizar un método basado en catéter para reparar la válvula mitral en un corazón que late. La idea era inaudita. De hecho, en aquel momento, algunos cardiólogos se mostraron escépticos ante la idea.

Ferolyn Powell, director ejecutivo de Evalve, dirigió el desarrollo de MitraClip. Estaba convencida de que el dispositivo en el que estaba trabajando revolucionaría la terapia para la insuficiencia mitral (IM), por lo que reunió a un equipo multidisciplinario de personas que podrían ayudar a convertir esta visión en realidad.

El equipo incluía a la hermana de Ferolyn, Liz McDermott, quien decidió no jubilarse para poder ayudar liderando los grupos clínicos y regulatorios, y el Dr. Fred St. Goar, un

cardiólogo que esbozó los primeros dibujos de este dispositivo basado en catéter en su laboratorio.

Uno de sus primeros encuentros tuvo lugar en un restaurante de California. Allí, el Dr. St. Goar mostró al equipo sus dibujos.

Los primeros bocetos del dr. St. Goar dieron a los ingenieros un punto de partida.

"Hubo algunas ideas locas y creo que al equipo de ingeniería se le ocurrieron otras aún más locas", dijo troy thornton, entonces vicepresidente de investigación y desarrollo de Evalve. "probamos muchas cosas diferentes para encontrar cuál sería el camino correcto o el mejor camino en ese momento".

Se produjo un momento clave de ingeniería cuando el equipo pasó de un enfoque basado en suturas utilizado tradicionalmente por los cirujanos (Suturas de Alfieri) que tratan la válvula mitral a lo que se convirtió en el Clip actual.

En 2003, Octalina Mendoza, de 55 años, de Caracas, Venezuela, fue la primera paciente en recibir el dispositivo mitraclip para tratar su regurgitación mitral severa con alto riesgo quirurgico.

Mientras planificaba su tratamiento, el Dr. Condado decidió que Octalina sería una buena candidata para el dispositivo mitraclip. Octalina fue tratada con el dispositivo MitraClip, que redujo con éxito su insuficiencia mitral sin cirugía a corazón abierto.

"Habíamos demostrado en tiempo real que se podía resolver la insuficiencia mitral, dijo el Dr. St. Goar mientras reflexionaba sobre el primer procedimiento con MitraClip. "Este fue un momento que cambió las reglas del juego y la vida".¹⁰²



The team following the first mitraclip procedure.



Octalina Mendoza from Caracas, Venezuela was the first-ever MitraClip patient.

EVOLUCION DE MITRACLIP

Después de la primera implantación a la paciente Octalina Mendoza de 55 años de nacionalidad venezolana en 2003, el sistema MC ha experimentado una mejora técnica continua para facilitar el manejo del dispositivo y disminuir las tasas de complicaciones⁵². En la Figura 4 se visualiza el desarrollo de cuatro generaciones de MC, y en la [Tabla 3] se resumen los avances técnicos realizados en cada generación.

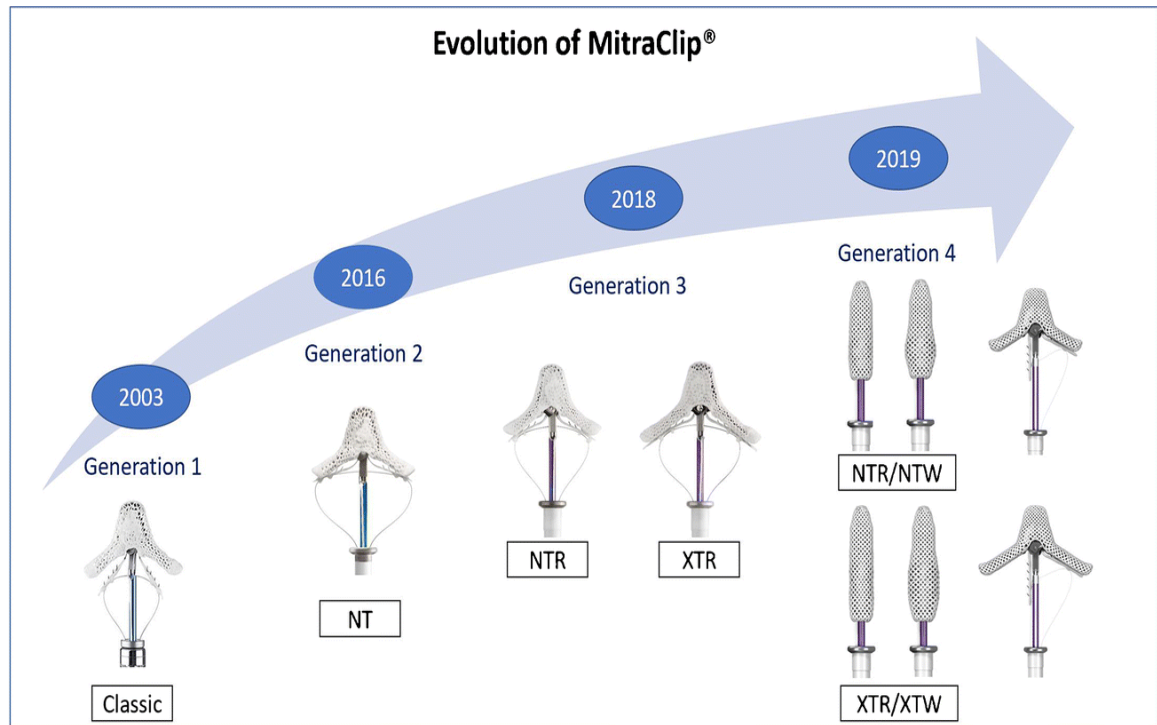
En el año 2019 se lanzó en el mercado un nuevo MC "Generación 4" o "G4", con cuatro tamaños diferentes y un área de agarre un 50% mayor, ofrece más flexibilidad al implantador para tratar incluso lesiones complejas al tiempo que reduce el estrés de las valvas. "G4" cuenta con un novedoso agarre dependiente del lado y monitoreo de la presión de la aurícula izquierda en tiempo real. Además, la preparación se simplifica y la dirección es más precisa⁵²⁻⁵³.

El sistema PASCAL (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE. UU.) es un dispositivo TEER alternativo al MitraClip que recibió en el mercado europeo CE en 2019 y ha logrado una experiencia de implante de más de 1.500 dispositivos en humanos. La principal diferencia estructural con el MC es un espaciador central de 10 mm, que se supone que llena el orificio de regurgitación. El nuevo PASCAL Ace con una anchura de 6 mm ofrece una longitud de brazo efectiva mejorada de 10 en lugar de 9 mm en comparación con el PASCAL tradicional⁵². El ensayo clínico pivotal CLASP IID/IIF (NCT 03706833) comparó el rendimiento del PASCAL con el sistema MC.

La mejora continua del sistema MC permite un tratamiento eficaz incluso en anatomías complejas; Sin embargo, cruzar los límites puede conducir a un aumento de los fallos en los procedimientos y en los dispositivos, y se necesita un intervencionista experimentado para elegir el clip adecuado para adaptarse a la anatomía individual. Con el auge de los

nuevos reemplazos transcatéteres de la válvula mitral, la terapia con MC tendrá que afirmarse en términos de tratamiento exitoso y seguridad del procedimiento, especialmente en anatomías complejas⁵²⁻⁵³.

Figura 4. Evolución de MitraClip



Evolución de MitraClip. Esta figura muestra las cuatro generaciones de MitraClip. (MitraClip TM es una marca comercial de Abbott o sus empresas relacionadas. Reproducido con permiso de Abbott, © 2021. Todos los derechos reservados)

Tabla 3. Evolucion de Mitraclip System para mejorar las complicaciones Pos Implantacion.

	GENERACION 1	GENERACION 2	GENERACION 3		GENERACION 4			
	Clásico	NT	NTR	XTR	NT	NTW (en inglés)	XT	XTW
Técnicas								
Longitud del brazo	9 milímetros	9 milímetros	9 milímetros	12 milímetros	9 milímetros	9 milímetros	12 milímetros	12 milímetros
Anchura del brazo	4 milímetros	5 milímetros	5 milímetros	5 milímetros	4 milímetros	6 milímetros	4 milímetros	6 milímetros
Elementos ficticios	4	4	4	6	4	4	6	6
Diámetro exterior del catéter	24 F	24 F	24 F	24 F	25 F	25 F	25 F	25 F
Se agregaron nuevas funciones del dispositivo para reducir las complicacione s	• Cambio de sutura a placa de agarre con 4 elementos de fricción y brazos inoxidables • Bloqueo Z a bloqueo L	• Cambio de material de la pinza de Elgiloy a Nitinol • Mejoras en el manguito orientable • Mejora de la bajada de la pinza a la valva	• 2 tamaños disponibles para TEER (brazos alargados de 9 a 12 mm XTR con 2 elementos de fricción más) • Sistema de administración de catéter mejorado con un eje más rígido y 1,5 cm más largo Posibilidad de abrir y cerrar brazos sin un dispositivo de bloqueo	• 4 tamaños disponibles para TEER (con 4 a 6 mm, longitud del brazo de 15 a 18 mm), línea de presión • Agarre independiente doble o separado • Monitorización continua de la presión de la aurícula izquierda • Dirección precisa y predecible Preparación e implementación simplificadas del sistema				

TEER, reparación transcatéter de borde a borde, 2019

INDICACIONES

En 2008, el sistema MitraClip recibió aprobación para su uso en Europa⁶⁻⁴⁸. En base a los resultados del EVEREST II⁹, la guía europea sobre el manejo de valvulopatías publicada en 2012 incluyó la reparación percutánea como una opción de tratamiento para pacientes con IM severa primaria sintomática inoperables o con alto riesgo quirúrgico con una expectativa de vida >1 año (Clase IIb, Nivel de Evidencia: C)⁴⁸. Para el tratamiento de pacientes con IM severa secundaria, estas guías consideran el uso del MitraClip cuando la

revascularización coronaria no está indicada, la fracción de eyección es >30%, el riesgo quirúrgico no es bajo y hay persistencia de síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo (incluyendo terapia de resincronización cardíaca) (IIb C). Por su parte, la FDA aprobó en 2013 el tratamiento con el dispositivo para pacientes considerados de riesgo prohibitivo para cirugía que tengan IM >3+ de etiología degenerativa ⁶. Consecuentemente, la guía americana de valvulopatías de 2014 incluyó la reparación valvular mitral percutánea como una opción para pacientes con IM primaria sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo de insuficiencia cardíaca y con riesgo quirúrgico prohibitivo (Clase IIb, Nivel de Evidencia: B)⁵, recomendación que se mantiene en la actualización de este año ³⁶. A pesar de las limitadas indicaciones por parte de las guías, que se basan en datos de un único ensayo aleatorizado, en la práctica la utilización de esta técnica se ha expandido a variados escenarios en base a la información generada por estudios observacionales, con resultados promisorios ¹⁷. Es así que, desde su desarrollo, hay más de 100.000 procedimientos realizados en todo el mundo ³⁸

Tabla 4: Recomendaciones, clase y nivel de evidencia para el implante de MitraClip

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
Reparación percutánea como una opción de tratamiento para pacientes con IM severa primaria sintomática inoperables o con alto riesgo quirúrgico con una expectativa de vida >1 año.	IIB	C
El uso del MitraClip cuando la revascularización coronaria no está indicada, la fracción de eyección es >30%, el riesgo quirúrgico no es bajo y hay persistencia de síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo (incluyendo terapia de resincronización cardíaca).	IIB	C
Reparación valvular mitral percutánea como una opción para pacientes con IM primaria sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo de insuficiencia cardíaca y con riesgo quirúrgico prohibitivo	IIB	B

Figura 5: Criterios anatómicos de elegibilidad

No todas las válvulas son aptas para esta técnica. Los requisitos anatómicos se detallan en esta figura

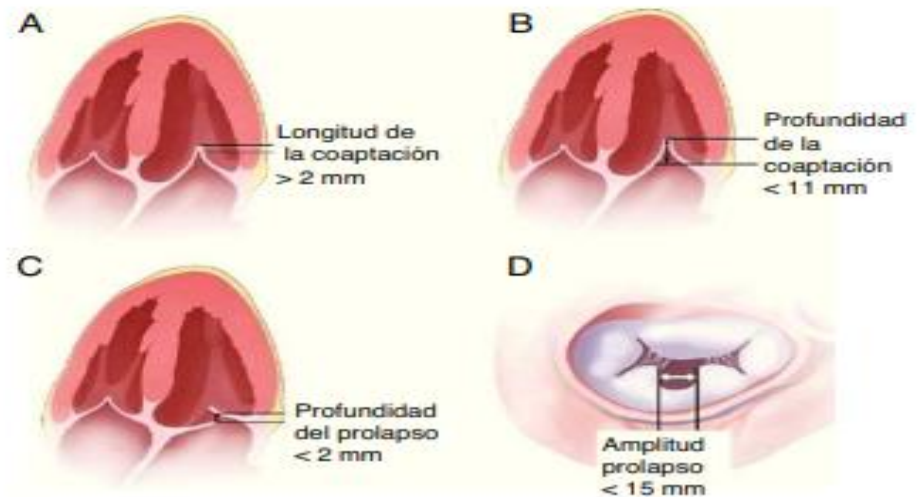


Figura 3 – Criterios anatómicos que debe cumplir la válvula mitral para implantación de MitraClip®. A) Longitud de la coaptación > 2 mm. B) Profundidad de la coaptación < 11 mm. C) Profundidad del prolapso < 2 mm. D) Amplitud del prolapso < 15 mm.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

El tratamiento con reparo endovascular de válvula mitral con MitraClip® se reserva estrictamente para pacientes que cumplan los siguientes criterios clínicos:

- Insuficiencia mitral severa de origen funcional o degenerativo.
- Clase funcional > II (NYHA) a pesar de estar en manejo médico y farmacológico óptimo para insuficiencia cardíaca.
- Riesgo alto o prohibitivo para cirugía cardiovascular.
- Cumplimiento estricto de los criterios anatómicos adecuados en la evaluación ecocardiográfica de la válvula mitral.
- Haber sido evaluados en una junta cardioquirúrgica (heart team) que defina y avale los puntos anteriores.

De acuerdo con los resultados del Everest II ⁹, las guías norteamericanas para el manejo de la enfermedad valvular actualizadas en 2017 ⁹⁷, establecen las siguientes situaciones clínicas para considerar el reparo percutáneo con MitraClip® (indicación IIb y con nivel de evidencia B) en pacientes con:

- Insuficiencia mitral crónica de etiología degenerativa.
- Clase funcional III o IV.
- Anatomía favorable para reparo percutáneo y razonable expectativa de vida.
- Riesgo prohibitivo por comorbilidades severas.
- Persistencia de síntomas a pesar de terapia médica óptima por guías de manejo de insuficiencia cardiaca congestiva.

Se ha propuesto como criterios para considerar pacientes como de riesgo alto o prohibitivo para cirugía aquellos con una escala STS ≥ 8 para reemplazo valvular mitral, o que por evaluación cardioquirúrgica presenten cualesquiera de las siguientes condiciones no incluidas en el score del STS ¹⁰⁻¹¹.

- Aorta en porcelana o placas arterioescleróticas extensas y complejas en aorta ascendente.
- Fragilidad (evaluada en dos o más escalas).
- Tórax hostil (mediastinitis o irradiación previa del tórax o mediastino).
- Cirrosis hepática (clasificación: Model of End-stage Liver Disease - MELD score >12).
- Hipertensión pulmonar severa (PS arteria pulmonar $> 2/3$ de la PS sistémica).
- Antecedente de revascularización miocárdica con puentes permeables (especialmente dependiente de puente de mamaria interna).
- Insuficiencia mitral funcional y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$.

TÉCNICA DE COLOCACIÓN Y PROCEDIMIENTO

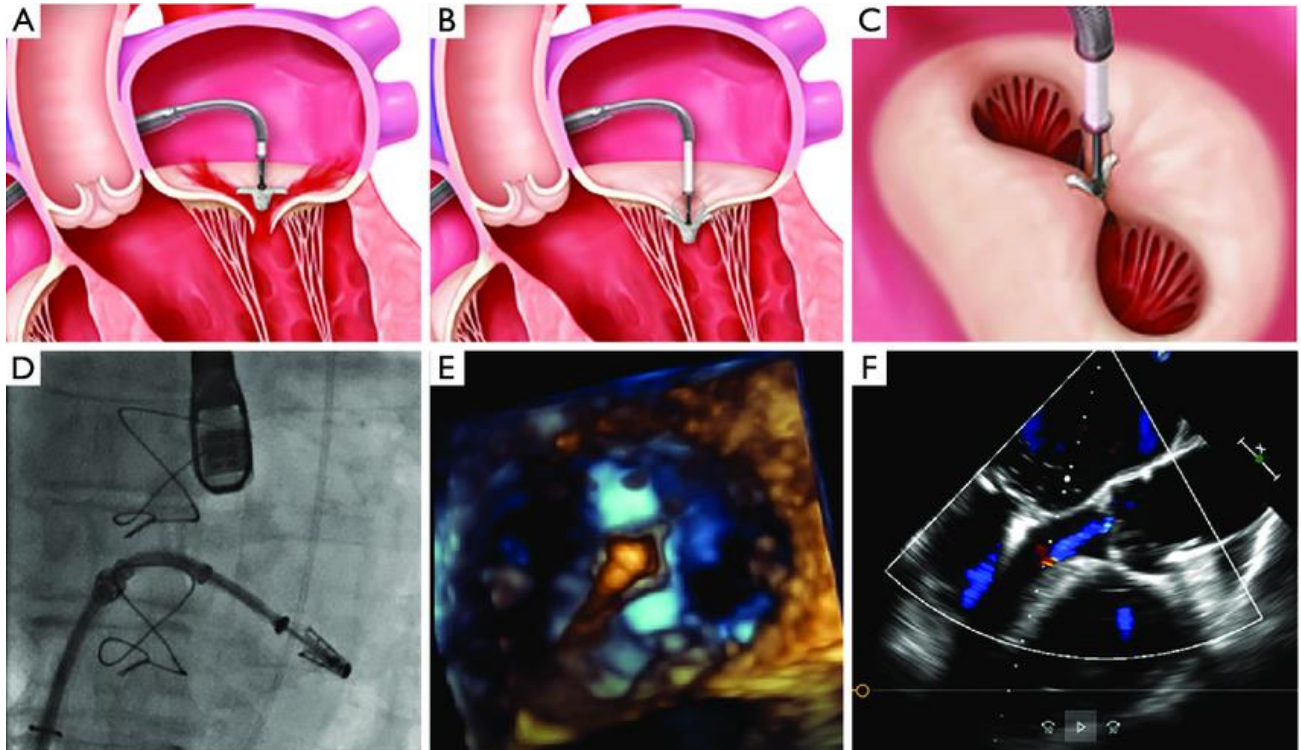
El sistema MitraClip utiliza un catéter triaxial con un clip implantable (Figura 3). En primera instancia una cuerda montada en un catéter es conducida hacia la aurícula

derecha vía punción venosa femoral. Una vez posicionada de manera adecuada punza el septum con su extremo distal y avanza en dirección a la aurícula izquierda. La cuerda permanece en posición y el catéter se retira. A través de la cuerda se introduce el catéter guía del sistema MitraClip con un dilatador cónico en su extremo distal. Las medidas del catéter guía son de 24 y 22 French para su extremo proximal y distal, respectivamente. Un comando externo a nivel proximal permite la deflexión del extremo distal del catéter guía para su correcto posicionamiento. Una vez posicionado, el dilatador avanza deslizándose sobre la cuerda hacia la aurícula izquierda atravesando el septum y abriendo paso a la vaina del catéter guía. La vaina permanece en posición abierta a la cavidad y la cuerda y el dilatador se retiran. El sistema de transporte del clip es el que aloja al dispositivo MitraClip en su extremo distal. Este sistema es articulado, lo que le otorga la capacidad de movilizarse en el plano anteroposterior, laterolateral y sobre su eje. Esta característica le permite posicionarse adecuadamente en la aurícula izquierda. El sistema de transporte del broche es introducido dentro de la vaina del catéter guía, cuyo extremo distal se encuentra abierto a la aurícula izquierda. De esta forma, el dispositivo MitraClip avanza hacia el interior de esta cavidad.

El dispositivo MitraClip es un implante de cromocobalto de 4 mm de ancho que dispone de dos brazos que se abren y cierran manualmente desde el exterior a través del comando del dispositivo de llegada. En la parte interna del clip hay dos pinzas (grippers) adyacentes a cada brazo para asegurar que las valvas sean “atrapadas” durante el cierre del dispositivo. El clip o broche posee un mecanismo de cierre muy seguro que lo mantiene cerrado una vez retirado el catéter. Los brazos del clip y las pinzas están cubiertos de un poliéster fabricado especialmente para promover el crecimiento de tejido granular⁵⁰. Bajo guía ecocardiográfica y por fluoroscopia, el clip es orientado de forma perpendicular al eje mayor del borde libre de las valvas y centrado sobre el chorro de regurgitación. El clip se abre para que extienda sus brazos y pasa a través del orificio mitral hasta superar el nivel de los velos valvares. Una vez posicionado se retrae con movimientos suaves y precisos hasta el momento en el que ambas valvas son “capturadas” por las pinzas. Una vez asegurada brazos se cierran coaptando firmemente ambas valvas en un punto. La correcta coaptación de las valvas y la disminución del chorro de regurgitación son valoradas a través de la ecocardiografía y el Doppler. Cabe señalar que, de ser necesario, el clip se puede abrir nuevamente y ser reposicionado sin lesionar ningún componente del aparato valvular. Una vez lograda la reducción de la insuficiencia mitral, el clip es desplegado y la vaina junto con el sistema de transporte es retirada. El procedimiento es llevado a cabo con el paciente bajo anestesia general, con el uso de fluoroscopia y guía ecocardiográfica transesofágica y transtorácica. De ser necesario, para lograr los resultados deseados, la

colocación de un segundo clip puede ser posible ⁵⁵. Los pacientes son tratados con heparina durante el procedimiento y luego con doble antiagregación: aspirina 325 mg por día por seis meses y clopidogrel 75mg por día por el lapso de un mes ⁵⁰.

Figura 6: Pasos para el procedimiento de mitral clip



Pasos estándar del procedimiento MitraClip. (A) Posicionamiento perpendicular del MitraClip sobre la válvula mitral. (B) Agarre de las valvas y cierre del MitraClip. (C) El típico "doble orificio" después de la implantación de MitraClip. (D) Control fluoroscópico de la posición correcta del MitraClip. (E) Control ecocardiográfico 3D de la posición perpendicular estable después de hacer avanzar el MitraClip en el ventrículo izquierdo. (F) El resultado ecocardiográfico después de la implantación exitosa de MitraClip [figura con permiso de copyright de (16)].

EVIDENCIA CLÍNICA

El primer trabajo que evaluó al dispositivo MitraClip fue el EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study)

Estudio EVEREST

El estudio multicéntrico prospectivo EVEREST publicado por el JACC en 2009 reclutó 107 pacientes portadores de IM con indicación quirúrgica. Fue diseñado para evaluar la factibilidad, seguridad y eficacia del sistema MitraClip para el tratamiento de la IM crónica. Eran candidatos aquellos pacientes con insuficiencia mitral moderada a severa (3+) o severa (4+) del tipo funcional o degenerativa sintomáticos. En el caso de pacientes libres de síntomas debían presentar disfunción ventricular izquierda: fracción de eyección menor del 60% o un diámetro de fin de sístole mayor de 44 mm. Las características anatómicas para la inclusión del paciente eran las siguientes: el chorro de regurgitación debía estar relacionado con los segmentos A2-P2 de las valvas; para los pacientes con insuficiencia mitral funcional la longitud de la coaptación debería ser igual o mayor de 2 mm y con una profundidad menor de 11 mm desde el plano del orificio mitral; en el caso de desacople valvar, la brecha no debía superar los 10 mm de altura ni los 15 mm de ancho. Todos los pacientes eran candidatos a cirugía. Los objetivos primarios del estudio fueron evaluados a través de un análisis por protocolo. Este análisis se definió para los pacientes que habían recibido el dispositivo con una disminución resultante de la insuficiencia mitral a un grado 2+ o menos, lo que se denominó también “éxito precoz del procedimiento” (EPP) y que se alcanzó en 79 pacientes de los 107 (74% de la muestra inicial). El punto final primario compuesto de seguridad a 30 días estaba definido como: libre de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, cirugía cardíaca no electiva por eventos adversos, insuficiencia renal, transfusión con más de dos unidades de glóbulos rojos, reoperación por cirugía fallida, accidente cerebrovascular, complicaciones gastrointestinales que requiriesen cirugía, asistencia respiratoria mecánica por más de 48 horas, infección profunda de la herida, sepsis y la nueva aparición de fibrilación auricular permanente (definida más allá de los 12 meses). El compuesto primario de eficacia estaba determinado por: libre de IM superior al grado 2+, libre de cirugía cardíaca por disfunción valvular y libre de muerte a 12 meses.³⁵ Resultados. De los 107 pacientes tratados 84 (79%) presentaban IM degenerativa pura o combinada (degenerativa y funcional) y 23 (21%) tenían IM funcional pura. La edad media de los pacientes era de 71 años. Entre los pacientes con IM funcional, el 74% tenían historia de enfermedad coronaria previa y el 43% el antecedente de cirugía de revascularización miocárdica. En 65 pacientes (61%) se colocó un solo clip y dos clips en 31 (29%). No se colocó el clip en 11 pacientes (10%), en ocho de ellos no fue posible reducir el grado de la insuficiencia mitral y en los tres

restantes se presentaron complicaciones con el acceso transeptal. Dos pacientes se reintervinieron para colocar un segundo clip.

Desde el análisis por intención de tratar, 10 pacientes (9%) padecieron un evento adverso mayor a 30 días, resultando en un punto final primario combinado de seguridad de un 9,1%. La cirugía cardíaca no electiva se presentó en dos pacientes como consecuencia de complicaciones relacionadas con la punción transeptal. El sangrado con requerimiento de más de dos unidades de glóbulos rojos ocurrió en cuatro pacientes. La mortalidad intrahospitalaria fue menor del 1%. El área valvular mitral medida por planimetría al inicio del estudio era de $5,7 \pm 1,5$ cm² en 94 pacientes, de $3,2 \pm 1,2$ cm² en 73 pacientes al momento del alta y de $3,5 \pm 1,1$ cm² en 62 pacientes al año de seguimiento. La medición del área en los pacientes con doble orificio valvular se obtenía de la sumatoria de las dos áreas. La menor área valvular medida por planimetría fue de 1,9 cm² mientras que la estenosis clínicamente significativa fue definida por protocolo como menor de 1,5 cm². La embolización del clip no ocurrió en ningún momento. El desprendimiento parcial del clip, definido por la separación de una de las valvas, ocurrió en 10 pacientes (9%), ninguno de los cuales requirió cirugía de urgencia. Sobre la base de la intención de tratar, 90% lograron reducción exitosa de la IM tras la colocación del clip o por cirugía tras el intento fallido de colocación del dispositivo. De los once pacientes restantes en los que no se consiguió una reducción significativa de la insuficiencia mitral, solo uno fue derivado a cirugía de reemplazo valvular por reparación quirúrgica fallida. El 74% del total de los 107 pacientes analizados se mantuvieron libres de cirugía luego de una media de seguimiento de 680 días (1 año y 9 meses). El resto de los 32 pacientes fueron intervenidos luego del procedimiento percutáneo. Cuando se programa la cirugía de reparación luego de la colocación del clip, esta resulta exitosa en el 84% de los casos. El objetivo final compuesto primario de eficacia fue del 66% (IC95%: 55-75%). De un total de 65 pacientes, 29 (45%) se encontraban al inicio del enrolamiento en clase funcional I-II y el 55% restante (36 pacientes) en clase funcional III-IV. Al cabo de 12 meses 60 pacientes (92%) se encontraban en clase funcional I-II y 5 pacientes en clase funcional III-IV. La mejoría sintomática se observó en el 74% del total de estos pacientes, en el 21% no se modificó y en el 6% de los casos empeoró (3 de 65 pacientes). En la cohorte EPP, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a uno, dos y tres años fue del 95,9%, 94% y 90,1%, respectivamente, y libres de cirugía del 88,5%, 83,2% y 76,3%, respectivamente, con el mismo seguimiento. En los 23 pacientes portadores de insuficiencia mitral funcional se obtuvieron resultados muy similares a los del resto de la población en estudio. En estos pacientes se logró EPP en el 83% y en el 80% se observó mejoría sintomática a 12 meses de seguimiento y el 94,1% se encontraron libres de cirugía a tres años. Conclusión. Los

autores de este estudio concluyen que la reparación mitral percutánea con el uso del dispositivo MitraClip puede ser llevada a cabo con éxito y baja morbilidad con una reducción de la IM de moderada a leve en la mayoría de los pacientes, manteniéndolos libres de muerte, de necesidad de cirugía o de recurrencia de insuficiencia mitral mayor a 2+. ⁵⁰

Estudio italiano

En el año 2010 el European Heart Journal publica un estudio con una cohorte de 31 pacientes que evaluó la factibilidad y los resultados tempranos de la reparación percutánea de la válvula con el sistema MitraClip en pacientes con un perfil de mayor riesgo y siguiendo los lineamientos de la práctica clínica diaria. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años sintomáticos con insuficiencia mitral crónica moderada (3+) o severa (4+) y sin síntomas, pero con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 60% o con diámetro ventricular de fin de sístole mayor de 45 mm. El chorro regurgitante principal debía estar relacionado a la mal coaptación de las valvas en sus segmentos A2 y P2; era necesaria la presencia de tejido valvar suficiente para la coaptación mecánica y la morfología valvular adecuada (sin morfología de válvula reumática o de endocarditis). El punto final primario de seguridad analizó a los pacientes libres de muerte por evento mayor a los 30 días, definido por el compuesto de muerte, infarto de miocardio, cirugía no programada relacionada con eventos adversos, insuficiencia renal, transfusión de más de dos unidades de glóbulos rojos, asistencia ventilatoria mecánica por más de 48 horas, infección profunda de la herida, sepsis y el inicio de un nuevo evento de fibrilación auricular. El punto final primario de eficacia fue definido por el éxito precoz del procedimiento (implante del dispositivo con una reducción de la insuficiencia a un grado menor a 2+). En caso de discrepancia sobre los resultados, se solicitó la opinión de un tercer observador, seguida de una decisión final tomada a modo de consenso. Resultados. En total, 31 pacientes (media de 71 años, mayoría de hombres, 23% con EuroSCORE mayor del 20%, y 39% con contraindicación de circulación extracorpórea) fueron tratados entre agosto del 2008 y julio del 2009. Del total, 18 pacientes (58%) presentaban insuficiencia mitral funcional y los 13 pacientes restantes insuficiencia mitral degenerativa (ocho con prolapso P2, tres con prolapso de ambas valvas y los dos restantes con prolapso A2). Un clip fue implantado exitosamente en 19 pacientes (61%) y dos clips en los 12 pacientes restantes (39%). El tiempo medio de implante fue de 80 minutos. A los 30 días hubo una muerte de causa no cardíaca en un paciente de 76 años con trombocitopenia y enfermedad renal crónica en diálisis, resultando en un punto final de seguridad del 93,6%

(IC95%: 77,2-98,9). El éxito precoz del procedimiento fue alcanzado en 96,8 % de los pacientes. No existieron casos de desprendimiento del clip ni de embolización. Ningún paciente fue intervenido quirúrgicamente de urgencia por fallas en la colocación del clip. No se observaron tampoco complicaciones del sitio de punción ni otras complicaciones, incluido el accidente cerebrovascular transitorio. Comparado con las características de base, los diámetros del ventrículo izquierdo, el volumen de fin de diástole, la distancia anular septal lateral en diástole y el área valvular mitral disminuyeron de manera significativa a los 30 días de seguimiento. Conclusión. Esta primera experiencia en Italia en una población con características diferentes de las del estudio EVEREST demostró que la reparación mitral percutánea borde a borde con el sistema MitraClip es factible y se acompañó de buenos resultados a corto plazo.

Sin embargo, el estudio presenta ciertas limitaciones. Los resultados positivos de este ensayo se obtuvieron a partir de una muestra no aleatorizada conformada por un limitado número de pacientes portadores de IM funcional o degenerativa sobre las bases de numerosos criterios clásicos de exclusión. Dado lo novedoso de la técnica, solo un seguimiento a corto plazo fue documentado. Estudios con grandes series de pacientes y largos períodos de seguimiento son necesarios para garantizar la seguridad, eficacia y durabilidad del sistema MitraClip que permita además investigaciones adicionales en los diferentes grupos de pacientes incluidos.

Estudio EVEREST II

Luego de ser analizada la factibilidad, seguridad y eficacia de la reparación mitral percutánea en el primer ensayo EVEREST, el American Heart Journal, en julio del año 2010, publicó el diseño del estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, no ciego EVEREST II; y en abril del 2011, en el New England Journal of Medicine, fue publicado el resto del ensayo y sus resultados.³ El objetivo primario de este estudio fue evaluar la seguridad y efectividad del sistema MitraClip para la reparación mitral percutánea en comparación con la cirugía valvular mitral convencional bajo circulación extracorpórea. El seguimiento de los pacientes tanto clínico como por ecocardiografía se llevó a cabo previo al alta, a los 30 días y a los 6, 12, 18 y 24 meses y luego anualmente por cinco años. El punto final primario de eficacia estaba compuesto por: libre de muerte por cualquier causa, libre de cirugía por disfunción valvular y por la presencia de IM moderada a severa (3+) o severa (4+) a los 12 meses. A su vez, el punto final primario de seguridad fue la proporción de pacientes que padeció un evento mayor adverso (EMA): punto final compuesto por muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio y cualquiera del

resto de los EMA: reoperación, cirugía no electiva por evento adverso, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, infección profunda de la herida, ventilación mecánica por más de 48 horas, complicación gastrointestinal que requiriese cirugía, nuevo evento de fibrilación auricular permanente, sepsis y la transfusión de más de dos unidades de glóbulos rojos. Finalmente se estableció también un punto final secundario preespecificado que incluía los posibles cambios en las dimensiones y volúmenes del ventrículo izquierdo y la valoración de la clase funcional de la insuficiencia cardíaca y de la calida.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la seguridad a 30 días y la eficacia al año del tratamiento con MitraClip comparado con la cirugía convencional de la insuficiencia mitral. El éxito precoz del procedimiento (EPP) fue definido como la correcta ubicación del clip resultando en una severidad de la IM menor o igual a 2+. Si el intento de colocar uno o varios clips no reducía el grado de IM lo suficiente, el paciente era derivado a cirugía electiva de reparación o reemplazo mitral y continuaba su seguimiento. Resultados. Fueron aleatorizados un total de 279 pacientes en una relación 2:1 para la reparación valvular con MitraClip (184 pacientes) o cirugía valvular mitral (95 pacientes), con mayor frecuencia de historia de insuficiencia cardíaca en el grupo percutáneo. Del total de los 184 pacientes enrolados inicialmente en el grupo percutáneo, 180 pacientes (98%) fueron incluidos en el análisis de seguridad a 30 días y 181 pacientes (98%) para el análisis de eficacia a 12 meses. En el grupo quirúrgico, del total de 95 pacientes enrolados, 94 (99%) fueron incluidos en el análisis de seguridad a 30 días, y 89 (94%) en el análisis de eficacia a 12 meses. Durante los 12 meses de seguimiento, 37 (21%) de los 178 pacientes (dos pacientes que habían recibido tratamiento se retiraron del ensayo) del grupo percutáneo fueron derivados a cirugía valvular mitral. Las razones fueron el no implante del dispositivo en 17 pacientes y el grado 3+ o 4+ luego del implante en cinco pacientes, la regurgitación 3+ o 4+ por desprendimiento parcial del clip en nueve pacientes, la regurgitación 3+ o 4+ luego del alta a pesar de la correcta colocación del dispositivo en tres pacientes y por persistencia de los síntomas en tres pacientes. A los 12 meses, las tasas de eficacia para el punto final primario fueron del 55% para el grupo percutáneo y del 73% para el grupo quirúrgico (0,007). La frecuencia de los diferentes componentes del punto final fue: muerte 6% en cada grupo, cirugía por disfunción valvular mitral 20% contra el 2% del grupo quirúrgico, grado de regurgitación mitral 3+ o 4+ del 21% contra el 20%, respectivamente.

Los eventos mayores adversos en el análisis a 30 días ocurrieron en el 15% de los pacientes destinados a tratamiento con MitraClip contra el 48% de los pacientes

intervenidos quirúrgicamente, con una diferencia estadísticamente significativa para el punto final de seguridad con un intervalo de seguridad del 97,5% a expensas de la baja tasa de transfusiones en el grupo percutáneo. A los 12 meses de seguimiento ambos grupos disminuyeron el tamaño ventricular izquierdo, y mejoraron la clase funcional de la insuficiencia cardíaca y su calidad de vida en relación con el inicio del ensayo. La reducción del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo desde el inicio del estudio a los doce meses de seguimiento fue mayor en el grupo quirúrgico ($p=0,004$), pero la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda también fue mayor en el grupo quirúrgico comparada con el grupo percutáneo ($p=0,005$). Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la intervención percutánea al comparar el subgrupo de pacientes menores de 70 años de edad con los mayores de 70 años ($p=0,009$) y entre aquellos pacientes portadores de insuficiencia mitral funcional comparada con la regurgitación por degeneración valvular ($p=0,02$) (Tabla 5). Conclusión. En este ensayo se analizó la seguridad y la eficacia de la reparación mitral percutánea con dispositivo MitraClip en comparación con su gold standard, la cirugía valvular mitral. Se concluyó que la reparación mitral percutánea no supera en términos de efectividad al tratamiento convencional con cirugía pese a ser efectiva en reducir el grado de regurgitación. Por otro lado, el tratamiento percutáneo se asoció a una menor tasa de eventos adversos mayores a 30 días comparado con la intervención quirúrgica, con mejoría clínica sostenida medida a través de la calidad de vida, la clase funcional de la insuficiencia cardíaca y la función ventricular izquierda⁹.

Estudio MITRA-FR

El estudio tenía como objetivo comparar MitraClip vs la terapia médica sola para prevenir efectos secundarios. El estudio aleatorizado incluyó a 304 pacientes con insuficiencia mitral grave e insuficiencia cardíaca sistólica sintomática⁹⁴. Los criterios de valoración primarios de eficacia fueron: muerte por cualquier causa u hospitalización por IC al año. No se encontraron diferencias entre el grupo de intervención y el de control en términos de tasa de mortalidad o hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca no planificadas con IC (54.6% vs 51.3%, $p=0.53$)⁹⁴.

Estudio COAPT

En este estudio randomizó 610 pacientes con IM severa, disfunción del VI (Fey 20-50%), IC CF II-IVa y antecedentes de internación previa por IC, a terapia con Mitraclip y tratamiento médico óptimo vs tratamiento médico óptimo. El mismo incluía dosis máxima tolerada de fármacos recomendados en las guías de IC y la terapia de resincronización ventricular

cuando estuviera indicada. A 2 años de seguimiento la terapia con Mitraclip redujo significativamente el punto final primario: ocurrieron 160 internaciones por IC en el grupo Mitraclip y 283 en el grupo control (HR= 0.53 IC 95% 0.40-0.70 $p < 0.001$).

Además, todos los puntos finales secundarios preespecificados (IM $\leq$ a 2+, mejoría en CF, incremento de la distancia en la caminata de 6 minutos, reducción de volúmenes ventriculares, mortalidad por todas las causas) resultaron significativamente favorecidos con la terapia con Mitraclip. En este contexto se destaca la reducción marcada de la mortalidad por todas las causas a 24 meses (HR=0.62 IC 95% 0.46-0.82 $p < 0.001$) con un NNT de 5.9 para evitar una muerte. Adicionalmente el punto final combinado de seguridad fue alcanzado con un 96.6% de ausencia de complicaciones relacionadas al dispositivo a 12 meses de seguimiento. De esta manera, la reparación borde a borde con Mitraclip se transforma en la primera terapia dirigida a la IM funcional en demostrar impacto en la mortalidad ⁹⁵. Es importante el análisis detallado de ambos trabajos previamente expuestos para entender las diferencias que llevaron a resultados opuestos. En primer lugar, en el MITRA-FR la tasa de éxito del procedimiento (IM residual $\leq$ a 2+) fue inferior a la del COAPT (91% vs 95% respectivamente) y la tasa de complicaciones mayor (14.6% vs 8.5%). Debe aclararse además que en el estudio MITRA-FR en el 4.2% de los casos no se pudo implantar el dispositivo mientras que en el COAPT esta tasa fue del 2%. En segundo lugar, los pacientes del estudio MITRA-FR presentaban ventrículos más dilatados que en el estudio COAPT (VFDVI 135 ± 35 ml/m² vs $101 \text{ ml} \pm 34 \text{ ml/m}^2$ respectivamente) e IM menos severas (ORE 31 ± 10 mm² vs 41 ± 15 mm² respectivamente). En base a estos datos comparativos existe consenso general que los pacientes que se benefician de la terapia serían aquellos con mayor severidad de la IM y ventrículos izquierdos leve o moderadamente dilatados, mientras que aquellos que presentan ventrículos severamente dilatados y grados menores de IM no obtendrían beneficios con la reducción de la regurgitación

Tabla 5.

Estudios observacionales Reparación percutánea de válvula mitral con MitraClip®

Estudio	N	Edad promedio	Etiología degenerativa	Etiología funcional	Resultado de IM ≤2	Mortalidad hospitalaria	Mortalidad 30 días	Mortalidad 1 año
ACCESS EU	567	74 años	23%	77%	91.2%	-	3.4%	11.8%
REALISM	351	76 años	29,9 %	70.1%	86%	-	4.8%	-
Sentinel	628	74 años	28%	72%	95%	2.9%	-	15.3%
STS/ACC/T VT	564	83 años	86%	14%	93%	2.3%	5.8%	-
MitraSwis	100	77 años	38%	62%	85%	4.0%	-	10.1%
Trami	1064	75 años	29%	71/	95.2%	2.9%	4.7%	-
GRASP	117	72 años	24%	76%	100%	-	0.9%	14%
MARS	145	71 años	46%	54%	94%	4.2%	5.6%	-
Tamaraso et al	143	68 años	0%	100%	90.2%	0%	-	12.5%
Swans et al.	139	73 años	18%	77%	93.4%	-	-	14.2%

Adaptada de Sorajja et al

COMPLICACIONES

Después de los prometedores resultados del ensayo EVEREST I en 2005, múltiples ensayos aleatorizados, controlados y registros retrospectivos confirmaron las bajas tasas de complicaciones con un alto rendimiento del procedimiento para el tratamiento de la MitraClip⁹⁻¹⁸. Los desarrollos técnicos y la creciente experiencia con la MC disminuyeron la tasa de eventos adversos mayores del 15% en 2005 al <3,5% en 2020, a pesar de que últimamente se han abordado lesiones más complejas⁹⁻¹¹. Los pacientes que sufren complicaciones asociadas a la MitraClip suelen ser mayores, mujeres y con un peor estado de salud. Las complicaciones conducen significativamente a más reintervenciones, una estancia hospitalaria prolongada y un aumento de la mortalidad en comparación con un curso no complicado¹⁹.

El Consorcio de Investigación Académica de la Válvula Mitral (MVARC, por sus siglas en inglés) estandarizó las definiciones de criterio de valoración y complicaciones para la

TMVR en 2015 ⁵⁶. Sin embargo, las definiciones de complicaciones aún varían en la literatura. Las complicaciones asociadas a la MitraClip pueden considerarse como relacionadas con el procedimiento o el dispositivo (Fig. 2) y se analizará en detalle en las siguientes secciones ⁵⁷

Tabla 6: Siguientes complicaciones de MitraClip.

Complications following MitraClip®					
Procedure-related			Device-related		
Access-site		Bleeding	Ischemic	Functional	
Vascular Dissection Stenosis Aterial/venous thrombosis Perforation Rupture AV-Fistula Pseudoaneurysm Hematoma	Cardiac iASD Atrial/ventricle perforation Pericardial effusion Tamponade Pseudoaneurysm	Access-site Gastrointestinal Urinary tract Pericardial effusion Central venous line Aterial line Obscure bleeding	Myocardial Infarction Stroke Acute thrombus formation	Mitral Regurgitation Mitral Stenosis	
	Arrhythmia New-onset atrial fibrillation	Renal Acute Kidney Injury	Infectious Endocarditis	Structural SLDA Leaflet Perforation Leaflet Tear Chordal Rupture Clip Embolization	

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento se deben principalmente a un acceso de gran tamaño lumínico y a la punción transeptal.

MUERTE Y NECESIDAD DE REANIMACIÓN

Sabiendo que la mayoría de las personas tratadas con CM son pacientes de alto riesgo; pero los datos del mundo real muestran una mortalidad intraprocedimiento muy baja (registro TRAMI 0,1%, Praz et al. 0%, Chakravarty et al. 0%) y hospitalaria (TRAMI 2,4%, TCVT 2,9%, muestra nacional alemana 3,6%, TVT 2,7%, base de datos NIS 2,0%) muy baja ⁵²⁻⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰. Varios estudios observaron una disminución de la mortalidad intrahospitalaria a lo largo del tiempo (Elbaldawi et al.: 2012: 3,6%; 2016: 1,6%, p=0,06, Geyer et al. 2010/2011: 9,1%, 2017/2018: 0,6% p =0,001) ⁶⁰. Los últimos estudios con XTR/NTR y "G4"

informaron de una mortalidad intrahospitalaria aún menor (XTR/NTR 0,9%, G4 0%)⁵². Los factores predictivos de mortalidad intrahospitalaria incluyen insuficiencia cardíaca grave, enfermedad renal crónica, sexo masculino, regurgitación tricuspídea e hipertensión pulmonar basal, transfusiones de sangre debido a anemia, accidente cerebrovascular, endocarditis, embolia pulmonar y derrame pericárdico¹⁷. El paro cardíaco y la reanimación intrahospitalaria son eventos raros (TRAMI 0,8%, ACCESS-EU 1,1%, datos NIS 1,4%) con una disminución significativa de 2012 a 2016¹⁰⁻¹⁷.

COMPLICACIONES DEL SITIO DE ACCESO

MVARC clasifica las complicaciones relacionadas con el acceso en complicaciones vasculares y cardíacas. Los eventos más importantes se asocian con la muerte o secuelas graves⁵⁶.

COMPLICACIONES VASCULARES

El catéter de gran calibre (24-F) y la proximidad de la vena femoral a la arteria pueden causar complicaciones vasculares graves. Los estudios informan tasas de complicaciones vasculares mayor entre 1,4 a 4 %¹⁹⁻⁵⁸⁻⁶² y de 2,7 a 3,8 % para las complicaciones vasculares menores¹⁹⁻³⁶ sin cambios a lo largo del tiempo. Las diferentes estrategias de cierre de acceso, por ejemplo, Z-Suture vs. ProGlide (Abbott Vascular Inc., Santa Clara, California), no mostraron una diferencia en términos de[®] seguridad⁶³⁻⁶⁴. La hidratación controlada previa al procedimiento y la punción venosa guiada por ecografía son pequeñas medidas que pueden ayudar a reducir las complicaciones vasculares. El "G4" contiene un catéter de tamaño ligeramente mayor (25F); El efecto sobre las tasas de complicaciones vasculares tendrá que ser evaluado en próximos estudios.

COMPLICACIONES CARDÍACAS

Las principales complicaciones cardíacas relacionadas con el acceso son: **El derrame pericárdico**, causado por una punción transeptal errónea o por el sistema de administración de clips antes o después de la colocación del clip, y la **persistencia de la comunicación interauricular iatrogénica (CIASi)**.

La guía por ecocardiografía transesofágica (ETE) permite una punción transeptal controlada y segura con el objetivo de una posición alta y posterior para un mejor acceso a la válvula mitral. El derrame pericárdico o el taponamiento son complicaciones raras (0-0,5%) con una tendencia a la baja a lo largo de los años, probablemente relacionadas con una mayor experiencia del implantador y el consiguiente uso de guías 3D-TEE⁵²⁻⁵⁸⁻⁶⁰. La

punción transeptal guiada por ultrasonido es generalmente segura; sin embargo, puede ser un desafío en casos con un tabique hiper móvil, iASD cerrada postquirúrgica o pos-intervencionista, o cuando una fosa oval muy pequeña requiere la punción de la parte muscular del tabique. El tratamiento de estos casos debe reservarse para centros experimentados.

La tasa de iASD persistente es del 57, 50 y 25% después de 1, 6 y 12 meses después del procedimiento, lo que sugiere que un cierre espontáneo es un curso clínico a largo plazo ⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶. Una presión elevada de la aurícula izquierda después de la liberación del clip se correlaciona con la persistencia de la iASD ⁶⁵. Su impacto clínico es controvertido: por un lado, se ha reportado un peor resultado de los pacientes con iASD después de la terapia con MC con un aumento de la mortalidad y la tasa de rehospitalización ⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶. Además, el cierre de la CIAS conduce a un cambio de volumen favorable del ventrículo derecho al izquierdo con un aumento del índice cardíaco y la liberación de síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes sintomáticos después de la TEER ⁶⁷. Por otro lado, se han demostrado mejoras en los síntomas y parámetros hemodinámicos de los dispositivos de derivación intraauricular en pacientes con fracción de eyección preservada ⁷⁰. Además, con una reducción inmediata de la presión de la aurícula izquierda después de retirar el catéter MC de la aurícula izquierda al final de los procedimientos de MC, Hoffmann et al. informaron un efecto positivo de la iASD en los beneficios hemodinámicos de TEER ⁶⁵. El ensayo MITHRAS en curso podría iluminar el papel de la iASD después de la TMVR ⁶⁹.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Dada la alta coincidencia de la RM con otras enfermedades cardíacas, por ejemplo, la fibrilación auricular (FA), los pacientes tratados con TEER con frecuencia ya tienen una indicación de anticoagulación o terapia antiagregante plaquetaria dual (DAPT) ⁷¹. Para prevenir complicaciones tromboembólicas, se requiere la administración de heparina por vía interprocedimental, pero a su vez aumenta el riesgo de hemorragia. Además, la guía de ETE periprocedimiento puede causar lesiones gastrointestinales, como perforación esofágica, laceración o hemorragia gastrointestinal ⁷². Por lo tanto, no es de extrañar que la hemorragia sea uno de los principales eventos adversos después de la TEER. La hemorragia grave por transfusión de sangre se produce en el 0-17% ¹⁴⁻¹⁷⁻⁷³ y se ha encontrado que es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria. Estudios recientes con tercera y cuarta generación de CM mostraron una disminución en el número de hemorragias graves ¹⁷. Curiosamente, a pesar del catéter de gran luz, menos del 50% de las hemorragias están relacionadas con el acceso. Un alto número de hemorragias son de origen gastrointestinal. Otras hemorragias se originan en el tracto urinario, el derrame pericárdico, el catéter venoso central, las lesiones cerebrales o cutáneas y la línea arterial

o son oscuras. Los antecedentes hemorrágicos, la enfermedad renal crónica y de las arterias coronarias son factores de riesgo independientes para las complicaciones hemorrágicas después de la TEER ⁷¹⁻⁷³.

El equilibrio de la anticoagulación para evitar eventos tromboembólicos y complicaciones hemorrágicas es un desafío, y no existen pautas para el tratamiento postoperatorio óptimo. Para los ensayos EVEREST, los pacientes antihemostáticos que no habían recibido tratamiento previo recibieron un TAPD con aspirina 325 mg durante 6-12 meses y clopidogrel 75 mg durante 1 mes ¹⁸. En Europa, es común una terapia abreviada con aspirina 100 mg durante 3 meses y clopidogrel 75 mg durante 1 mes ⁷². Se notificó una tasa tromboembólica significativamente menor para un tratamiento combinado de apixabán 2,5 mg y aspirina 100 mg después de los primeros 30 días posteriores al procedimiento en comparación con el TAPD en una cohorte con ritmo sinusal. Sin embargo, con un 0% de complicaciones hemorrágicas, este estudio no representa datos del mundo real ⁷³. Los pacientes con indicación de anticoagulación a menudo permanecen en su tratamiento anticoagulante inicial sin modificación del tratamiento.

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Cuando se utiliza un catéter de gran calibre en el sistema venoso, las complicaciones trombóticas o embólicas atmosféricas merecen una seria consideración con un manejo responsable del catéter, un lavado constante, una preparación precisa del dispositivo y una anticoagulación adecuada. En general, los eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos importantes ocurrieron en los datos del mundo real en el 3-7% ¹⁹⁻⁵⁸. La tasa de infarto de miocardio intrahospitalario oscila entre el 0 y el 3%. La incidencia de un accidente cerebrovascular posprocedimiento es del 0-1% ¹⁹⁻⁵⁸⁻⁵⁹. A pesar del riesgo de embolia paradójica a través de una CIAS, un metaanálisis no encontró diferencias en las tasas de accidente cerebrovascular en los pacientes después de la terapia con MC en comparación con los pacientes con terapia médica óptima. La tasa de ictus postprocedimiento tiende a disminuir en comparación con la terapia mitral quirúrgica ($p=0,19$), lo que podría deberse a una mayor incidencia de fibrilación auricular de novo en pacientes quirúrgicos ⁶⁸. Por otro lado, un estudio de resonancia magnética de difusión reportó una incidencia del 86% de nuevas lesiones cerebrales silenciosas después de TEER en una cohorte de 27 pacientes con una reducción significativa en las pruebas de función neurocognitiva si >3 lesiones cerebrales estaban presentes. La demencia o el deterioro cognitivo pueden ocurrir en el curso clínico posterior después de las embolias cerebrales silenciosas ⁷⁵. Aunque las tasas de accidentes cerebrovasculares clínicamente notables son bajas, este importante tema merece más investigaciones, incluido el beneficio potencial de los sistemas de protección embólica.

A pesar de la administración de heparina intraprocedimiento, existe el riesgo de formación de trombos agudos en el material trombogénico de los catéteres⁷⁵. Pregowski et al. encontraron que 9 de cada 100 pacientes presentaban formación de trombos agudos en la aguja transeptal, la vaina, el catéter guía o en el propio clip, mientras que los registros más grandes informaron tasas bajas de <0,5% (registro TRAMI 0,1%, Sorajja et al. 0%). En estos casos, una estrategia de "esperar y ver" con la readministración de heparina, aspiración de trombos o trombólisis a dosis bajas debe sopesarse cuidadosamente entre sí⁸⁰.

FIBRILACIÓN AURICULAR DE NOVO

Existen muy pocos datos que describen la incidencia de FA de novo después de TEER. Se describieron tasas altas (11,7%) de FA recién diagnosticada en el Registro Centinela Europeo Piloto, mientras que en el registro GRASP se encontraron tasas más bajas del 1,2%⁷⁷. Un metaanálisis de estudios de bajo número de cohortes mostró una incidencia del 2,4% de FA de novo después de la CM⁶⁹. El impacto clínico de la FA de novo después de la TEER tendrá que ser investigado más a fondo.

LESIÓN RENAL AGUDA

La lesión renal aguda (LRA) relacionada con TEER ocurre hasta en el 18% y es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a 1 año⁷⁶⁻⁷⁷. Es importante destacar que la terapia con MC no requiere ningún agente de contraste en comparación con otras intervenciones cardíacas estructurales. Los factores que pueden aumentar el riesgo de LRA son la disminución de la presión arterial media durante la anestesia general o la respuesta inflamatoria sistémica debido al acceso vascular o al material artificial en el torrente sanguíneo⁷⁸. La función renal basal, los niveles séricos de proBNP, la HbA1c, el uso de diuréticos y las presiones elevadas de la aurícula derecha también se correlacionaron con la LRA⁷⁵. Un equilibrio óptimo de líquidos, el control de la glucemia, la pausa perioperatoria de la medicación nefrotóxica y la monitorización prudente de la presión arterial podrían disminuir el riesgo de LRA después de la TEER.

ENDOCARDITIS

La endocarditis de la válvula mitral después de la TEER es un evento raro (0-2,6%) con solo unos pocos casos reportados⁷⁹.

Del mismo modo, se reportó una baja incidencia de endocarditis para la técnica quirúrgica de doble orificio (0,7%)⁷⁹. Posiblemente, la pequeña cantidad de material artificial en el

torrente sanguíneo y la encapsulación fibrosa de los clips explican el bajo número de infecciones valvulares después de TEER. El diagnóstico de endocarditis en pacientes con TEER es difícil, lo que puede llevar a un infradiagnóstico ⁷⁹. La mayoría de los endocárditos aparecen en el primer año después de la CM (75%) y, además de una terapia antibiótica óptima, es inevitable un reemplazo valvular quirúrgico en la mayoría de los casos (70%). La mortalidad intrahospitalaria reportada del 40% es muy alta, independientemente de si se aplicó solo antibiótico o una terapia combinada, por lo que el conocimiento y la profilaxis de esta complicación rara, pero grave, son cruciales.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL DISPOSITIVO

Las complicaciones relacionadas con el dispositivo incluyen el fracaso funcional (p. ej., IM persistente, estenosis mitral [EM]) y estructural (p. ej., desprendimiento del clip con posible embolización del clip, lesión de las valvas o del aparato subvalvular).

FALLA FUNCIONAL DEL DISPOSITIVO.

1. REGURGITACIÓN MITRAL PERSISTENTE

La IM persistente es un factor pronóstico importante para la mortalidad y la rehospitalización después de la CM ⁹⁻¹⁸. Mientras que los primeros estudios informaron de una reducción de la IM <2+ a una descarga inferior al 80% (Everest I 64%, EVEREST II 77%), los últimos estudios con tercera y cuarta generación de MC lograron una reducción de la RM $\leq 2+$ del >95% ¹⁸. Praz et al. describieron un aumento notable de pacientes con TM traza o residual leve del 93% para el "G4", con solo el 3,5% de los pacientes presentando una IM persistente $\geq 2+$ a los 30 días ⁹⁻¹⁸. Se cree que las dos nuevas características de "G4", brazos de clip más anchos y agarre independiente, son responsables de esta excelente mejora de los resultados del procedimiento.

La reducción de la RM depende de la experiencia de los implantadores para identificar una estrategia óptima para cada patología y seleccionar el tamaño de clip más favorable. Los implantadores experimentados en comparación con los inexpertos se desempeñan significativamente mejor en la reducción a la IM leve. Las versiones de clip más ancho (NTW/XTW) se utilizaron con frecuencia para pacientes con chorros de RM más anchos y en los casos en que el implantador tenía la intención de implantar solo un clip. La IM primaria con prolapso grande se trata más bien con la XT/XTW ⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶².

2. ESTENOSIS MITRAL

La EM asociada a clips se relaciona con peores resultados a largo plazo y una mayor mortalidad ⁵⁶. MVARC define una EM postprocedimiento, si el gradiente de presión transvalvular (MPG) medio es de >5 mmHg. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios proporcionan información inadecuada o incluso inexistente sobre las tasas de EM y su definición. No se observó estenosis mitral en el ensayo EVEREST II. En el registro TRAMI se observaron $<1\%$ ¹⁸⁻¹⁹. Otros estudios, que definen una estenosis a MPG ≥ 5 mmHg, describen una alta incidencia del 25-35% ⁸¹⁻⁸²⁻⁸³. Con una mejor caja de herramientas mitral, un estudio reciente sobre "G4" con la opción de tratamiento alternativo de un reemplazo valvular transcáteter en pacientes subóptimos para TEER informó una menor tasa de EM (15%) a expensas de una mayor tasa de fracaso de implantación ⁵².

Biaggi et al. detectaron un MPG elevado ≥ 5 mmHg medido con ecocardiografía Doppler de onda continua como el mejor predictor intraprocedimiento para indicar EM al alta ⁸². Debido a la técnica de doble orificio, el MPG aumentó significativamente en el momento del alta en comparación con el valor basal y se mantuvo constante en los seguimientos durante 2 años, lo que indica una tasa baja de EM tardía ⁸². Neuss et al. observaron un aumento de la mortalidad en los pacientes con MPG $\geq 4,4$ mmHg medidos ecocardiográficamente y 5 mmHg medidos de forma invasiva después del implante del clip.

El factor de riesgo más importante antes del procedimiento para una EM relevante después del procedimiento es un área de la válvula mitral $\leq 4^{cm^2}$ medida por ETE-3D ⁸³. Dado que las diferentes anatomías valvulares desencadenan el uso de diferentes tamaños de MC, no hay evidencia de que la MC de mayor tamaño o anchura o incluso un mayor número de MC cree mayores grados de EM. Un estudio ha reportado gradientes transvalvulares más altos en pacientes tratados con una combinación de MC NTR y XTR, un hallazgo que probablemente se explica por anatomías más pequeñas como en pacientes que recibieron >1 MC XTR ⁸². Dada la evidencia de un peor resultado con la EM inducida por clips, se deben evitar gradientes altos y el MC no debe desplegarse a menos que se puedan lograr gradientes aceptables ⁸⁴.

3. EMBOLIZACIÓN CON CLIP

La embolización con clip después del desprendimiento completo de ambos folíolos es una gran rareza. Solo dos estudios, el TCVT y el TVT, describen la embolización en clip en el 0,7% y el 0,1% ⁵⁹⁻⁶⁰. En los raros informes de casos, un clip se embolizó en la arteria axilar derecha sin ningún síntoma y no requirió tratamiento adicional ⁸⁵. Otro clip se localizó en

la arteria renal y otro clip, desprendido debido a endocarditis, se atascó en el ápice del ventrículo izquierdo sin posibilidad de extirpación quirúrgica ⁸⁶.

LESIÓN DE LA VALVA/ROTURA DE LA CUERDA

La pretensión de las valvas puede dañar el tejido de las valvas, especialmente en las valvas adelgazadas o en las válvulas con esclerosis anular, lo que reduce la flexibilidad del anillo y la base de las valvas. La literatura describe una incidencia de lesión de las valvas del 0-2% ⁵²⁻⁶². La lesión valvular se encuentra con frecuencia en pacientes con IM persistente después de TEER: en el 29% de los IM primarios persistentes, una valva se rompió y, en el 18% de los pacientes con IM secundaria, tuvo un nuevo prolapso o agitación, ya sea por ruptura espontánea de cuerdas o daño iatrogénico ⁸⁷.

Los mecanismos de lesión son la perforación de las valvas (Fig. 3) por el extremo del brazo del clip o la lágrima del folleto paralela al brazo del clip. Para evitar daños en los folíolos, se debe evitar una tensión excesiva en el folíolo. En MC XT de alcance extendido, donde la palanca más larga del brazo del clip es más propensa a causar lesiones en las valvas, una medida importante de precaución es un ligero avance del clip en dirección ventricular durante el cierre del clip ⁶². El tratamiento del daño de las valvas es difícil, ya que los intentos adicionales de agarre pueden agravar el problema. Una maniobra de rescate efectiva puede ser agarrar la valva lesionada más en la base, ya sea con una posición diferente del dispositivo o con un dispositivo con brazos de clip más largos. Otro mecanismo de lesión valvular es el atrapamiento de la MC en valvas o estructuras subvalvulares con potencial rotura de cuerdas. Además, las nuevas opciones de agarre de cierre secuencial y movimientos consecutivos con rotación pueden beneficiar potencialmente la eficacia, pero podrían dañar la integridad de la estructura de la valva, especialmente en el anillo grande.

EFICACIA Y SEGURIDAD

Existen numerosos registros internacionales que han demostrado elevadas tasas de éxito del procedimiento con el sistema MitraClip; posterior al procedimiento hay reducción significativa de la IM acompañada de una mejoría de la clase funcional y con baja tasa de complicaciones gracias a la mejoría de del diseño, de materiales y por supuesto la técnica por las experiencias adquiridas de los cardiólogos intervencionista al procedimiento ⁸⁸. El estudio EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) fue el primer estudio que comprobó la tasa de éxito con un pequeño número de pacientes. Si recordamos que solo el 21% presentaba IM funcional, el procedimiento se realizó con una tasa de éxito del 74% y solo un 9% de efectos adversos, siendo el requerimiento transfusional el más

frecuente. A los 12 meses, se observan que, el 66% presentó IM leve y el 92% según la New York Heart Association (NYHA se encontraba en CF I/II) ⁵⁰. Años más tarde se desarrolló un estudio aleatorizado de mayor magnitud, el EVEREST II, que comparó a la reparación percutánea con MitraClip con cirugía (ya sea reemplazo o reparación) en pacientes con IM severa sintomática con un seguimiento a 12 meses. A pesar de que la reparación percutánea resultó ser menos efectivo en reducir la Insuficiencia mitral y con mayores tasas de reintervención; el punto final de seguridad a los 30 días compuesto por eventos adversos mayores resultó ampliamente favorable al tratamiento endovascular (15% vs. 48%; p12) , el seguimiento a un año evaluó 351 pacientes en quienes la tasa de éxito de implante de MitraClip fue del 95,7%, con efectividad (definida como IM residual moderada o menor) del 85,3% al egreso, y del 83,6% en el seguimiento a un año. La complicación más frecuente fue el requerimiento de transfusión de dos o más hemoderivados (13,4%) ⁸⁹.

En el registro ACCESS-EU (Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe), un estudio observacional, Pospectivo multicéntrico, que incluyó 567 pacientes principalmente ancianos, de alto riesgo quirúrgico (EuroSCORE promedio $23,0 \pm 18,3$) y con IM funcional predominante. El procedimiento con MC resultó ser seguro y eficaz, fue implantado con éxito en el 99,6% de los pacientes, con bajas tasas de eventos adversos. La mortalidad fue del 3,4% a 30 días y 17,3% a 12 meses de seguimiento. Clínicamente, el 71,4% de los pacientes estaba en clase funcional I o II de NYHA acompañado de una disminución significativa en la tasa de rehospitalización al año ¹⁰.

Otro Resultados positivos también se evidenciaron en uno de los registros de mayor magnitud, el registro alemán TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) que reclutó un total de 1,064 pacientes, 71% con IM funcional, con alto riesgo quirúrgico (STS 11%). El procedimiento fue un éxito en 94% de la totalidad de los pacientes, de los cuales sólo el 6% presentó IM severa posterior a la intervención. Se asoció a una mejoría de la clase funcional, 64% pacientes en CF I o II después de la intervención. La mortalidad hospitalaria fue baja (2.5%), sin embargo, la mortalidad al año posterior al alta fue del 12,5%. Esto podría ser explicado por la avanzada enfermedad y las comorbilidades asociadas de algunos de los pacientes tratados ⁹⁰.

En 2018, se publicó en Argentina el único registro nacional de pacientes tratados con Mitra Clip, fue un estudio modesto con una cantidad de 12 pacientes. Los pacientes tuvieron IM funcional severa sintomática con alto riesgo quirúrgico (STS 16%). Se consideró “éxito del implante” con IM residual leve o moderada al finalizar el procedimiento, y “éxito del procedimiento a 30 días”. Ausencia de eventos adversos

mayores (MACE). Se obtuvo un éxito del implante y del procedimiento en todos los pacientes. En el seguimiento a 30 días, ningún paciente presentó eventos mayores o reinternación por IC. Todos los pacientes posteriormente a la intervención se encontraban en CF I-II y con IM leve en 11 de los 12 pacientes, asociado a una mejoría en la calidad de vida en todos los casos. La estadía hospitalaria media fue de $1,9 \pm 0,8$ días (rango: 1-3 días). En el seguimiento, que se extendió por un tiempo medio de $8,8 \pm 6,7$ meses (rango: 1-30 meses) 2 pacientes fallecieron: 1 de neumonía a los 14 meses y otro a los 30 meses por Insuficiencia Cardíaca refractaria luego de un reemplazo valvular aórtico por cateterismo (TAVI), manteniendo IM leve ⁹¹. Los distintos registros concluyen que la colocación del mitraclip es un procedimiento de bajo riesgo, seguro, con un tiempo de internación corto, con baja tasa de complicaciones y que permite una significativa reducción en la IM asociada a un incremento en la capacidad funcional y en la calidad de vida.

DISCUSION

La Insuficiencia Mitral funcional es una valvulopatía con prevalencia en ascenso en la población adulta debido al aumento en la expectativa de vida. La IM representa más del 30% del total de las valvulopatías de válvula nativa ⁹⁶. En la actualidad, la cirugía de reparación valvular sigue siendo el tratamiento de elección y más aún cuando se trata de IM de etiología no isquémica ⁹⁷. Los procedimientos de reconstrucción que se aplican sobre la válvula son varios y demandan al operador muchos años de experiencia práctica y un profundo conocimiento de la anatomía del complejo valvular mitral para lograr los objetivos deseados. Aunque no se encuentra universalmente aceptado e independiente a la presencia o no de síntomas, las guías actuales recomiendan la intervención temprana sobre la válvula mitral en caso de IM severa por asociarse a una menor tasa de complicaciones periprocedimiento y a mayor sobrevida ⁹⁸. La edad y las comorbilidades de los pacientes portadores de IM severa constituyen una verdadera limitante a la hora de indicar el tratamiento. Sin otra razón que lo justifique, la sola mejoría sintomática lograda con el tratamiento médico no avala, por sí sola, la decisión de no intervenir quirúrgicamente a los pacientes ⁹⁹. Cabe recordar que la tasa de supervivencia de los pacientes que fueron sometidos a cirugía es mayor que la de aquellos que solo recibieron tratamiento médico. A pesar de los beneficios de la intervención quirúrgica, esta se acompaña de un mayor riesgo de complicaciones y de una estadía hospitalaria posprocedimiento mayor ¹⁰⁰. La técnica percutánea abre una nueva era en la terapéutica de la IM. Una posibilidad de tratamiento destinado inicialmente a la población con indicación de cirugía valvular, pero con alto riesgo quirúrgico. En el primer estudio EVEREST se demostró la seguridad y factibilidad del procedimiento, con una incidencia muy baja de complicaciones y reducción precoz del grado de regurgitación valvular. Los pacientes enrolados presentaron mayor proporción de IM severa y un promedio de edad doce años mayor que lo reportado por varias series de pacientes que eran destinados a reparación quirúrgica de la válvula ⁵⁻⁷. Luego, en el estudio realizado en Italia por Maisano y cols., se comprobó la factibilidad, la seguridad y los buenos resultados iniciales de la reparación percutánea con el sistema MitraClip. En esta oportunidad, los pacientes se presentaron con un perfil de mayor riesgo para la cirugía. El tiempo medio de colocación del dispositivo resultó ser una hora menor del reportado por el primer ensayo EVEREST. Esta diferencia se relaciona con la mayor curva de aprendizaje luego de las primeras experiencias con el clip y con la alta tasa de pacientes portadores de IM funcional donde la anatomía de las valvas se encuentra preservada; esta situación favorece la aplicación de la

técnica y mejora los resultados a corto y mediano plazo¹⁰⁰. Sin embargo, en el mismo año, un estudio sobre una cohorte europea demostró la aplicabilidad del dispositivo en pacientes portadores de IM con anatomía valvular desfavorable. En el estudio EVEREST II, publicado en abril de 2012, se comparó la seguridad y efectividad del método comparado con la reparación quirúrgica de la válvula. Si bien la técnica percutánea no demostró ser superior en términos de efectividad, se asoció a una incidencia significativamente menor de eventos adversos mayores. No obstante, un beneficio adicional en términos de efectividad fue observado en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años portadores de IM funcional⁹⁻⁸⁰. La posibilidad de poder contar con un procedimiento no invasivo con factibilidad y seguridad demostradas para el tratamiento de la IM es una opción muy atractiva, en particular para aquellos pacientes con indicación de cirugía sobre la válvula pero con riesgo quirúrgico aumentado por edad y demás comorbilidades. A la hora de tener que optar por un tratamiento, la mejor estrategia está dada por la participación de un equipo multidisciplinario. De esta manera, la terapéutica más apropiada se decidirá por consenso y en base a los datos clínicos, las imágenes, el grado de severidad de la IM, la expectativa de vida, el riesgo inherente a cada procedimiento y las preferencias propias de cada paciente. El diseño y el desarrollo de este dispositivo tiene como objetivo principal permitir a los médicos realizar la reparación quirúrgica de la válvula como una alternativa a la toracotomía convencional con parada cardíaca y circulación extracorpórea¹⁰⁰. Una mayor curva de aprendizaje en la colocación del dispositivo es necesaria para mejorar los resultados de la técnica, así como un plazo mayor en términos de seguimiento para interpretar mejor el lugar que ocupará, en el futuro, el intervencionismo percutáneo en el escenario del tratamiento de la IM crónica. Otras técnicas de reparación percutánea se encuentran actualmente en desarrollo. De todas ellas, la anuloplastia a través del seno venoso es la más estudiada. Tal vez, en el futuro, sea posible combinar estas diferentes técnicas para lograr una reparación valvular con mejores resultados y más sostenidos en el tiempo.⁴³ Dentro de las técnicas que acompañan a la colocación del dispositivo y al seguimiento de los resultados se destaca el rol de la ecocardiografía transesofágica con reconstrucción en tres dimensiones. La valoración ecocardiográfica de la anatomía de la válvula y la determinación del mecanismo de la insuficiencia dada por esta técnica son mandatorias para identificar a los pacientes que se beneficiarían con la intervención percutánea. Esta nueva técnica de imágenes asegura la puesta en práctica de la técnica con la correcta colocación del clip y permite una valoración adecuada de sus resultados¹⁰¹.

CONCLUSION

A la luz de las evidencias y por los buenos resultados a largo plazo, la cirugía convencional de reparación valvular mitral continúa siendo el tratamiento definitivo de elección para los pacientes portadores de IM severa. El éxito del procedimiento percutáneo borde a borde con clip dependerá claramente de la correcta selección de los pacientes, del grado de reducción inicial de la IM y de la duración temporal de los resultados. Se trata de un procedimiento seguro y factible que demostró resultados tempranos favorables y un posible beneficio adicional, en términos de eficacia, sobre el grupo de pacientes mayores de 70 años portadores de IM del tipo funcional. Sin embargo, la técnica no descarta el éxito potencial en pacientes con un mayor número de comorbilidades y válvulas anatómicamente desfavorables. Teniendo en cuenta los objetivos del tratamiento, es, además, una opción válida para pacientes portadores de IM severa con gran repercusión sobre su calidad de vida y alto riesgo quirúrgico o cuando la valvulopatía significa un limitante a la hora de tener que afrontar procedimientos por afecciones extracardíacas. Para lograr definir los criterios clínicos de inclusión de los pacientes que se beneficiarán con ésta técnica y para poder evaluar su eficacia y durabilidad, es necesario contar con estudios de mayores dimensiones con períodos de seguimiento más prolongados. Recuérdese que para poder hacer lo mejor por nuestro paciente debemos siempre aplicar un método reconocido, que se ajuste a sus necesidades, que sea aceptado y que logre prolongar y/o mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. De Backer O, Piazza N, Banai S, Lutter G, Maisano F, Herrmannet H, et al. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement An Overview of Devices in Preclinical and Early Clinical Evaluation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):400-9.
2. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;91(5):538-43.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the euro heart survey on Valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2003; 24:1231–43
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38:2739–91.
5. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Ruiz C, Carabello B, Skubas N, et al. 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 Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23): e521-643.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
7. Lax J, Stutzbach P, Beck M, Perea F, Cianciulli T, Grancelli H, et al. Consenso de valvulopatías. *Rev Argent Cardiol.* 2015;83(2):37
8. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, et al. Prevalencia y resultados de pacientes no operados con insuficiencia mitral sintomática grave e insuficiencia cardíaca: análisis exhaustivo para determinar el papel potencial de MitraClip para esta necesidad no cubierta. *J Am Coll Cardiol.* 63(2):185–6.

9. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Comparación aleatorizada de la reparación percutánea y la cirugía de la insuficiencia mitral: resultados a 5 años de EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(25):2844–54.
10. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Intervenciones percutáneas de la válvula mitral en el mundo real: resultados tempranos y de 1 año del estudio ACCESS-EU, un estudio prospectivo, multicéntrico y no aleatorizado posterior a la aprobación de la terapia MitraClip en Europa. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12):1052–61.
11. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Reparación percutánea de la válvula mitral para la insuficiencia mitral en pacientes de alto riesgo: resultados del estudio EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(2):172–81.
12. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, et al. Resultados a un año y predictores de mortalidad tras el tratamiento con MitraClip en la práctica clínica contemporánea: resultados del registro alemán de intervenciones transcáteter de la válvula mitral. *Eur Heart J*. 37(8):703–12.
13. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Reparación percutánea de borde a borde de la válvula mitral: seguimiento de 2 años en el primer caso humano. *Catéter Cardiovasc Interv*. 2006; 67(2):323–5.
14. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. La técnica del doble orificio en la reparación de la válvula mitral: una solución sencilla para problemas complejos. *J Cirugía cardiovasca torácica* 2001; 122(4):674–81.
15. Naqvi TZ, Buchbinder M, Zarbatany D, Logan J, Molloy M, Balke G, et al. Reparación percutánea de la válvula mitral a corazón pulsante mediante un dispositivo de sutura endovascular transcáteter en un modelo animal. *Catéter Cardiovasc Interv*. 2007; 69(4):525–31.
16. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 Guía ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca valvular. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(4): e25–e197 Directrices actuales de la ACC/AHA que mejoraron la reparación de la válvula mitral transcáteter en la IM primaria y secundaria.
17. Elbadawi A, Elgendy IY, Mohamed AH, Almahmoud MF, Omer M, Abuzaid A, et al. Tendencias temporales y resultados de la reparación transcáteter de la válvula mitral y del intervencionismo quirúrgico de la válvula mitral. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020; 21(12):1560–6.

18. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Reparación percutánea o cirugía para la regurgitación mitral. *N Engl J Med*. 2011; 364(15):1395–406.
19. Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, et al. Riesgo y resultados de complicaciones durante y después del implante de MitraClip: experiencia en 828 pacientes del registro alemán de intervenciones transcatóter de la válvula mitral (TRAMI). *Catéter Cardiovasc Interv*. 2015; 86(4):728–35.
20. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19:503–7
21. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368:1005–11.
22. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Card*
23. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43:561–632.
24. D’Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011; 97:91–3.
25. D’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016; 37:3515–22.
26. Virmani R, Atkinson JB, Forman MB. The pathology of mitral valve prolapse. *Herz*. agosto de 1988;13(4):215-26.
27. Geirsson A, Singh M, Ali R, Abbas H, Li W, Sanchez JA, et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 11 de septiembre de 2012;126(11 Suppl 1) S189-197.

28. Hulin A, Deroanne CF, Lambert CA, Dumont B, Castronovo V, Defraigne J-O, et al. Metallothionein-dependent up-regulation of TGF- β 2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve. *Cardiovasc Res*. 1 de marzo de 2012;93(3):480-9.
29. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, et al. TGF- β 2-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. diciembre de 2004;114(11):1586-92.
30. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 27 de mayo de 2014;129(21):2158-70.
23. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 14 de 2018;392(10142):161-74.
31. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*. 10 de febrero de 2009;119(5):742-53.
32. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S null, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis*. 1 de febrero de 2001;183(3):507-11.
33. Guilherme L, Cury P, Demarchi LMF, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. noviembre de 2004;165(5):1583-91.
34. Sharma N, Toor D. Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine*. 2017; 90:169-76.
35. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 10 de septiembre de 1998;339(11):719-24.
36. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 4 de enero de 2007;356(1):29-38.
37. Droogmans S, Cosyns B, D'haenen H, Creten E, Weytjens C, Franken PR, et al. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1 de noviembre de 2007;100(9):1442-5.

38. Allín J, Angelino A, Avellana P, Levin R, Nojek C, Thierer J y cols. Recuperación Cardiovascular: publicación científica del CONAREC. 1ªed. Buenos Aires: Publicaciones Latinoamericanas SRL; 2010:20-22.
39. Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana, descriptiva, topográfica y funcional, 9ª edición, 1988; tomo 2:142-144.
40. Bertolasi C, Barrero C, Gimeno G, Liniado G, Mauro V: Cardiología 2000, 1998, Ed. Panamericana, Tomo 2: 1552-1615.
41. Falú E. Evaluación y manejo de la insuficiencia mitral. Revista del CONAREC 2003,71:154-157.
42. Borer JS, Hochreiter C, Rosen S. Right ventricular function in severe non-ischaemic mitral insufficiency. European Heart Journal 1991;12
43. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M De, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Kardiologia Pol 2018;76(1):1-62
44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [published correction appears in JACC 2016 Sep 27;68(13):1495]. JACC. 2016;68(13):1476-1488
45. Catherine M, Otto MD: Evaluation and Management of Chronic Mitral Regurgitation. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 741-446.
46. Verma S, Mesana T. Mitral Valve Repair for Mitral Valve Prolapse. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 2261-2269.
47. Shuhaiber J, Anderson R. Meta-analysis of Clinical Outcomes Following Surgical Mitral Valve Repair or Replacement. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007; 31: 267-275.
48. Beigel R, Wunderlich N, Kar S, Siegel R. The Evolution of Percutaneous Mitral Valve Repair Therapy. Lessons Learned and Implications for Patient Selection. Am Coll Cardiol. 2014;64(24):2688-700.

49. Maisano F, Schreuder JJ, Oppizzi M, Fiorani B, Fino C, Alfieri O. The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(3):201-5.
50. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94
51. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(2):323-5.
52. Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip G4 system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(20):2402-14 First study which presented promising results with the MC generation G4.
53. Praz F, Winkel MG, Fam NP. A new age for transcatheter mitral valve repair: the complexity of choice. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(20):2415-7.
54. Yeo KK, Wong N. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *Korean Circ J*. 2020;50(11):961-73.
55. King Saud University. The Current Status of Percutaneous Mitral Valve Repair, Editorial. *Journal of the Saudi Heart Association*, 2010; 22: 111-114.
56. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, et al. Principios de diseño de ensayos clínicos y definiciones de criterios de valoración para la reparación y sustitución de la válvula mitral transcatóter: parte 2: Definiciones de criterio de valoración: un documento de consenso del Consorcio de Investigación Académica de la Válvula Mitral. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(3):308-21.
57. Gheorghe L, Ielasi A, Rensing B, Eefting FD, Timmers L, Latib A, et al. Complications following percutaneous mitral valve repair. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6:146 Previous review presenting MC complications
58. von Bardeleben RS, Hobohm L, Kreidel F, Ostad MA, Schulz E, Konstantinides S, et al. Incidencia y resultados de seguridad intrahospitalarios de pacientes sometidos a reparación percutánea de la válvula mitral de borde a borde con MitraClip: muestra de

pacientes nacionales alemanes de cinco años que incluye 13.575 implantes. *EuroIntervención*. 14(17):1725–32 Registro alemán retrospectiv con enorme cohorte.

59. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR Jr, Stebbins A, et al. Resultados de la reparación transcatóter de la válvula mitral en los Estados Unidos: un informe del registro STS/ACC TVT. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(19):2315–27 Registro americano retrospectiv con cohorte hughe.

60. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, et al. Reparación percutánea de borde a borde de la válvula mitral: resultados intrahospitalarios y seguimiento a 1 año de 628 pacientes del Registro Centinela Europeo Piloto 2011-2012. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(9):875–84.

61. Geyer M, Keller K, Born S, Bachmann K, Tamm AR, Ruf TF, et al. Predictors of short- and long-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(3): E390–e401 Retrospectiv German registry with hughe cohort.]

62. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, et al. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(14):1356–65 First study which presented results of the MC NTR/XTR.

63. Steppich B, Stegmüller F, Rumpf PM, Pache J, Sonne C, Lesevic H, et al. Vascular complications after percutaneous mitral valve repair and venous access closure using suture or closure device. *J Interv Cardiol*. 2018;31(2):223–9.

64. Geis NA, Pleger ST, Chorianopoulos E, Müller OJ, Katus HA, Bekerredjian R. Feasibility and clinical benefit of a suture-mediated closure device for femoral vein access after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *EuroIntervention*. 2015;10(11):1346–53.

65. Schueler R, Öztürk C, Wedekind JA, Werner N, Stöckigt F, Mellert F, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):450–9.

66. Toyama K, Rader F, Kar S, Kubo S, Shiota T, Nishioka T, et al. Iatrogenic atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Am J Cardiol*. 2018;121(4):475–9.

67. Ikenaga H, Hayashi A, Nagaura T, Yamaguchi S, Yoshida J, Rader F, et al. Left atrial pressure is associated with iatrogenic atrial septal defect after mitral valve clip. *Heart*. 2019;105(11):864–72.
68. Smith T, McGinty P, Bommer W, Low RI, Lim S, Fail P, et al. Prevalence and echocardiographic features of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve repair with the MitraClip system. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(4):678–85.
69. Blazek S, Unterhuber M, Rommel KP, von Roeder M, Kresoja KP, Kister T, et al. Biventricular physiology of iatrogenic atrial septal defects following transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(1):54–66.
70. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfuß G, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2539–50.
71. Paukovitsch M, Schepperle N, Pott A, Buckert D, Moritz Schneider L, Keßler M, et al. Impact of bleeding complications after transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021; 32:100707.
72. Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J, Junquera Vega L, Beaudoin J, O'Connor K, Turgeon PY, et al. Transesophageal echocardiography complications associated with interventional cardiology procedures. *Am Heart J*. 2020; 221:19–28.
73. Körber MI, Silwedel J, Friedrichs K, Mauri V, Huntgeburth M, Pfister R, et al. Bleeding complications after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):94–9.
74. Nusca A, Bressi E, Colaïori I, Miglionico M, Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in valvular and structural heart disease interventions. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):678–93.
75. Barros da Silva P, Sousa JP, Oliveiros B, Donato H, Costa M, Gonçalves L, et al. Stroke after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2020;15(16):1401–8 Meta-analysis of stroke rates after MC.
76. Pręgowski J, Kłapyta A, Chmielak Z, Skowroński J, Szymański P, Mintz GS, et al. Incidence, clinical correlates, timing, and consequences of acute thrombus formation in patients undergoing the MitraClip procedure. *Kardiologia Polska*. 2020;78(1):45–50.

77. Wolff G, Kelm M, Westenfeld R, Horn P. Low-dose thrombolysis for the management of left atrial thrombus formation during percutaneous mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(2): e9–e10.
78. Huntgeburth M, Müller-Ehmsen J, Brase C, Baldus S, Rudolph V. Thrombus formation at the MitraClip system during percutaneous mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(9): e111–2.
79. Leow K, Isreb C, Brown M. MitraClip-related infective endocarditis in a frail, elderly patient: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(5):1–4.
80. EVEREST II Pivotal Study High Risk Registry (HRR) [Internet]. clinicaltrials.gov. 2017 [cited February 2, 2021]. Available
81. Biaggi P, Felix C, Gruner C, Herzog BA, Hohlfeld S, Gaemperli O, et al. Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: comparison of different echocardiographic methods. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1032–40.
82. Boerlage-van Dijk K, van Riel AC, de Bruin-Bon RH, Wiegerinck EM, Koch KT, Vis MM, et al. Mitral inflow patterns after MitraClip implantation at rest and during exercise. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(1):24–31. e1.
83. Oguz D, Padang R, Nina R, Pislaru SV, Nkomo VT, Mankad SV, et al. Risk of increased mean diastolic gradient after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: a quantitative 3D TEE analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021; 34:595–603.e2.
84. Neuss M, Schau T, Isotani A, Pilz M, Schöpp M, Butter C. Elevated mitral valve pressure gradient after MitraClip implantation deteriorates long-term outcome in patients with severe mitral regurgitation and severe heart failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):931–9.
85. Bilge M, Alsancak Y, Ali S, Duran M, Biçer H. An extremely rare but possible complication of MitraClip: embolization of clip during follow-up. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(8):636–8.
86. Nagai M, Kurokawa S, Ozaki M, Nomura M. Attachment of a migrated MitraClip to the left ventricular apex: a novel case report. *Echocardiography.* 2020;37(1):139–41.

87. Ikenaga H, Hayashi A, Nagaura T, Yamaguchi S, Yoshida J, Rader F, et al. Left atrial pressure is associated with iatrogenic atrial septal defect after mitral valve clip. *Heart*. 2019;105(11):864–72.
- 88- Mendirichaga R, Singh V, Blumer V, Rivera M, Rodriguez AP, Cohen MG, et al. Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip for Symptomatic Functional Mitral Valve Regurgitation. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):708-715.
- 89- Lim S, Kar S, Fail P, Whisenant B, Gray W, Bajwa T, et al. Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart*. 2019;105(21):1622-1628.
- 90- Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1050-1055.
- 91- Fava C, Salmo F, Lev G, Caponi G, Guevara E, Gómez C, et al. Reparación Valvular Mitral por Cateterismo: Experiencia Inicial con MitraClip. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87(3):217-224.
- 92- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010 May;11(4):307-32. Oliveira DB, Dawkins KD, Kay PH, Paneth M. Chordal rupture. II: comparison between repair and replacement. *Br Heart J*. octubre de 1983;50(4):318-24.
- 93- Nishimura R, Otto C, Bonow RO. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:252---89.
- 94- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2297–2306, doi: 10.1056/nejmoa1805374, indexed in Pubmed: 30145927.
- 95- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-231.
- 96- Enriquez-Sarrano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373:1382-94.

- 97- Shuhaiber J, Anderson R. Meta-analysis of Clinical Outcomes Following Surgical Mitral Valve Repair or Replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31: 267-275.
- 98- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: e1-148.
- 99- Masson JB, Webb J. Percutaneous treatment of mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:140-146.
- 100- Tamburino C, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010; 31:1382-1389.
- 101- Zamorano J, Badano L, Bruce C, et al. EAE/ASE Recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24:937-956
- 102-. Data as of May31, 2016. Source: Data on file at Abbott Vascular on file