

Puesta al día: Innovación en cardiología (VI)

# Avances en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral

Luis Nombela-Franco, Marina Urena, Henrique Barbosa Ribeiro y Josep Rodés-Cabau\*

Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá

Historia del artículo:

On-line el 4 de junio de 2013

Palabras clave:

Tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral  
Reparación mitral por catéter  
Reemplazo mitral percutáneo  
Insuficiencia mitral

## RESUMEN

Las técnicas percutáneas para el tratamiento de la insuficiencia mitral han generado gran interés en los últimos años. La anuloplastia mitral percutánea se puede realizar por vía indirecta a través de dispositivos implantados en el seno coronario o por vía directa a través de un acceso retrógrado. Sin embargo, los resultados de la anuloplastia percutánea son todavía escasos, dispares y asociados a una alta tasa de complicaciones con algunos dispositivos. La técnica más utilizada de reparación percutánea mitral consiste en la plicatura de los velos mitrales mediante la implantación de uno o varios clips percutáneos (MitraClip) imitando la técnica quirúrgica de Alfieri. Este dispositivo, que actualmente acumula la mayor experiencia clínica, se asocia a una mejoría de la insuficiencia mitral en un alto porcentaje de pacientes bien seleccionados. Sin embargo, su eficacia se ha demostrado inferior a la de la reparación quirúrgica en el que hasta el momento es el único estudio aleatorizado (EVEREST), y se está a la espera de los resultados de nuevos estudios aleatorizados que clarifiquen qué tipo de pacientes pueden obtener mayor beneficio con esta técnica. Otros dispositivos de remodelado de ventrículo izquierdo, implantación de cuerdas tendinosas o ablación de valvas se encuentran en fase de desarrollo preclínico o primeras experiencias en humanos. Finalmente, el desarrollo de prótesis biológicas para reemplazo mitral percutáneo está en una fase incipiente, hay múltiples experiencias prometedoras en fase preclínica y las primeras experiencias en humanos proliferarán muy probablemente en un futuro próximo. Los estudios aleatorizados, sin embargo, deberán establecer el verdadero papel de esta técnica en el tratamiento de la valvulopatía mitral.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Advances in Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation

### ABSTRACT

Percutaneous techniques for the treatment of mitral regurgitation have aroused much interest in recent years. Percutaneous mitral annuloplasty can be performed indirectly by using devices implanted in the coronary sinus or directly by using a retrograde approach. However, as yet, the results of these techniques are scarce and some devices have a high complications rate. The most frequent percutaneous mitral valve repair technique consists of mitral leaflet plication by implanting 1 or more percutaneous clips (MitraClip) in an imitation of the Alfieri surgical technique. Clinical experience with this device is broader than that with any other. The MitraClip device is associated with improved mitral regurgitation in a high percentage of carefully-selected patients. However, the single randomized study performed to date (EVEREST) showed its efficacy to be less than that of surgical repair and we await the results of new randomized studies that should clarify which patient-type can benefit most from this technique. Other left ventricular remodeling devices, tendinous cord implantation, and leaflet ablation are currently undergoing preclinical development or first-in-human experimentation. Finally, the development of biological prostheses for percutaneous mitral valve replacement is at an early stage. Many promising experiments at the preclinical phase and initial experiments in humans will very probably multiply in the near future. However, the true role of this technique in treating mitral valve disease will have to be evaluated in appropriately designed randomized controlled studies.

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

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Percutaneous treatment of mitral regurgitation  
Transcatheter mitral valve repair  
Percutaneous mitral valve repair  
Mitral regurgitation

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral (IM) es la enfermedad valvular más frecuente en Estados Unidos, y la segunda valvulopatía que requiere cirugía en Europa<sup>1</sup>. Su prevalencia aumenta con la edad y

afecta típicamente a pacientes de 65 o más años, con lo que se espera que su prevalencia aumente en los próximos años debido al progresivo envejecimiento de la población<sup>2</sup>. El aparato valvular mitral es una estructura anatómicamente compleja<sup>3</sup>, con varios componentes (velos mitrales, músculos papilares, cuerdas tendinosas y anillo) que, junto con el ventrículo izquierdo (VI) y la aurícula izquierda, influyen en la hemodinámica valvular. La alteración de cualquiera de estos elementos puede favorecer el desarrollo de una IM. Los mecanismos de la IM se pueden

\* Autor para correspondencia: Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 Chemin Ste-Foy, G1V 4G5 Quebec City, Quebec, Canadá.

Correo electrónico: [josep.rodés@criucpq.ulaval.ca](mailto:josep.rodés@criucpq.ulaval.ca) (J. Rodés-Cabau).

**Abreviaturas**

IM: insuficiencia mitral  
 SC: seno coronario  
 VI: ventrículo izquierdo  
 VM: válvula mitral

clasificar en dos grandes grupos en función de la enfermedad subyacente: orgánica o primaria cuando el origen de la IM está en una alteración intrínseca de la válvula mitral (VM), y funcional o secundaria, cuando la VM es estructuralmente normal y el origen de la IM es una disfunción del VI<sup>1</sup>. La cirugía es el tratamiento de elección en la IM crónica grave y sintomática o asintomática con disfunción ventricular, fibrilación auricular de reciente comienzo o hipertensión pulmonar<sup>4,5</sup>. De hecho, hasta un 33% de los pacientes (el 62% si se trata de una IM moderada-grave) han sufrido algún evento cardíaco a los 5 años a pesar del tratamiento médico<sup>6</sup>, y muy pocos pacientes con IM grave sobreviven a largo plazo sin intervención<sup>7</sup>. A pesar de la ausencia de estudios aleatorizados, la cirugía de reparación mitral, cuando es factible, es preferible a la cirugía de reemplazo valvular mitral, ya que se ha asociado a menores mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo, mejor preservación de la función ventricular y la posibilidad de evitar el tratamiento anticoagulante<sup>5</sup>. Sin embargo, hasta en un 49% de los pacientes con IM grave se contraindica un tratamiento quirúrgico debido a la edad, disfunción ventricular u otras comorbilidades<sup>8</sup>, y de los pacientes a los que se indica la cirugía, se realiza cirugía de reparación mitral sólo a un 34-53%<sup>9</sup>. Además, el beneficio de la cirugía en la IM funcional o isquémica, cuya prevalencia está en aumento, sigue en controversia<sup>5</sup>. En los últimos años se ha generado gran interés en el tratamiento percutáneo de la IM y se han desarrollado diversos dispositivos para la reparación percutánea de la VM y el reemplazo mitral (fig. 1). En este artículo se exponen las principales características de los dispositivos y procedimientos y los principales resultados clínicos asociados con los diferentes dispositivos destinados al tratamiento percutáneo de la valvulopatía mitral. Para ello se ha realizado una revisión de la literatura médica utilizando PubMed, EMBASE, Cochrane Library y fuentes de información por internet<sup>10-12</sup>, desde octubre de 2003 a diciembre de 2012, con los siguientes términos: «transcatheter/percutaneous mitral valve repair, transcatheter/percutaneous mitral valve replacement, transcatheter/percutaneous mitral annuloplasty, transcatheter/percutaneous and mitral regurgitation».

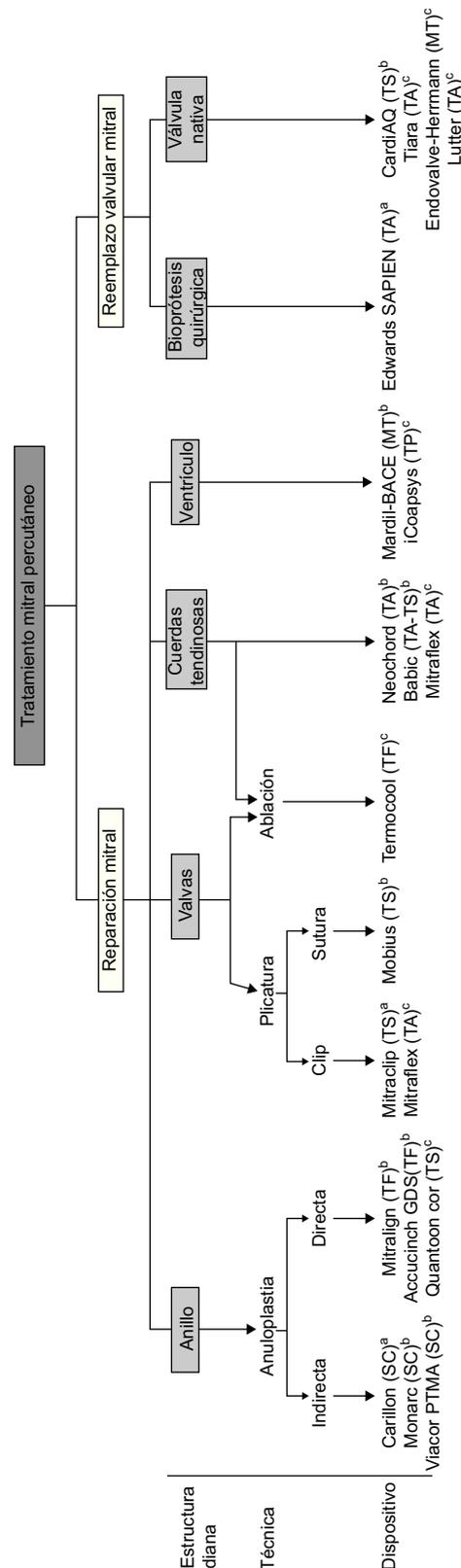
**TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE REPARACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL**

El tratamiento percutáneo de reparación de la VM se basa en los mismos principios que la cirugía mitral (resección parcial de los velos, plicatura de velos, anuloplastia, modificación papilar o reemplazo cordal y remodelado del VI), y existe una técnica percutánea equivalente a las técnicas quirúrgicas.

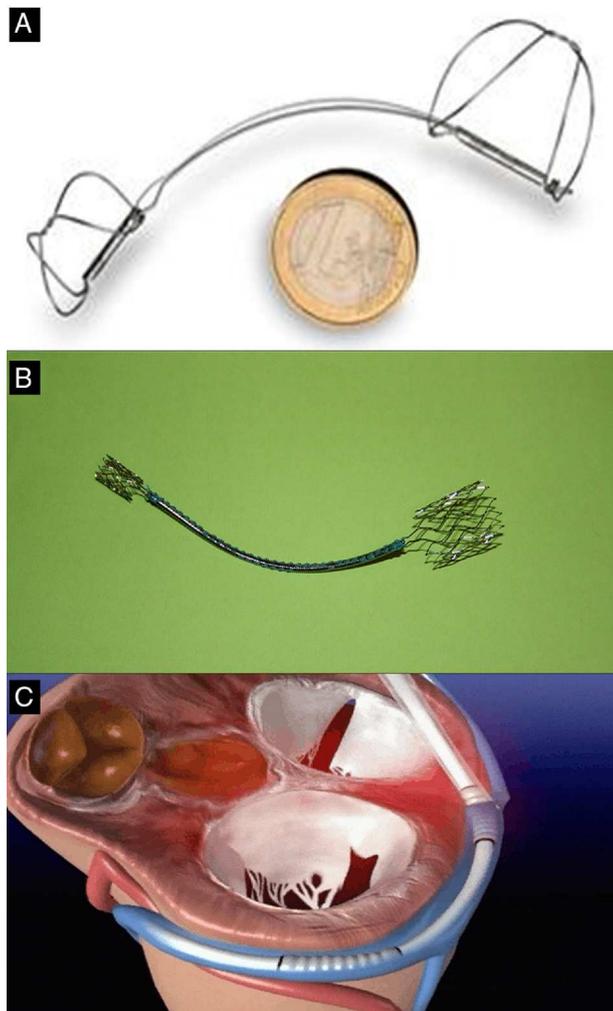
**Anuloplastia**

*Anuloplastia indirecta a través del seno coronario*

Esta técnica trata de imitar el efecto del anillo de anuloplastia quirúrgico implantando un dispositivo dentro del seno coronario (SC) que genera una tensión de acortamiento que se transmite por proximidad al anillo mitral. Los tres dispositivos que se han usado



**Figura 1.** Clasificación de las terapias percutáneas para el tratamiento de la insuficiencia mitral. MT: minitorcotomía; SC: seno coronario; TA: transapical; TF: transfemoral; TP: transpericárdico; TS: transeptal. <sup>a</sup>Dispositivos con aprobación de la Unión Europea para uso clínico. <sup>b</sup>Dispositivos con primeras experiencias en humanos. <sup>c</sup>Dispositivos en fase preclínica.



**Figura 2.** Dispositivos de anuloplastia percutánea indirecta. A: Carillon. B: Monarc. C: Viacor. Cortesía de los Dres. David Reuter (Seattle Children's Hospital, Seattle, Estados Unidos) (A), Jan Harnek (Skane University Hospital, Suecia) (B) y Stefan Sack (Academic General Hospital, Múnich, Alemania) (C).

en humanos son el sistema Carillon (Cardiac Dimension; Kirkland, Washington, Estados Unidos), Monarc, antiguamente Viking (Edwards Lifesciences; Irvine, California, Estados Unidos) y Viacor PTMA (Viacor; Wilmington, Massachusetts, Estados Unidos) (fig. 2). En la tabla 1 se resumen los principales resultados obtenidos con estos dispositivos.

**Tabla 1**  
Resultados con los dispositivos de anuloplastia indirecta

Estudio	Dispositivo	Pacientes	Edad (años)	Escala de riesgo	Etiología	Tasa de implantación (%)	Reducción aguda de IM $\geq 1$ (%)	Reducción del volumen regurgitante a los 6-12 meses (ml)	Reducción de la vena contracta a los 6-12 meses (mm)	Mortalidad a los 30 días	Mortalidad a 1 año
AMADEUS <sup>13</sup>	Carillon	48	64 (25-81)*	ND	100% IMF	62,5 <sup>a</sup>	ND	10,8 <sup>b</sup>	0,18	2,2	ND
TITAN <sup>14</sup>	Carillon	53	62 $\pm$ 13	ND	100% IMF	68	ND	14,3 <sup>b</sup>	0,23	1,9	22,6
Webb et al <sup>15</sup>	Viking	5	67 $\pm$ 10	ND	100% IMF	80	75 <sup>b</sup>	ND	ND	0	20
EVOLUTION I <sup>16</sup>	Monarc	72	70 $\pm$ 10	ND	100% IMF	82	93 <sup>b</sup>	8,8 <sup>b</sup>	ND	2,7	11,1
Sack et al <sup>17</sup>	Viacor PTMA	27	70 $\pm$ 9	ND	100% IMF	70,4	68 <sup>b</sup>	ND	ND	0 <sup>a</sup>	ND

IM: insuficiencia mitral; IMF: insuficiencia mitral funcional; ND: no disponible.

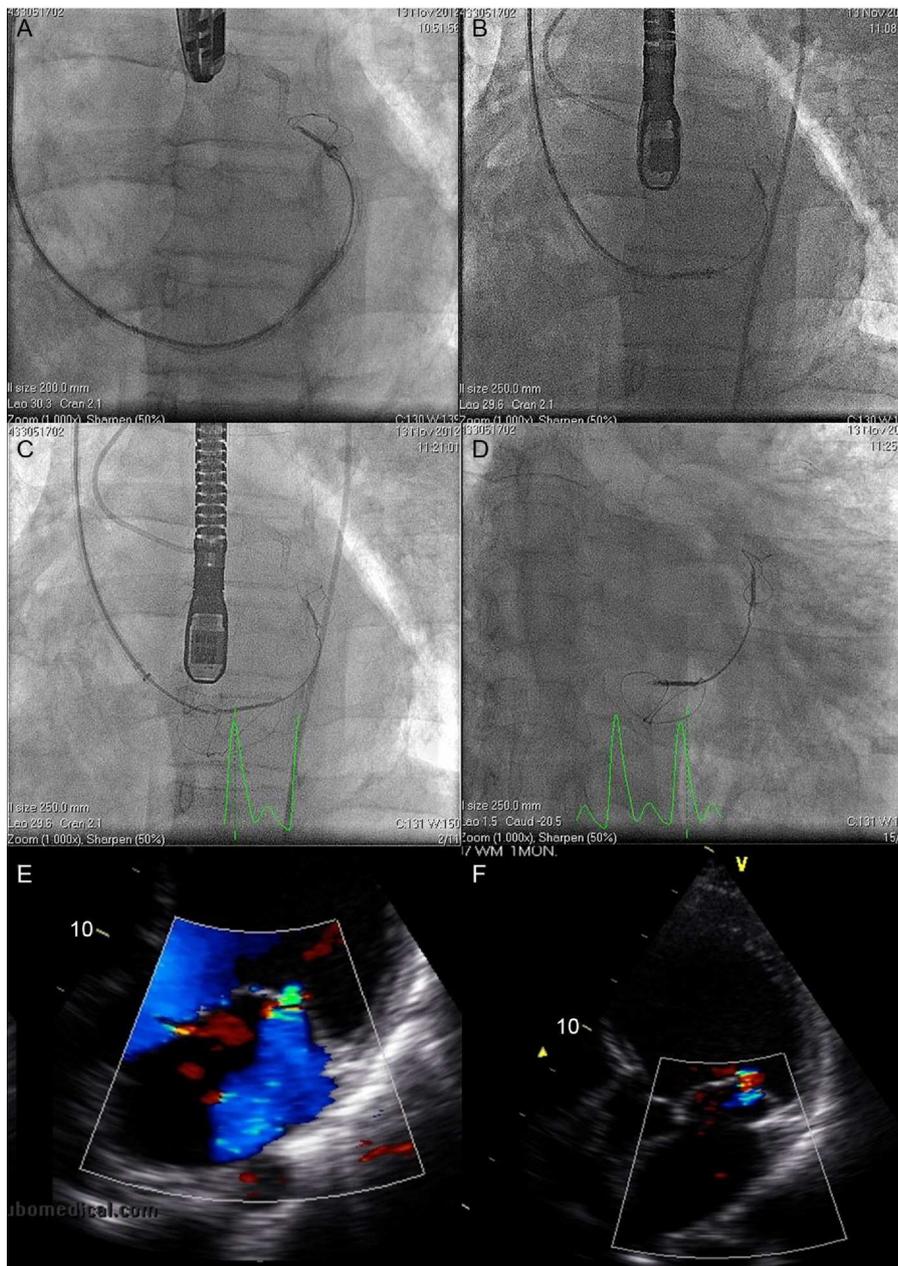
<sup>a</sup> Implantación transitoria en el 89,6% y tasa final de implantación del 62,5%.

<sup>b</sup> Pacientes con implantación del dispositivo.

\* Mediana (rango).

El sistema Carillon (fig. 2 A) es un sistema autoexpandible de anclajes distal y proximal conectados con un cable de nitinol. Estos se posicionan y se liberan en la vena cardiaca magna y el SC proximal, respectivamente, mediante la punción de la vena yugular y un catéter (9 Fr) especialmente diseñado para su posicionamiento. Una vez implantado el anclaje distal, se aplica tracción manual en el sistema de liberación del dispositivo para regular el grado de contracción del anillo (fig. 3). En el estudio AMADEUS se evaluó la factibilidad, la seguridad y la eficacia de este dispositivo en pacientes con IM funcional secundaria a miocardiopatía dilatada<sup>13</sup>. De los 48 pacientes incluidos en el estudio, 18 (37,5%) no recibieron el dispositivo por dificultades de acceso (n = 5), imposibilidad de liberar el dispositivo en una posición adecuada (n = 3), ausencia de reducción de la IM (n = 4) o deterioro coronario (n = 6). En los pacientes con implantación exitosa del dispositivo, se observó mejoría en las dimensiones ventriculares y la capacidad funcional a los 6 meses. La tasa de complicaciones periprocedimiento fue del 13% (mortalidad, 2,2%; infarto de miocardio, 6,5%; perforación/disección del SC, 6,5%). Recientemente se han publicado los resultados del estudio TITAN, en el que se implantó el dispositivo Carillon a 53 pacientes; tuvo que ser retirado una vez implantado a 17 (32%) de ellos por obstrucción coronaria (n = 8) o ausencia de reducción de la IM (n = 9)<sup>14</sup>. Se observó una reducción significativa del volumen regurgitante y las dimensiones del VI en los pacientes con implantación definitiva del dispositivo y mejoría clínica persistente a los 2 años de seguimiento. Durante el seguimiento se observaron fracturas del dispositivo en el 25% de los pacientes. Datos preliminares del estudio TITAN II<sup>18</sup>, actualmente en curso, destacan una tasa de implantación del dispositivo exitosa más alta (~80%) y una reducción de la incidencia de fracturas del dispositivo en comparación con el estudio previo (TITAN). Hasta el momento, el Carrillon es el único dispositivo de anuloplastia percutánea que ha recibido la aprobación de la Unión Europea, y el registro PRIME, que representa la experiencia inicial poscomercialización de este dispositivo, está actualmente en curso.

El dispositivo Monarc se implanta de modo similar en el SC mediante un catéter guía que permite su posicionamiento. Consta de tres secciones (fig. 2 B): anclajes autoexpandibles proximal y distal y un puente entre ambos a modo de muelle, con una parte de material reabsorbible, que se acorta a medida que este material desaparece en unos 1-2 meses. El anclaje distal se posiciona en la vena interventricular anterior y el proximal, en el ostium del SC, y abarca mayor longitud de la circunferencia del anillo mitral que otros sistemas de anuloplastia percutánea. El efecto agudo del dispositivo se valora durante el procedimiento, y se puede retirarlo si el resultado no es óptimo. Sin embargo, una vez liberado el dispositivo, el resultado se debe evaluar tras la reabsorción del



**Figura 3.** Secuencia fluoroscópica de implantación del dispositivo Carillon y resultado ecocardiográfico. A: implantación del anclaje distal. B: aplicación de tensión al sistema con cambio en el tamaño del anillo y la configuración del catéter. C: implantación del anclaje proximal para asegurar la tensión del sistema. D: dispositivo liberado. E: insuficiencia mitral antes del procedimiento. F: insuficiencia mitral tras el procedimiento. Cortesía del Dr. David Reuter (Seattle Children's Hospital, Seattle, Estados Unidos).

material del muelle, un proceso que tiene lugar en un lapso de varias semanas. No existe ningún método para predecir la respuesta subaguda del dispositivo. Experiencias iniciales con la primera versión del dispositivo (Viking) demostraron una reducción significativa (1-2 grados) de la IM, pero con un porcentaje alto (60%) de fracturas en la zona del puente<sup>15</sup>. En una versión más reciente del dispositivo llamada Monarc, se ha reforzado la zona del puente para evitar fracturas. El dispositivo Monarc se utilizó en pacientes con miocardiopatía dilatada (isquémica o idiopática) e IM  $\geq 2$  en el estudio EVOLUTION I<sup>16</sup>. La tasa de implantación del dispositivo exitosa fue del 82% (a 13 de 79 pacientes, no se les pudo implantar, principalmente por dificultades debidas a variaciones anatómicas del SC), y se observó una mejoría de al menos 1 grado de IM al año de seguimiento en el 50% de los pacientes. Un 30% (15 de 50) de los pacientes con

seguimiento angiográfico tuvieron como complicación una compresión coronaria (arteria circunfleja o rama diagonal de la descendente anterior en todos los casos), que se complicó con infarto clínico en 2 pacientes (4%). No se observaron fracturas en la zona del puente, pero un 8% de los pacientes sufrieron fractura en la zona del anclaje proximal al puente, asintomática en todos los casos. Tras suspenderse el estudio EVOLUTION II por la baja tasa de inclusión de pacientes, este dispositivo ha dejado de producirse.

El dispositivo Viacor PTMA emplea un mecanismo diferente, sin necesidad de englobar y contraer todo el anillo mitral. Mediante un sistema de liberación (7 Fr) de tres luces posicionado en el SC, se colocan simultáneamente hasta tres varillas de nitinol de longitud y rigidez variables en las zonas central y posterior del anillo mitral, con lo que se logra una disminución de la dimensión septolateral (fig. 2 C). Durante el procedimiento, se puede ir añadiendo varillas

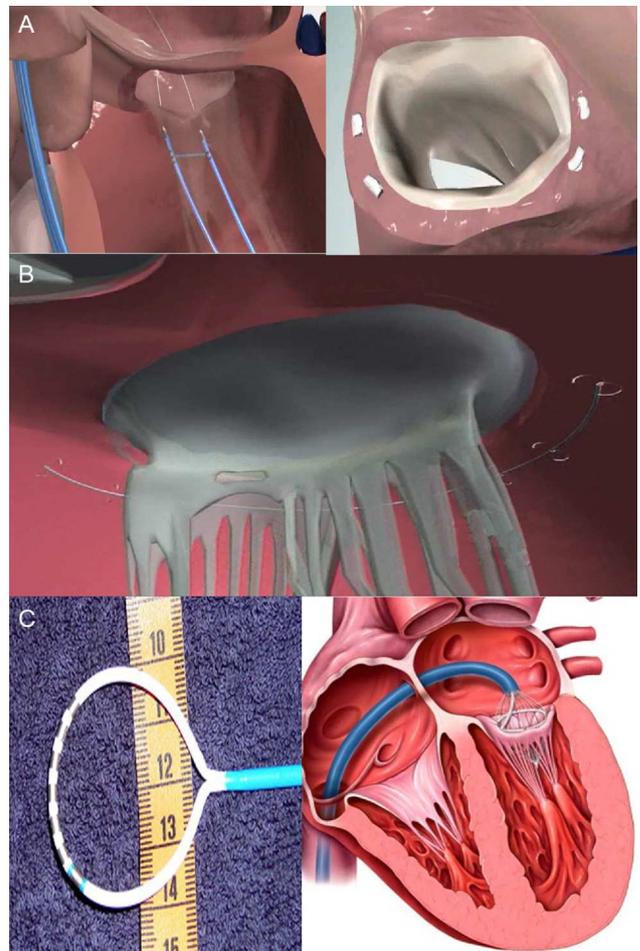
hasta obtener el grado de compresión y reducción de la IM deseado. Una ventaja potencial de este dispositivo es que se puede sustituir las varillas por otras más rígidas o recuperarlas en un segundo procedimiento si hubiera alguna complicación (p. ej., obstrucción coronaria) o falta de eficacia. La implantación en humanos ha sido factible, pero con una tasa de éxito  $< 50\%$  (33-45%)<sup>17,19</sup>.

Existen varias limitaciones comunes a los tres dispositivos. El estrés mecánico del SC probablemente sea mayor que el que se había estimado, y se han comunicado numerosos casos de fracturas de los dispositivos por fatiga del metal. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes y seguimientos más largos para determinar si las fuerzas de torsión que se generan en el SC continúan siendo un problema para la integridad de estos dispositivos a largo plazo. Una segunda limitación es la compresión extrínseca de una arteria coronaria. El SC cruza alguna rama diagonal en el 16% de los pacientes o la arteria circunfleja y/o sus ramas marginales en un 60-80%<sup>20-22</sup>. Con el dispositivo Carillon, esta compresión se puede evaluar durante el procedimiento y ajustar en consecuencia las fuerzas de tensión, o incluso retirar el dispositivo. Sin embargo, con el sistema Monarc, no se puede evaluar las fuerzas de compresión hasta pasadas algunas semanas tras el acortamiento completo del dispositivo. Aunque el sistema Viacor PTMA no engloba toda la circunferencia mitral, también se han descrito casos de compresión coronaria<sup>23</sup>. Por último, hay gran variabilidad interindividual en la distancia del SC con el anillo mitral, que es incluso mayor en pacientes con IM grave por dilatación del anillo<sup>20</sup>, lo que disminuye la eficacia de estos dispositivos. A pesar de estas limitaciones, la anuloplastia indirecta a través del SC continúa siendo un abordaje de interés para el tratamiento percutáneo de la IM, especialmente si se considera la simplicidad de la técnica por su fácil acceso a la estructura mitral.

Con el objetivo de solucionar algunas estas limitaciones, se ha desarrollado la técnica percutánea de cerclaje del anillo mitral, hasta ahora sólo probada en modelos animales. El principio consiste en crear, mediante una guía de angioplastia coronaria (0,014"), un bucle alrededor del anillo mitral, que posteriormente se sustituye por una sutura, y un dispositivo de nitinol con forma de arco rígido, que se implanta igualmente en el SC para evitar la compresión coronaria. Inicialmente la guía se introduce a través del SC, la gran vena cardíaca y la primera septal perforante para llegar a cavidades derechas, donde se captura y posteriormente se sustituye por una sutura y un dispositivo de fijación-presión. La sutura constriñe el anillo mitral y el tracto de salida del VI. En un modelo animal de IM de origen isquémico, se consiguió implantar el dispositivo con éxito en el 88% de los casos, y se logró un acortamiento agudo de la distancia septolateral sin modificaciones en las dimensiones del tracto de salida y una disminución de la IM y los volúmenes ventriculares<sup>24</sup>. No obstante, a pesar de que este dispositivo potencialmente supera las limitaciones de las variaciones anatómicas del SC y la compresión coronaria con resultados iniciales prometedores, falta demostrar su factibilidad, su seguridad y su eficacia en humanos.

#### Anuloplastia directa

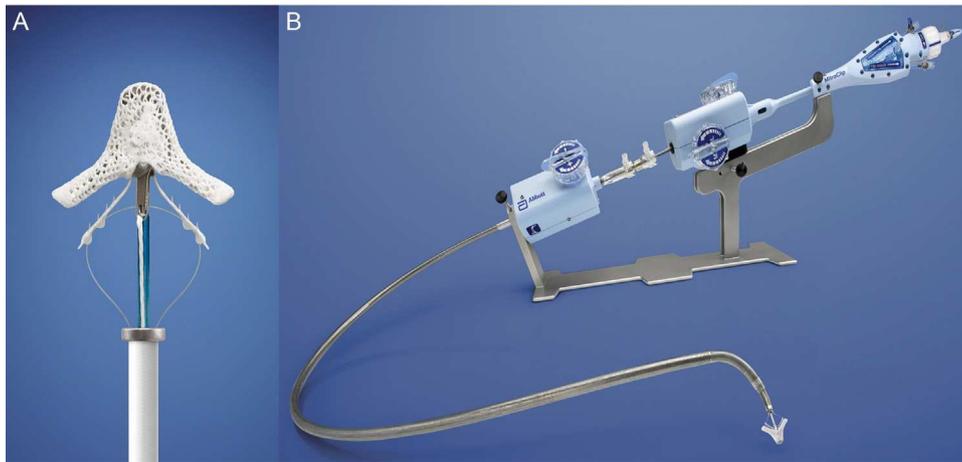
Esta técnica también pretende salvar las limitaciones de la anuloplastia indirecta, a través de un acceso directo del anillo mitral, siguiendo el mismo principio del anillo de anuloplastia quirúrgico. Sin embargo, el acceso directo es más complejo técnicamente que a través del SC. Gracias a un acceso retrógrado por la arteria femoral, se coloca el catéter en el VI por debajo del velo mitral posterior para acceder al anillo mitral. Existen dos dispositivos con resultados de primeras experiencias en humanos, el Mitralign (Mitralign; Tewksbury, Massachusetts, Estados Unidos) y el Accucinch GDS (Guided Delivery Systems; Santa Clara, California, Estados Unidos).



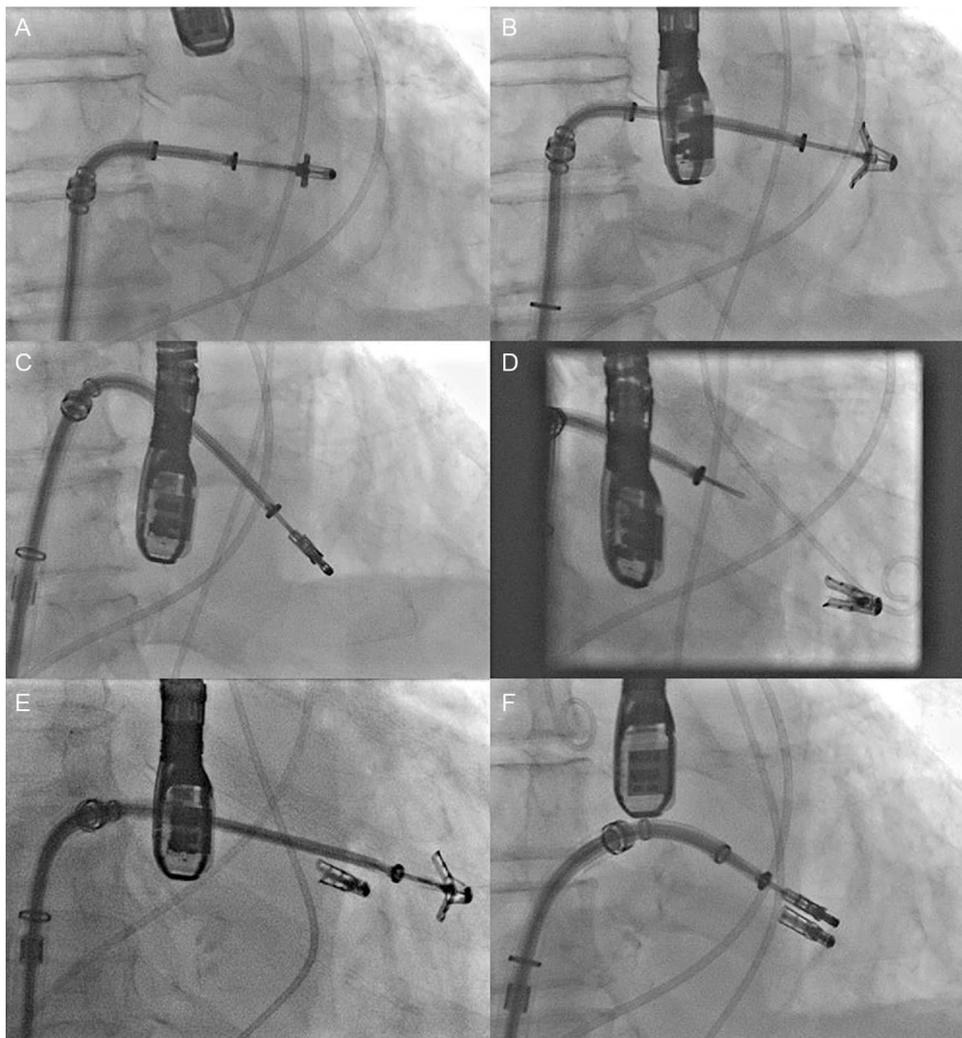
**Figura 4.** Dispositivos de anuloplastia percutánea directa. A: Mitralign. B: Accucinch GDS. C: QuantumCor. Cortesía de los Dres. Lutz Buellesfeld (Bern University Hospital, Suiza) (A) y Richard R. Heuser (St. Luke's Medical Center, University of Arizona, Arizona, Estados Unidos) (C).

El sistema Mitralign consta de dos anclajes que se colocan directamente en la porción posterior del anillo mitral y se conectan mediante una sutura que permite regular la distancia entre los anclajes (fig. 4 A), con lo que se consiguen reducciones de 1-3 cm de la circunferencia mitral<sup>25</sup>. El estudio prospectivo ALIGN (*Mitralign Percutaneous Annuloplasty System for Chronic Functional Mitral Valve Regurgitation*) (ClinicalTrials.gov: NCT01740583), actualmente en curso, pretende estudiar la factibilidad y la seguridad del dispositivo en 50 pacientes con IM  $\geq 2$  y disfunción ventricular (fracción de eyección, 20-45%). El segundo sistema de anuloplastia directa es el Accucinch GDS (fig. 4 B), que utiliza 9-12 anclajes de nitinol alrededor del anillo mitral conectados por una sutura para ejercer tensión entre ellos. Se han presentado recientemente los primeros casos en humanos por vía percutánea con abordaje transfemoral<sup>26</sup>. Por último, el sistema QuantumCor (QuantumCor; Lake Forest, California, Estados Unidos) consiste en una sonda circular con electrodos térmicos, que inducen cicatrización y acortamiento anular tras una ablación con radiofrecuencia en diferentes puntos del anillo mitral (fig. 4 C). Se avanza por vía transeptal y su uso se ha probado en modelos animales<sup>27</sup>.

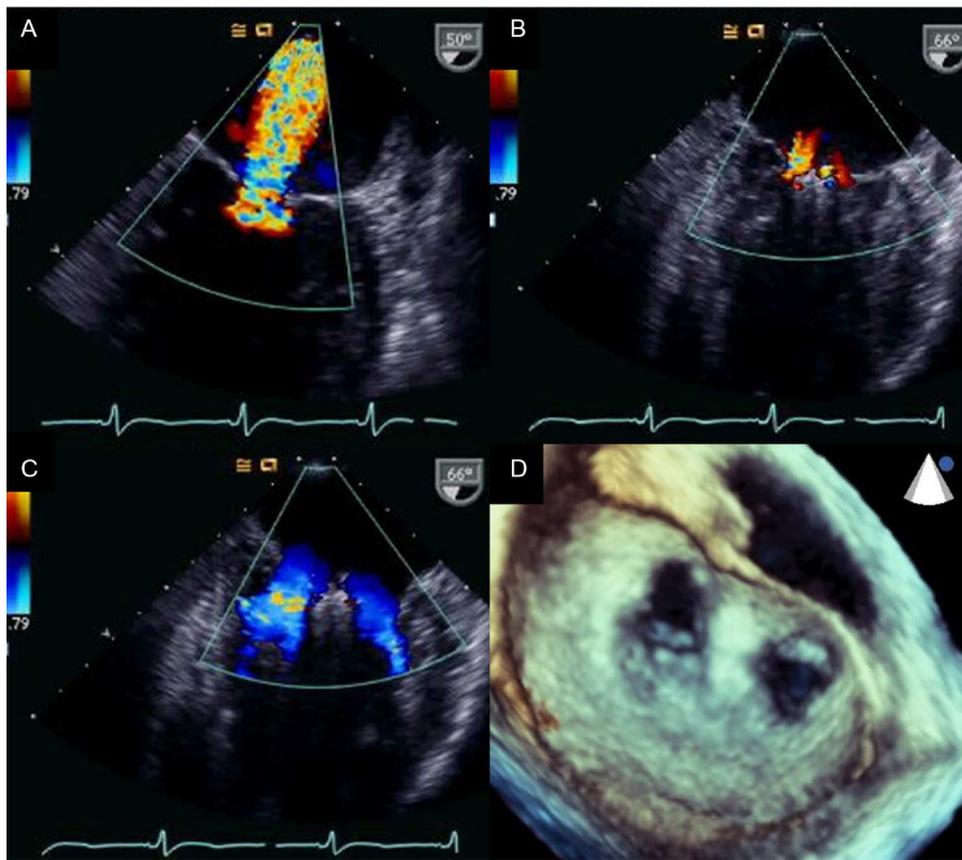
La anuloplastia directa tiene la ventaja de evitar la compresión coronaria y el potencial de una mayor reducción del grado de IM. Sin embargo, la técnica es mucho más complicada que la utilizada en la anuloplastia indirecta, y hasta el momento hay muy poca información sobre el efecto mecánico de estos dispositivos en la VM.



**Figura 5.** A: dispositivo MitraClip. B: catéter de liberación.



**Figura 6.** Secuencia fluoroscópica de implantación del dispositivo MitraClip. A: avance hasta el orificio mitral. B: apertura de las pinzas en la cavidad ventricular izquierda. C: retirada y cierre de las pinzas para plicar los dos velos mitrales. D: liberación del dispositivo. E: avance y apertura de un segundo dispositivo. F: implante de un segundo dispositivo MitraClip. Cortesía del Dr. Ted Feldman (Evanston Hospital, Evanston, Illinois, Estados Unidos).



**Figura 7.** Imágenes de ecocardiografía transesofágica antes y después de implantar el dispositivo MitraClip. A: insuficiencia mitral previa a la implantación. B: insuficiencia mitral tras la implantación. C y D: válvula de doble orificio por ecocardiografía transesofágica bidimensional y tridimensional. Cortesía de los Dres. Howard Herrmann y Frank E. Silvestry (Hospital of the University of Pennsylvania, Pennsylvania, Estados Unidos).

### Plicatura de velos o técnica «borde con borde»: MitraClip

Esta técnica se basa en el método descrito por Alfieri et al<sup>28</sup> en 1992, consistente en la realización de una sutura de los velos anterior y posterior que restablece la coaptación valvular y crea una VM con doble orificio. Habitualmente la plicatura se realiza en la porción central de cada velo (segmentos A2 y P2), aunque también se ha descrito la aproximación de los bordes de la comisura. La técnica de Alfieri se efectúa generalmente junto con una anuloplastia, aunque la eficacia y la durabilidad de los resultados también se han probado en una pequeña serie de pacientes con 12 años de seguimiento<sup>29</sup>.

La técnica percutánea con el sistema MitraClip (Abbot Vascular; Abbot Park, Illinois, Estados Unidos) simula la técnica quirúrgica de Alfieri. El dispositivo consiste en un clip o grapa de cromo-cobalto, de 4 mm de ancho, con dos brazos articulados cuyo ángulo varía entre 0° (posición cerrada) y 240° (posición abierta) y que permiten pinzar y aproximar las valvas anterior y posterior (fig. 5). En la porción interior de los brazos existen pequeños ganchos (o púas) que aseguran un anclaje adecuado de las valvas una vez cerrado el dispositivo (fig. 5 A). La parte externa está recubierta de una malla de poliéster para promover el crecimiento tisular y la formación de un puente de tejido fibroso entre ambas valvas. La liberación del dispositivo se realiza mediante un catéter guía de 24 Fr y con una punta móvil dirijible para posicionar el clip (fig. 5 B). El catéter guía dispone de dos mandos (*knobs*) que controlan la dirección anteroposterior y mediolateral de la punta del catéter, y permiten a su vez la apertura, el cierre y la liberación del clip. El procedimiento se realiza generalmente con anestesia general guiado por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica (ETE), aunque se han descrito

casos con anestesia local y sedación<sup>30,31</sup>. Se precisa un acceso venoso femoral con punción transeptal para acceder a la aurícula izquierda (fig. 6 A). Tras alcanzar el orificio mitral, el clip se abre parcialmente para atravesar la VM y entrar en el VI. Tras abrir el clip en la cavidad ventricular, el sistema se retira hasta pinzar los dos velos mitrales (fig. 6 B) y cerrarlo posteriormente (fig. 6 C). En este punto, es trascendental realizar una evaluación rigurosa por ETE de la localización del pinzado en los velos y la magnitud de la IM residual. Si el resultado es óptimo, se libera el clip (fig. 6 D) y se realiza una segunda evaluación de la IM. En caso de que el resultado fuera subóptimo (ausencia de disminución de la IM, aparición de estenosis mitral significativa), se puede reabrir el clip para reubicarlo. Si después de varios intentos el resultado continúa sin ser el deseado, se puede retirar el clip completamente. Otra alternativa en caso de IM residual significativa tras implantación de un primer clip consiste en implantar un segundo clip para reducir el grado de IM residual (figs. 6 E y F). Al igual que en la cirugía de reparación mitral<sup>32</sup>, la ETE durante el procedimiento es esencial para valorar la eficacia del dispositivo. La figura 7 muestra un ejemplo de la IM antes y después del procedimiento y una imagen de ETE tridimensional de la VM de doble orificio tras la implantación del MitraClip.

Un segundo sistema de plicatura percutánea de los velos mitrales es el dispositivo Mobius (Edwards Lifesciences, Inc.; Irvine, California, Estados Unidos), que también se implanta por vía transeptal y utiliza una sutura directa para la plicatura de las valvas. Aunque estudios en modelos animales demostraron la factibilidad del sistema, su desarrollo se interrumpió después de los primeros implantes en humanos por dificultades técnicas, imágenes de fluoroscopia subóptimas y dehiscencia de suturas<sup>33,34</sup>. Por último, el sistema MitraFlex (TransCath) (TransCath)

**Tabla 2**  
Resultados con el dispositivo MitraClip

Estudio	Pacientes	Edad (años)	Escala de riesgo (%)	Etiología	Tasa de implantación (%)	IM residual $\leq 2$ (%)	Mortalidad intrahospitalaria <sup>a</sup> o a los 30 días	Mortalidad a 1 año	IM $\geq 3$ al año (%)	Necesidad de intervención quirúrgica
Franzen et al <sup>35</sup>	51	73 $\pm$ 10	EuroSCORE, 29 $\pm$ 22; STS, 15 $\pm$ 11	31% IMD; 69% IMF	96	94	0 <sup>a</sup> ; 2	ND	ND	ND
Tamburino et al <sup>36</sup>	31	71 (62-79) <sup>*</sup>	EuroSCORE, 14 $\pm$ 12; STS, 10 $\pm$ 9	42% IMD; 58% IMF	100	96,8	3,2	ND	ND	ND
PERMIT-CARE <sup>37</sup>	51	70 $\pm$ 9	EuroSCORE, 30 $\pm$ 19; STS, 14 $\pm$ 14	100 IMF	100	~82	4,2	18	ND	ND
Rudolph et al <sup>38</sup>	104	74 $\pm$ 9	EuroSCORE, 36 (21-54) <sup>*</sup>	34% IMD; 66% IMF	97	92	3,8 <sup>a</sup>	25	18	6,7; 13 <sup>b</sup>
TRAMI <sup>39</sup>	479	75 $\pm$ 5	EuroSCORE, 23 (12-38) <sup>*</sup> ; STS, 11 (4-19) <sup>*</sup>	33% IMD; 67% IMF	98,7	94,3	2,5 <sup>a</sup>	ND	ND	ND
EVEREST I <sup>40</sup>	107	71 (26-88) <sup>**</sup>	ND	79% IMD; 21% IMF	90	74	0,9 <sup>a</sup>	95,9 <sup>c</sup>	ND	29,9
EVEREST HRR <sup>41</sup>	78	77 $\pm$ 10	STS, 14 $\pm$ 8	41% IMD; 59% IMF	96	79,5	3,8 <sup>a</sup> ; 7,7	24,4	22	0
ACCESS-EUROPE <sup>42</sup>	567	74 $\pm$ 10	EuroSCORE, 23 $\pm$ 18	23% IMD; 77% IMF	99,6	79 <sup>d</sup>	3,4	17,3	21	6,3
EVEREST II <sup>43</sup>	186	67 $\pm$ 13	STS, 5 $\pm$ 4	73% IMD; 27% IMF	98	77	1	6	21	20

IM: insuficiencia mitral; IMD: insuficiencia mitral degenerativa o mixta; IMF: insuficiencia mitral funcional; ND: no disponible; STS: escala de riesgo de la *Society of Thoracic Surgeons*.

<sup>a</sup> Mortalidad intrahospitalaria.

<sup>b</sup> Reintervención con MitraClip o cirugía.

<sup>c</sup> En pacientes con éxito.

<sup>d</sup> Al año de seguimiento.

<sup>\*</sup> Mediana (rango intercuartílico).

<sup>\*\*</sup> Mediana (rango).

Therapeutics; Atlanta, Georgia, Estados Unidos), todavía en estudios preclínicos, utiliza un clip por vía transapical, con la posibilidad de implantar una cuerda tendinosa artificial en el mismo procedimiento.

El MitraClip es el dispositivo que acumula la evidencia científica más extensa sobre el tratamiento percutáneo de la IM y es el único dispositivo probado para el tratamiento de la IM orgánica o degenerativa. Este dispositivo tiene la aprobación de la Unión Europea desde 2008, y ya se han implantado más de 6.000

dispositivos en todo el mundo. Varias series de casos<sup>35-38</sup> y registros multicéntricos<sup>39-42</sup> que incluyen a un número considerable de pacientes y un ensayo clínico aleatorizado<sup>43</sup> respaldan la comercialización y el uso clínico de este dispositivo. Los principales resultados de estos estudios se muestran en la [tabla 2](#).

#### Cohorte EVEREST

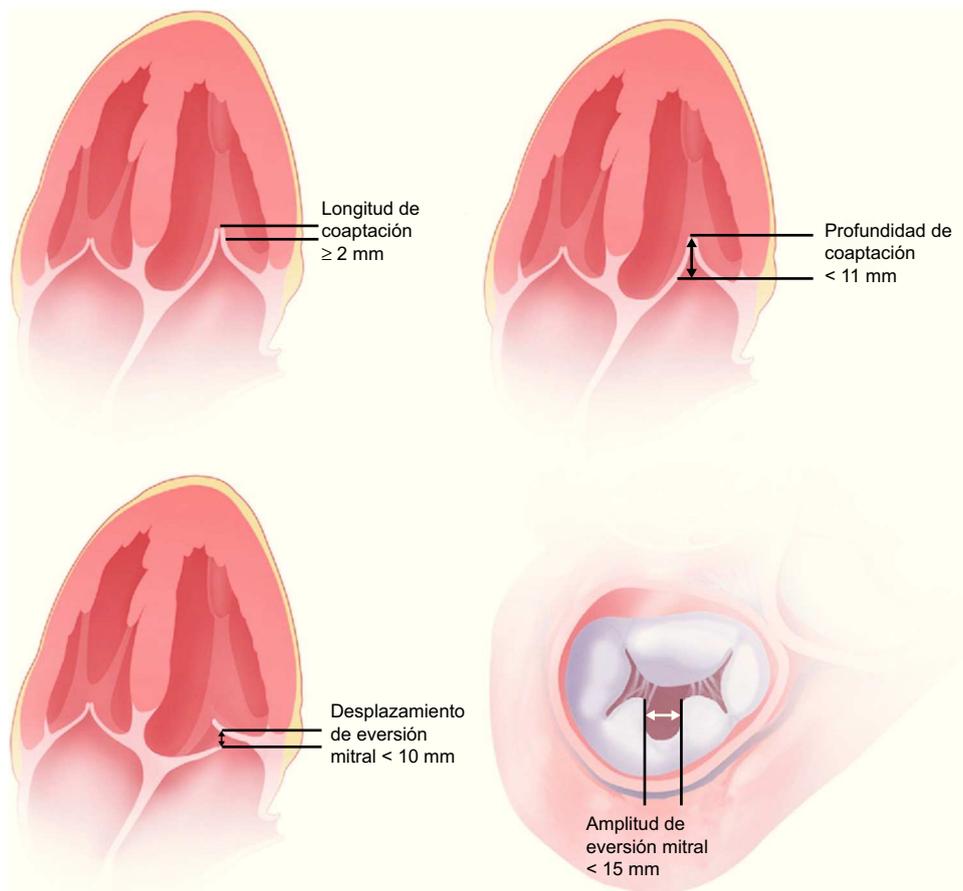
La cohorte EVEREST<sup>40</sup> es un registro prospectivo multicéntrico que analizó factibilidad, seguridad y eficacia del dispositivo MitraClip en pacientes con IM moderada-grave (3+) o grave (4+) con indicación quirúrgica de clase I. Los principales criterios de inclusión y exclusión se resumen en la [tabla 3](#). Se incluyó a un total de 107 pacientes (55 del EVEREST I y 52 de la fase de prealeatorización del EVEREST II), con un seguimiento medio de casi 2 años. Todos los ecocardiogramas fueron evaluados en un laboratorio central de ecocardiografía y se establecieron los siguientes criterios anatómicos para la selección de pacientes ([fig. 8](#)): origen del *jet* de IM en los segmentos A2 y P2, distancias de coaptación mínima de 2 mm y máxima de 11 mm, en caso de evasión de un velo mitral con un desplazamiento  $< 10$  mm y una anchura  $< 15$  mm, y área mitral  $> 4$  cm<sup>2</sup>. El objetivo primario fue obtener una IM residual  $\leq 2$  a los 30 días tras la implantación de al menos un clip. El objetivo combinado de eficacia se definió como la ausencia de IM  $> 2$ , necesidad de cirugía por disfunción valvular o muerte a los 12 meses. Finalmente, con el objetivo de evaluar la seguridad del dispositivo, se registraron prospectivamente todos los efectos adversos (incluida la mortalidad) a los 30 días y a los 12 meses.

El 79% de los pacientes incluidos presentaban IM degenerativa o degenerativa-funcional y el 21%, IM funcional. La tasa de

**Tabla 3**  
Criterios de inclusión y exclusión del estudio EVEREST

Criterios de inclusión
Candidato a cirugía de reparación o reemplazo valvular mitral
Insuficiencia mitral moderada-grave (grado 3) o grave (grado 4) y síntomas con FEVI $> 25\%$ y DSVI $\geq 55$ mm o asintomático con al menos uno de los siguientes criterios:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVI entre el 25 y el 60%</li> <li>• DSVI entre 40 y 55 mm</li> <li>• Fibrilación auricular de reciente comienzo</li> <li>• Hipertensión pulmonar definida como presión sistólica de la arteria pulmonar <math>&gt; 50</math> mmHg en reposo o <math>&gt; 60</math> mmHg en esfuerzo</li> </ul>
Criterios de exclusión
Infarto de miocardio reciente
Cualquier procedimiento invasivo en los 30 días previos
Área valvular mitral $< 4,0$ cm <sup>2</sup>
Insuficiencia renal, endocarditis, enfermedad reumática
Cirugía mediastínica previa (en los primeros 27 pacientes)

DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



**Figura 8.** Criterios anatómicos requeridos para el implante del MitraClip en el estudio EVEREST. Modificada de Feldman et al<sup>40</sup>, con permiso.

implantación del clip fue del 90%, y se implantaron 2 clips en un 29% de los casos. En 11 pacientes (10%) no se llegó a implantar el dispositivo (8 por ausencia de mejoría de la IM y 3 por complicaciones durante la punción transeptal). La tasa de éxito del procedimiento (IM  $\leq$  2) fue del 74%. Del subgrupo de pacientes tratados con éxito, el 77% tenía IM  $<$  2 al alta hospitalaria y el 66% se mantenía libre de muerte, IM  $>$  2 o cirugía mitral al año de seguimiento. La clase funcional y los síntomas mejoraron en el 74% de los pacientes, y los resultados fueron similares en la IM degenerativa y funcional. En cuanto a la seguridad del tratamiento, no hubo muertes durante el procedimiento y 10 pacientes (9,3%) habían sufrido un evento adverso a los 30 días: muerte (n = 1), ictus (n = 1), cirugía no electiva (n = 2), transfusiones (n = 4), necesidad de reintervención por disfunción del dispositivo (n = 1) y necesidad de reintubación (n = 1). No hubo ningún caso de embolización del clip o estenosis mitral significativa, pero un 9% de los pacientes presentaron desprendimiento parcial del clip, que se trató mediante cirugía en la mayoría de casos.

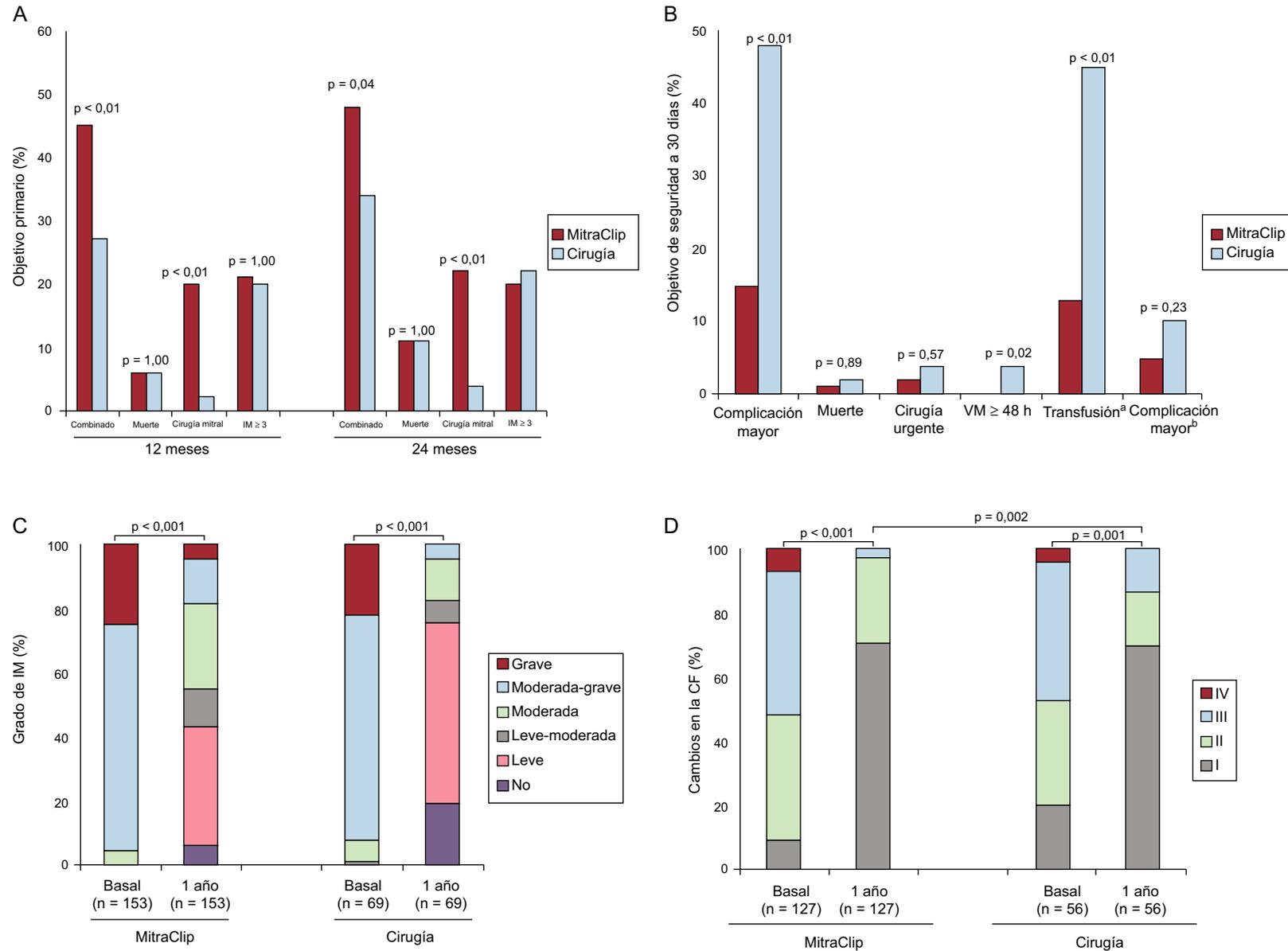
Esta primera experiencia inicial con el dispositivo MitraClip permitió establecer que:

- Es una técnica segura, con un tasa de complicaciones periprocedimiento baja.
- Es una técnica con una eficacia aceptable en casos bien seleccionados, y consigue una reducción significativa de la IM en más de dos tercios de los pacientes.
- La cirugía sigue siendo una alternativa en caso de fallo del tratamiento.
- Una evaluación rigurosa de la anatomía mitral es esencial para la selección de los pacientes y la obtención de buenos resultados.

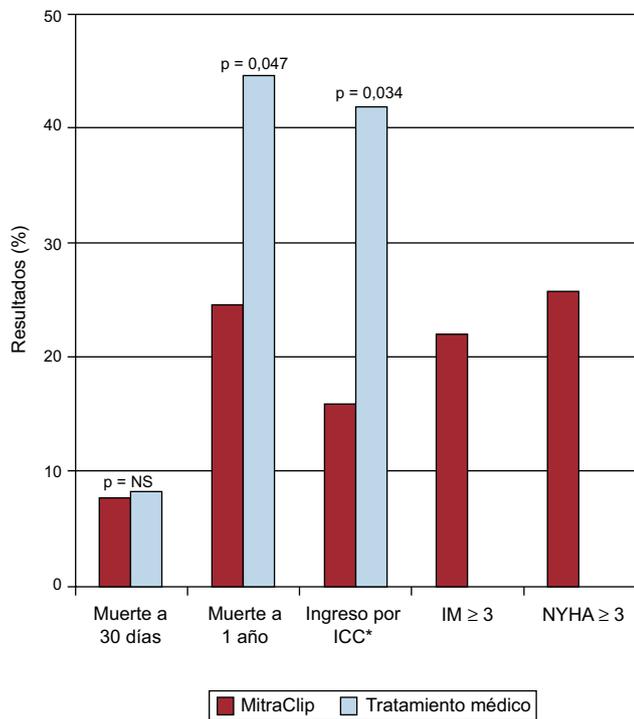
#### EVEREST II

El estudio EVEREST II es un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado diseñado para comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento percutáneo con MitraClip frente a la cirugía convencional de reparación o reemplazo valvular mitral<sup>43</sup>. Los criterios de inclusión y exclusión son idénticos a los del EVEREST I (tabla 3). Los estudios ecocardiográficos también se analizaron de manera centralizada en un laboratorio independiente de ecocardiografía. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a terapia percutánea frente a cirugía. El objetivo primario de eficacia se definió como ausencia de muerte, cirugía por disfunción mitral o IM de grado 3-4 al año de seguimiento. El objetivo primario de seguridad a los 30 días era el mismo que en el EVEREST I.

Se incluyó a un total de 258 pacientes con IM  $\geq$  3 (el 27% funcional y el 73% degenerativa), 178 en el brazo de MitraClip y 80 en cirugía. En total, 41 pacientes (23%) del grupo de MitraClip tenían IM de grado 3-4 al alta hospitalaria, y se remitió para cirugía a 28 (16%) de ellos. En el grupo quirúrgico, los 80 pacientes tenían IM  $\leq$  2 al alta hospitalaria. En el análisis por intención de tratar, un 55% de los pacientes con MitraClip cumplían el objetivo de eficacia al año de seguimiento (libres de muerte, cirugía por disfunción mitral o IM de grado 3-4), frente al 73% del grupo quirúrgico ( $p = 0,007$ ) (fig. 9 A). No hubo diferencias en la tasa de mortalidad ni en la IM de grado 3-4 a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, el MitraClip se asoció a una mayor tasa de necesidad de cirugía por disfunción mitral (MitraClip, 20%; cirugía, 2,2%;  $p < 0,001$ ) (fig. 9 A). Se intervino quirúrgicamente al 21% de los pacientes del grupo de MitraClip por no implantarse el dispositivo (n = 17), IM de grado 3-4 tras el implante del dispositivo durante el



**Figura 9.** Resumen de los resultados principales del estudio aleatorizado EVEREST II. A: objetivo primario. B: objetivo de seguridad a 30 días. C: grado de insuficiencia mitral. D: cambios en la clase funcional. CF: clase funcional; IM: insuficiencia mitral; VM: ventilación mecánica. En la figura B complicación mayor incluye muerte, infarto, ictus, cirugía por disfunción mitral, cirugía urgente, fallo renal, infección de la herida quirúrgica, ventilación mecánica > 48 h, complicación gastrointestinal que requiera cirugía, fibrilación auricular de reciente comienzo, septicemia, y transfusión  $\geq 2$  concentrados. <sup>a</sup>Transfusión  $\geq 2$  concentrados de hemáties; <sup>b</sup>Excluyendo transfusión.



**Figura 10.** Resumen de los resultados principales de la cohorte EVEREST de alto riesgo. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IM: insuficiencia mitral; NS: no significativo; NYHA: New York Heart Association. \*Comparativa con cohorte histórica.

ingreso hospitalario ( $n = 5$ ), IM de grado 3-4 tras el implante del dispositivo durante el seguimiento ( $n = 3$ ), IM de grado 3-4 tras el implante del dispositivo en un único velo ( $n = 9$ ) y persistencia de los síntomas ( $n = 3$ ). Las diferencias en el objetivo primario con el grupo quirúrgico se mantenían a los 2 años de seguimiento (fig. 9 A).

El MitraClip se asoció a menor tasa de eventos adversos mayores (el 15 frente al 48%;  $p < 0,001$ ) a los 30 días, principalmente debido a las mayores tasas de transfusiones en el grupo quirúrgico (el 45 frente al 13%;  $p < 0,001$ ) y necesidad de intubación  $> 48$  h (el 4% frente a 0;  $p = 0,02$ ). No hubo diferencias en la tasa de mortalidad, ictus, infarto o necesidad de cirugía cardiaca urgente (fig. 9 B). No se produjeron embolizaciones del dispositivo. Al año de seguimiento, en el análisis por intención de tratar, se observaba una reducción significativa del grado de IM en ambos grupos ( $p < 0,001$ ), aunque era mayor en el grupo quirúrgico (fig. 9 C). En las figuras 9 C y D se resumen el grado de IM y la clase funcional al año de seguimiento en ambos grupos de tratamiento. En el análisis por subgrupos, los mejores resultados en el grupo MitraClip se obtuvieron en pacientes mayores (70 o más años), IM funcional y fracción de eyección baja.

El ensayo EVEREST II demostró que:

- La terapia percutánea con dispositivo MitraClip es efectiva en la reducción de la IM en la mayoría (77%) de los casos. Sin embargo, aunque el dispositivo se asocia a una tasa de complicaciones periprocedimiento menor que con cirugía (mejor perfil de seguridad), su eficacia es claramente inferior.
- En la mayoría de los casos en que no se consigue una reducción significativa de la IM con el dispositivo MitraClip, la opción quirúrgica todavía es factible.
- El MitraClip puede ser una opción terapéutica alternativa a la cirugía para pacientes seleccionados y con características anatómicas apropiadas.

#### EVEREST-HRR: registro de alto riesgo

El registro EVEREST-HRR de alto riesgo incluyó a 78 pacientes con IM moderada-grave o grave con un riesgo quirúrgico estimado  $\geq 12\%$  (basado en la escala de riesgo de la *Society of Thoracic Surgeons* o en la estimación del equipo quirúrgico)<sup>41</sup>. La selección de pacientes se basó en los mismos criterios ecocardiográficos que el ensayo aleatorizado, y se utilizó como grupo control a otros 36 pacientes que no cumplían estos criterios. El 96% de los pacientes recibieron al menos 1 MitraClip; se manejó de manera conservadora al 86% de los pacientes del grupo control y con cirugía al 14%.

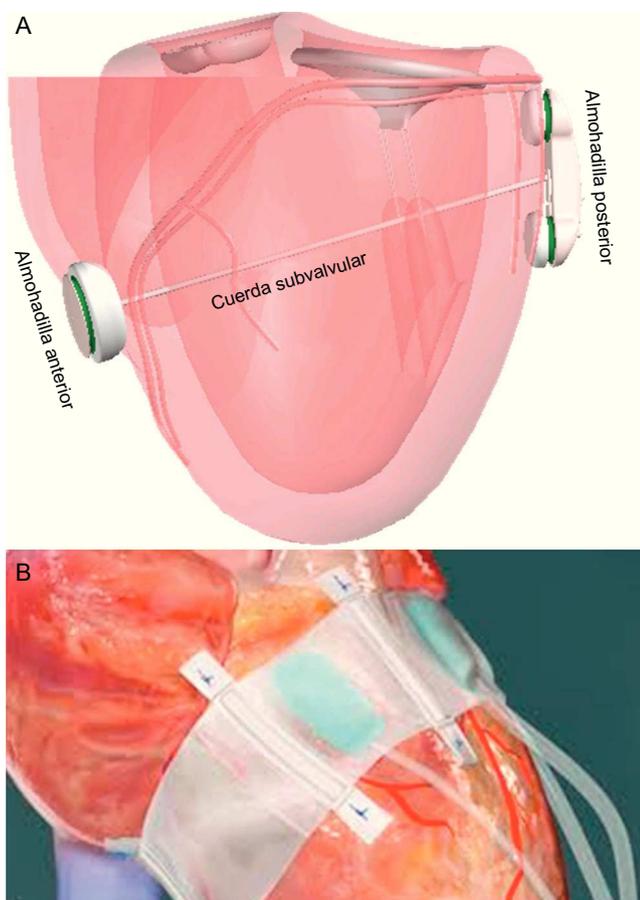
La mortalidad a los 30 días era del 7,7% en el grupo de tratamiento percutáneo, frente al 8,3% en el grupo control (diferencias no significativas) (fig. 10). Al año de seguimiento, la supervivencia era mayor en el grupo de intervención (el 76,4 frente al 55,3%;  $p = 0,047$ ), con una disminución de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca del 45% ( $p = 0,034$ ). Los pacientes con IM tanto funcional como degenerativa mejoraron con MitraClip la clase funcional, la calidad de vida y las dimensiones ventriculares a los 30 días y al año. Este estudio continúa la inclusión de pacientes como parte del registro REALISM (clinicaltrials.gov:NCT00209274), que consta de dos brazos: uno de pacientes de alto riesgo (en fase de reclutamiento) y otro de riesgo no alto, con más de 650 pacientes incluidos actualmente.

#### Registro europeo: ACCESS-EUROPE

En la primera fase del registro europeo ACCESS-EUROPE se incluyó a 567 pacientes con IM significativa en 14 centros de cuatro países europeos (Alemania, Dinamarca, Italia y Suiza)<sup>42</sup>. No se estipuló ningún criterio predefinido de inclusión o exclusión, por lo que representa un registro de aplicación de esta técnica a la «vida real». El 86% de los pacientes completaron el año de seguimiento. Los pacientes eran más añosos y tenían un perfil de riesgo mayor que los incluidos en el estudio EVEREST II, y la tasa de IM funcional era del 77% (tabla 2). Se implantó con éxito al menos un dispositivo MitraClip en el 99,6% ( $\geq 2$  dispositivos en el 39%) de los pacientes. A los 12 meses de seguimiento, se mantenía una  $IM \leq 2$  en el 79% de los casos. La mortalidad a los 30 días fue del 3,4%, y las tasas de ictus, insuficiencia renal aguda y taponamiento cardiaco, el 0,7, el 4,8 y el 1,1% respectivamente. La mortalidad al año de seguimiento fue del 18,2%. No se produjeron embolizaciones del dispositivo, y hubo desprendimiento parcial en el 4,8% de los casos. Las tasas de intervención quirúrgica y reintervención percutánea en el primer año fueron el 6,3 y el 3,4% respectivamente. Al año de seguimiento había una mejora significativa en la clase funcional (el 72% con clasificación de la *New York Heart Association*  $\leq 2$  al año de seguimiento), la calidad de vida y la distancia recorrida en el test de 6 min de marcha.

#### Selección de pacientes para implantación del dispositivo MitraClip

La evidencia clínica de los diferentes registros multicéntricos y un estudio aleatorizado demuestran que el dispositivo MitraClip se puede implantar con relativa seguridad en una población diversa en cuanto a riesgo quirúrgico y tipo de afección mitral<sup>35-43</sup>. En comparación con el estudio EVEREST II, los registros EVEREST HRR y ACCESS-EUROPE incluyeron a pacientes de mayor riesgo y una mayor proporción de IM funcional. Los criterios anatómicos determinados por ETE se definieron rigurosamente en el estudio EVEREST (fig. 8), pero la experiencia europea ha demostrado que el dispositivo MitraClip se puede implantar con éxito en casos con anatomía mitral más compleja. Aunque futuros estudios tendrán que redefinir los criterios anatómicos aceptables



**Figura 11.** Dispositivos de remodelado ventricular. A: iCoapsys. B: Mardil-BACE. Modificada de Pedersen et al<sup>55</sup>, con permiso.

para la implantación exitosa del dispositivo MitraClip, las dos principales limitaciones de este son que puede producir estenosis mitral y la capacidad para pinzar con éxito los dos velos de la VM. Por ello, la selección de los posibles candidatos para MitraClip está enormemente influida por criterios clínicos (riesgo quirúrgico), etiología de la disfunción valvular, anatomía valvular y calidad de imagen por ETE. En pacientes con IM degenerativa, los criterios anatómicos del estudio EVEREST son predictores importantes de éxito del procedimiento. MitraClip representa, pues, una alternativa al tratamiento quirúrgico para pacientes con IM degenerativa, criterios anatómicos favorables y alto riesgo quirúrgico. En caso de anatomía subóptima y alto riesgo quirúrgico, el MitraClip podría estar indicado para pacientes seleccionados. Para los pacientes con IM funcional grave y sintomática refractaria a tratamiento médico, el MitraClip puede considerarse como primera opción terapéutica en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (riesgo quirúrgico muy elevado o prohibitivo). En el estudio COAPT (clinicaltrials.gov: NCT01626079) se espera incluir a 420 pacientes con alto riesgo quirúrgico e IM funcional  $\geq 3$  aleatorizados 1:1 a la implantación de MitraClip frente a tratamiento médico estándar<sup>44</sup>. Los resultados de este estudio determinarán verdaderamente la eficacia de este dispositivo para el tratamiento de la IM grave funcional en pacientes no operables.

La amplia experiencia clínica acumulada con el dispositivo MitraClip evidencia su eficacia en la reducción de la IM en un alto porcentaje de casos, lo que se traduce en una mejora significativa de la capacidad funcional en la mayoría de los pacientes. No obstante, se debe considerar una serie de limitaciones potenciales en relación con este dispositivo:

- Los resultados de la técnica de Alfieri sin anuloplastia coadyuvante han sido subóptimos, con una tasa importante de recurrencia de IM y necesidad de reintervención a largo plazo, principalmente en IM isquémica o calcificación anular importante. De hecho, estudios *in vitro* han demostrado que la eficacia de MitraClip como único tratamiento es menor que cuando se acompaña de anuloplastia debido al efecto negativo de la dilatación del anillo<sup>45</sup>.
- Cuantificar la IM durante los efectos de la anestesia general es difícil<sup>46,47</sup>, y a veces es un reto diferenciar el efecto de la anestesia general y el del MitraClip en el grado de IM residual, por otra parte clave para evaluar la eficacia del dispositivo. De hecho, aproximadamente 1 de cada 5 pacientes incluidos en el estudio EVEREST II no mejoró el grado de IM tras la implantación del MitraClip.
- La implantación del MitraClip puede generar estenosis mitral, aunque hasta el momento no se han descrito casos de estenosis significativa<sup>48</sup>.
- Los criterios anatómicos de selección de pacientes han sido relativamente estrictos (especialmente en el estudio EVEREST), y hasta ahora sólo se ha demostrado su utilidad en la IM de *jet* central, lo que excluye a un amplio número de pacientes con IM.
- Dada la reciente aplicación de esta técnica, no hay datos de la durabilidad y la eficacia de este dispositivo a largo plazo.

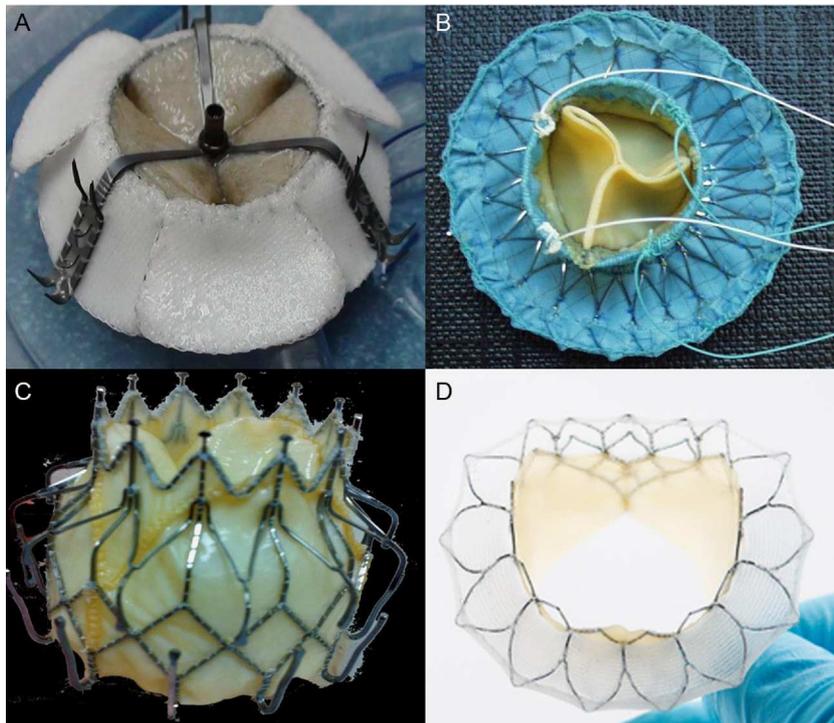
#### Ablación directa de los velos y las cuerdas tendinosas

La ablación directa de los velos y las cuerdas tendinosas del aparato valvular mitral es una nueva técnica de reparación mitral que se ha desarrollado recientemente. Esta tendría aplicación especialmente en la IM de origen mixomatoso, en la que se produce prolapso valvular mitral con elongación del aparato subvalvular. Por medio de un catéter de radiofrecuencia, se aplica energía térmica a los velos y las cuerdas tendinosas para producir la retracción del tejido<sup>49</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado reducción del tamaño de la VM durante todas las fase del ciclo cardiaco, lo que se traduce en una mejor coaptación valvular. El catéter de radiofrecuencia se avanza por vía retrógrada a través de la aorta, y dispone de una punta criogénica que permite el anclaje y la estabilización del catéter<sup>50</sup>. En modelos animales se ha demostrado disminución de la IM hasta en el 50% de los casos, con persistencia del efecto durante al menos 6 semanas<sup>50</sup>. Sin embargo, por el momento no se dispone de datos en humanos. La ventaja de esta técnica es que no requiere la implantación de ningún dispositivo y que la estructura mitral no se modifica; sin embargo, presenta algunas limitaciones: *a)* el daño térmico es irreversible y se debe controlar estrictamente la energía de la radiofrecuencia para no producir una retracción excesiva; *b)* se puede producir daño en estructuras vecinas, como el miocardio; *c)* se desconoce la duración del efecto (podría ser temporal), y *d)* se generan zonas de necrosis térmica, cuyas consecuencias a medio-largo plazo aún no se conocen.

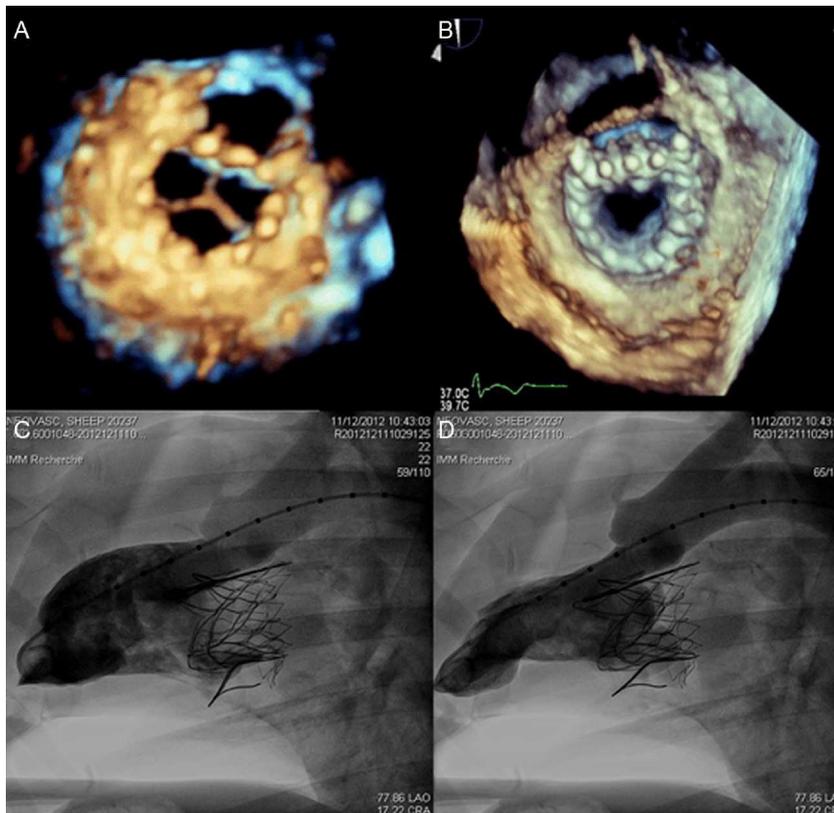
#### Implantación de cuerdas tendinosas

Las cuerdas tendinosas artificiales se pueden implantar bien por vía transeptal o transapical con el objetivo de crear una conexión entre el miocardio y los velos mitrales. La longitud de la cuerda se ajusta para recuperar una coaptación óptima y reducir la IM. Es una técnica utilizada principalmente en la IM degenerativa.

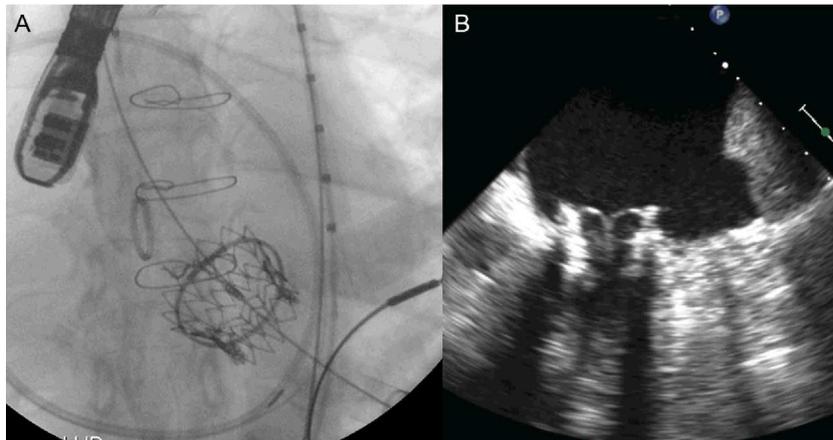
Tres dispositivos están actualmente en desarrollo, dos por vía transapical, el Mitraflex (TransCardiac Therapeutics; Atlanta, Georgia, Estados Unidos) y el NeoChord (NeoChord, Inc.; Minnetonka, Minnesota, Estados Unidos) y otro por vía transeptal y



**Figura 12.** Válvulas mitrales percutáneas. A: EndoValve-Herrmann, cortesía del Dr. Howard Herrmann (University of Pennsylvania, Estados Unidos). B: válvula de Lutter, reproducida con permiso de los Dres. Lino y Lutter et al<sup>59</sup>. C: válvula CardiAQ. D: válvula Tiara.



**Figura 13.** Imagen de válvula Tiara en modelo animal por ecocardiografía tridimensional, con vistas ventricular (A) y auricular (B) y ventriculografía izquierda en diástole (C) y sístole (D). Reproducida con permiso de Banai et al<sup>60</sup>.



**Figura 14.** Implante de válvula Edwards-SAPIEN de 29 mm por vía transapical en un anillo mitral de 31 mm de diámetro externo. A: imagen de fluoroscopia. B: ecocardiografía transesofágica.

transeptal, el sistema Babic, que precisa la externalización de las suturas por vía transeptal para colocar una almohadilla y anclarlo en la cara auricular del velo, mediante una tracción de la suturas por el acceso apical<sup>51,52</sup>. El estudio TACT con Neochord incluyó a 30 pacientes con IM  $\geq 3$  y prolapso del velo posterior, con una tasa de implantación del 87%<sup>53</sup>. El 65% de los pacientes en que el procedimiento finalizó con éxito tenían IM  $\leq 2$  a los 30 días.

### Remodelado del ventrículo izquierdo

La técnica percutánea iCoapsys se basa en el sistema quirúrgico Coapsys (Edwards Lifesciences; Irvine, California, Estados Unidos) (fig. 11A), y consiste en la implantación de dos almohadillas a nivel epicárdico en ambos lados del VI, unidas por una cuerda flexible de polietileno que atraviesa la cavidad ventricular y aplica tensión al anillo mitral y la pared basal del VI. Indirectamente se reduce la distancia septolateral y acerca los músculos papilares a los velos. Esta técnica es adecuada para IM funcional isquémica o secundaria a cardiomiopatía. Los datos quirúrgicos han mostrado disminución aguda de la IM y remodelado positivo del VI<sup>54</sup>. Aunque el acceso transpericárdico por vía subxifoidea en animales fue factible<sup>55</sup>, el desarrollo en humanos se ha detenido.

El sistema Mardil-BACE (Mardil, Inc.; Morrisville, North Carolina, Estados Unidos) no es un dispositivo completamente percutáneo porque requiere minitoracotomía, aunque sin necesidad de circulación extracorpórea. Consiste en una banda de silicona que se infla alrededor del surco auriculoventricular; el inflado se puede ajustar después del procedimiento por medio de una conexión subcutánea (fig. 11B)<sup>56</sup>. Permite modificar la forma del anillo mitral para conseguir una mejor coaptación de los velos. El dispositivo se implantó a 11 pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario, y se consiguió una reducción media de la IM de 2,5 grados<sup>57</sup>. Aunque la evidencia clínica con las técnicas de remodelado ventricular izquierdo para el tratamiento de la IM ha mostrado resultados prometedores, se necesitarán más datos para poder sacar alguna conclusión sobre su seguridad y su eficacia.

## TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE REEMPLAZO VALVULAR MITRAL

### Válvula nativa

El reemplazo valvular aórtico por catéter en pacientes de alto riesgo quirúrgico ha experimentado un gran desarrollo en los

últimos años. Igualmente, el reemplazo percutáneo valvular mitral tiene el potencial de convertirse en la técnica de elección en pacientes con IM grave de alto riesgo quirúrgico o rechazados para cirugía. Sin embargo, la complejidad estructural de la VM, su etiología diversa y la falta de conocimiento completo del mecanismo etiopatológico de la IM han impedido un desarrollo del reemplazo valvular mitral percutáneo paralelo al del tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica. Varios factores intrínsecos al aparato valvular mitral dificultan el desarrollo de una prótesis mitral percutánea:

- La asimetría del anillo mitral y la ausencia de un plano valvular único.
- El movimiento constante del anillo mitral y de la porción basal del VI dificulta un anclaje estable de la prótesis.
- El gran tamaño de la VM y su proximidad a la válvula aórtica y el tracto de salida del VI.
- Las fugas paravalvulares en posición mitral se toleran peor que en otras localizaciones por los altos gradientes a través de ellas.

Existen varios modelos experimentales en desarrollo y recientemente se ha realizado el primer reemplazo valvular mitral por vía transeptal sobre válvula nativa en humanos<sup>58</sup>. Son cuatro los dispositivos en desarrollo de los que se dispone de datos (fig. 12). La prótesis Endo Valve-Herrmann (Endo Valve, Inc.; Princeton, New Jersey, Estados Unidos) (fig. 12A) se implanta mediante una minitoracotomía a través de la aurícula izquierda sin necesidad de circulación extracorpórea. La válvula se ancla mediante unos ganchos especialmente diseñados y es completamente reposicionable antes de liberarla. La válvula Lutter (University of Kiel, Alemania) de pericardio bovino está montada en un *stent* de nitinol autoexpandible (fig. 12B) y se ha implantado en modelos animales por vía transapical<sup>59</sup>. La válvula CardiAQ (CardiAQ Valve Technologies, Inc.; Winchester, Massachusetts, Estados Unidos) está constituida de pericardio porcino y se monta en un *stent* de nitinol autoexpandible diseñado para implantación por vía transeptal (fig. 12C). Esta es la primera válvula percutánea implantada en posición mitral sobre válvula nativa<sup>58</sup>. El procedimiento se realizó en Dinamarca en un varón de 86 años con IM grave (4/4) y múltiples comorbilidades. La IM residual era de grado 1 tras el procedimiento, y después de una buena evolución inicial, el paciente falleció al tercer día del procedimiento por fallo multiorgánico. En la autopsia no se observó fallo estructural de la válvula. Por último, Tiara (Neovasc, Inc.; Richmond, British Columbia, Canadá) es una válvula de

pericardio bovino montada en un *stent* autoexpandible, con una porción auricular en forma de D para ajustarse mejor a la anatomía del anillo mitral y evitar la obstrucción al tracto de salida del VI (fig. 12D). La porción ventricular tiene un recubrimiento exterior para evitar las fugas paravalvulares y tres estructuras de anclaje. Se implanta por abordaje transapical utilizando un catéter de 30 Fr. Los resultados en animales son prometedores, con una tasa de éxito de implantación del 81%, sin fuga paravalvular significativa ni obstrucción del tracto de salida (fig. 13)<sup>60</sup>.

### Anillo quirúrgico o bioprótesis quirúrgica

La reparación valvular mitral y el uso de válvulas biológicas han aumentado en las últimas décadas para el tratamiento de la valvulopatía mitral en comparación con el reemplazo valvular mediante prótesis valvulares mecánicas. Sin embargo, con el paso del tiempo, tasas del 5 al 10% de recurrencia de la enfermedad obligan a una nueva cirugía<sup>1</sup>, frecuentemente compleja. El reemplazo valvular por catéter se ha convertido en los últimos años en una alternativa interesante para los pacientes con cirugía valvular mitral previa (prótesis biológica, anillo mitral) y riesgo quirúrgico muy alto o prohibitivo.

Recientemente se ha descrito la implantación de la válvula Melody (Medtronic; Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) en modelos animales con previa anuloplastia quirúrgica (válvula Melody en anillo) a través de acceso transeptal<sup>61,62</sup>. De 10 ovejas con cuatro anillos quirúrgicos diferentes implantados en las que se realizó el procedimiento, se consiguió la implantación exitosa de la válvula en 9 casos<sup>62</sup>. No hubo casos de IM paravalvular, y sólo 1 caso de IM moderada-grave central después del procedimiento. El estudio anatomopatológico demostró un anclaje seguro y el correcto sellado del *stent* de la válvula<sup>62</sup>.

Se han descrito varios casos de implantación de válvula por catéter en pacientes con cirugía mitral previa. Aunque las vías transauricular y transeptal se han ensayado en modelos animales<sup>63</sup> y humanos<sup>64-66</sup>, el abordaje transapical, gracias a su acceso más directo y su posición coaxial al plano mitral, es el que más casos acumula<sup>67-70</sup>. Los resultados obtenidos han sido aceptables, con mínima IM residual, aunque los gradientes medios residuales son ligeramente altos (alrededor de 6-7 mmHg). Todos los casos se han realizado con válvulas de tipo balón expandible, principalmente Edwards-SAPIEN (Edwards Lifesciences Inc.; Irvine, California, Estados Unidos) (fig. 14). El *stent* de la válvula percutánea asegura los adecuados anclaje y sellado dentro del anillo quirúrgico, con lo que se evitan las fugas paravalvulares. Resulta particularmente importante en estos pacientes la medición del diámetro interno de la prótesis quirúrgica, ya que el proporcionado por las especificaciones del fabricante suele ser el externo. La sobredimensión está limitada por el anillo rígido y la infraexpansión de la válvula podría aumentar los gradientes por distorsión de los velos y aumentar el riesgo de disfunción precoz. Recientemente se han presentado los resultados preliminares de una serie de 91 pacientes de muy alto riesgo (escala de riesgo de la *Society of Thoracic Surgeons* = 16,3 y EuroSCORE logístico del 30%) con una mediana de 9 años desde la cirugía mitral previa (82 bioprótesis y 9 anillos)<sup>71</sup>. La disfunción mitral fue por IM, estenosis o ambas en el 46, el 25 y el 29% de los pacientes. El acceso fue predominantemente por vía transapical (86%), aunque hubo casos por vía transeptal (el 10%, incluido 1 caso por vía yugular) y punción directa de la aurícula izquierda (4%). Las medias de gradiente y área tras el procedimiento fueron de 6,4 mmHg y 1,96 cm<sup>2</sup>, respectivamente, con un 4% de los pacientes en IM  $\geq 2$ . La mortalidad a los 30 días era del 12%, con una tasa de ictus del 1% y de hemorragia mayor del 18%. Hubo una mejora significativa en la clase funcional, con un 78% de los pacientes en clase de la *New*

*York Heart Association*  $\leq 2$  a los 30 días y supervivencia anual del 74,5%.

La experiencia actual con las técnicas de reemplazo valvular mitral por vía percutánea es muy escasa, y las técnicas de reparación mitral quirúrgica han mostrado un beneficio superior frente al reemplazo valvular, en parte debido a la conservación de las cuerdas tendinosas y los músculos papilares<sup>4,72</sup>. Lo mismo podría ocurrir en relación con las terapias percutáneas, si bien es cierto que actualmente no hay evidencia de que un reemplazo valvular mitral que conserve estas estructuras pueda tener el mismo beneficio que la reparación mitral<sup>73</sup>.

### CONCLUSIONES

El tratamiento percutáneo de la IM ha surgido en los últimos años como una alternativa a la cirugía de reparación/reemplazo mitral. Aunque se han ensayado diferentes técnicas de anuloplastia percutánea indirecta y directa con resultados dispares, la plicatura de velos mediante el dispositivo MitraClip es lo que sin duda ha acumulado la mayor experiencia clínica. A pesar de que la seguridad de la técnica mostró ser superior a la cirugía debido a una tasa de complicaciones periprocedimiento baja, su eficacia fue claramente inferior a la de la cirugía valvular mitral. Sin embargo, hay datos preliminares que apuntan a supervivencia y capacidad funcional mejores con la utilización del MitraClip en comparación con el tratamiento médico en pacientes con riesgo quirúrgico muy elevado o prohibitivo. En espera de los resultados de otros estudios aleatorizados que clarifiquen el tipo de pacientes que mayor beneficio pueden obtener con esta técnica, parece obvio que el desarrollo y las indicaciones del tratamiento percutáneo de la IM deberían basarse en la evaluación y la selección de pacientes por equipos multidisciplinares que incluyan a cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardíacos y ecocardiografistas, con el apoyo de otros especialistas (geriatría, anestesia, etc.). Dado que los mecanismos de la IM son múltiples, es poco probable que el uso de una única técnica percutánea proporcione una reducción de la IM similar a la reparación quirúrgica, especialmente si se considera que las técnicas quirúrgicas suelen utilizar una combinación de técnicas dirigidas a los diferentes componentes involucrados en la IM. Por lo tanto, la combinación de varias técnicas percutáneas en un único o varios procedimientos escalonados probablemente sea la única posibilidad de obtener resultados similares a los quirúrgicos. Finalmente, el desarrollo de prótesis biológicas para reemplazo mitral percutáneo está en una fase incipiente y las primeras experiencias en humanos proliferarán de manera importante en un futuro próximo. La demostración de la factibilidad y la seguridad de estas válvulas probablemente sea uno de los grandes avances en la cardiología intervencionista en los próximos años. Los estudios aleatorizados, sin embargo, deberán establecer el verdadero papel de esta nueva técnica en el tratamiento de la valvulopatía mitral.

### FINANCIACIÓN

El Dr. Nombela-Franco ha obtenido financiación de una beca de investigación de la Fundación Alfonso Martín Escudero de Madrid (España).

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373:1382-94.
- 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.
- Castillo JG, Solís J, González-Pinto A, Adams DH. Ecocardiografía quirúrgica de la válvula mitral. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1169-81.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118:e523-661.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
- Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875-83.
- Enriquez-Sarano M, Sundt 3rd TM. Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;121:804-11.
- Mirabel M, Lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28:1358-65.
- Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Impact of hospital annual mitral procedural volume on mitral valve repair rates and mortality. *J Heart Valve Dis*. 2012;21:41-7.
- ClinicalTrials.gov [citado Dic 2012]. Disponible en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- TCTMD [citado Dic 2012]. Disponible en: [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com)
- TheHeart.org [citado Dic 2012]. Disponible en: [www.theheart.org](http://www.theheart.org)
- Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation*. 2009;120:326-33.
- Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:931-8.
- Webb JG, Harnek J, Munt BI, Kimblad PO, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation*. 2006;113:851-5.
- Harnek J, Webb JG, Kuck KH, Tschope C, Vahanian A, Buller CE, et al. Transcatheter implantation of the MONARC coronary sinus device for mitral regurgitation: 1-year results from the EVOLUTION phase I study (Clinical Evaluation of the Edwards Lifesciences Percutaneous Mitral Annuloplasty System for the Treatment of Mitral Regurgitation). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:115-22.
- Sack S, Kahlerl P, Bilodeau L, Pièrard LA, Lancellotti P, Legrand V, et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with a novel coronary sinus implant device. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:277-84.
- Goldberg SL. The Carillon: device iteration, new data, new trials [abstract]. TCT conference. Miami, 2012 [citado Dic 2012]. Disponible en: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=114953>
- Dubreuil O, Basmadjian A, Ducharme A, Thibault B, Crepeau J, Lam JY, et al. Percutaneous mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: first in man experience with a temporary implant. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:1053-61.
- Chourea A, Garcia M, Hesse B, Sevensma M, Maly G, Greenberg NL, et al. In vivo analysis of the anatomical relationship of coronary sinus to mitral annulus and left circumflex coronary artery using cardiac multidetector computed tomography: implications for percutaneous coronary sinus mitral annuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1938-45.
- Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, Mangia F, Borelli G, Minzioni G. Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation*. 2006;114:377-80.
- Tops L, Van de Veire N, Schuijf J, De Roos A, Van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Noninvasive evaluation of coronary sinus anatomy and its relation to the mitral valve annulus: implications for percutaneous mitral annuloplasty. *Circulation*. 2007;115:1426-32.
- Sponga S, Bertrand OF, Philippon F, St Pierre A, Dagenais F, Charbonneau E, et al. Reversible circumflex coronary artery occlusion during percutaneous transvenous mitral annuloplasty with the Viacor system. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:288.
- Kim JH, Kocaturk O, Ozturk C, Faranesh AZ, Sonmez M, Sampath S, et al. Mitral cerclage annuloplasty, a novel transcatheter treatment for secondary mitral valve regurgitation: initial results in swine. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:638-51.
- Feldman T, Cilingiroglu M. Percutaneous leaflet repair and annuloplasty for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:529-37.
- Schofer J, Bijuklic K, Pascotto A, Tubler T. First-in-man experience with the GDS AccuCinch System for direct percutaneous mitral valve annuloplasty. Abstracts of the European Society of Cardiology Congress, 28 August - 1 September 2010, Stockholm, Sweden. *Eur Heart J*. 2010;31 Suppl 1). abstract 5140.
- Goel R, Witzel T, Dickens D, Takeda PA, Heuser RR. The QuantumCor device for treating mitral regurgitation: an animal study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:43-8.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:674-81.
- Alfieri O, De Bonis M. The role of the edge-to-edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation. *J Card Surg*. 2010;25:536-41.
- Ussia GP, Barbanti M, Tamburino C. Feasibility of percutaneous transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system using conscious sedation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:1137-40.
- Teufel T, Steinberg DH, Wunderlich N, Doss M, Fichtlscherer S, Ledwoch J, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip® system under deep sedation and local anaesthesia. *EuroIntervention*. 2012;8:587-90.
- Berrei A. Reparación de válvula mitral: la ecocardiografía es su mejor amigo. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:554-6.
- Naqvi TZ, Buchbinder M, Zarbathany D, Logan J, Molloy M, Balke G, et al. Beating-heart percutaneous mitral valve repair using a transcatheter endovascular suturing device in an animal model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:525-31.
- Webb JG, Maisano F, Vahanian A, Munt B, Naqvi TZ, Bonan R, et al. Percutaneous suture edge-to-edge repair of the mitral valve. *EuroIntervention*. 2009;5:86-9.
- Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010;31:1373-81.
- Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J*. 2010;31:1382-9.
- Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, et al; PERMIT-CARE Investigators. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2183-9.
- Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, De Vries T, Conradi L, et al. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2190-5.
- 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;14:1050-5.
- 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;54:686-94.
- Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:130-9.
- Schillinger W; ACCESS EU investigators. ACCESS-EUROPE phase I. A post market study of the MitraClip system for the treatment of significant mitral regurgitation in Europe: analysis of outcomes at 1 year. European Society of Cardiology Congress 2012, Múnich, Alemania. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDAQFJAA&url=http%3A%2F%2Fclinicaltrialsresults.org%2FESLides%2FESC%25202012%2FSchillinger\\_ACCESS-EU-1\\_Year\\_Outcomes\\_\(ESC\\_2012\)\\_v1%25203.ppt&ei=QvNBUBPoAaavygGvyoCAAg&usq=AFQjCNHzr7gVWnKvT0ySfYoDnI9hPpA&bvm=bv.43287494.dAwC](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDAQFJAA&url=http%3A%2F%2Fclinicaltrialsresults.org%2FESLides%2FESC%25202012%2FSchillinger_ACCESS-EU-1_Year_Outcomes_(ESC_2012)_v1%25203.ppt&ei=QvNBUBPoAaavygGvyoCAAg&usq=AFQjCNHzr7gVWnKvT0ySfYoDnI9hPpA&bvm=bv.43287494.dAwC)
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-406.
- Stone GW, Clinical Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Extremely High Surgical Risk Patients. The COAPT trial. TCT conference. Miami, 2012 [citado Dic 2012]. Disponible en: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=113819>
- Jimenez JH, Forbes J, Croft LR, Small L, He Z, Yoganathan AP. Effects of annular size, transmitral pressure, and mitral flow rate on the edge-to-edge repair: an in vitro study. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1362-8.
- Banks DA. Con Mitral regurgitation can be reliably assessed under general anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:558-60.
- Chin JH, Lee EH, Choi DK, Choi IC. The effect of depth of anesthesia on the severity of mitral regurgitation as measured by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:994-8.
- Herrmann HC, Kar S, Siegel R, Fail P, Loghin C, Lim S, et al. Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip device on mitral valve area and gradient. *EuroIntervention*. 2009;4:437-42.
- Price S, Norwood C, Williams J, McElderry H, Merryman WD. Radiofrequency ablation directionally alters geometry and biomechanical compliance of mitral valve leaflets: refinement of a novel percutaneous treatment strategy. *Cardiovasc Eng Technol*. 2010;1:194-201.
- Williams JL, Toyoda Y, Ota T, Butkin D, Katz W, Zenati M, et al. Feasibility of myxomatous mitral valve repair using direct leaflet and chordal radiofrequency ablation. *J Interv Cardiol*. 2008;21:547-54.
- Bajona P, Katz WE, Daly RC, Zehr KJ, Speziali G. Beating-heart, off-pump mitral valve repair by implantation of artificial chordae tendinae: an acute in vivo animal study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:188-93.

52. Panic G, Ristic M, Putnik S, Markovic D, Divac I, Babic UU. A novel technique for treatment of mitral valve prolapse/flail. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:1568-70.
53. Daly R. Neochord update: From TACT trial update to percutaneous cords [abstract]. TCT conference. Miami, 2012 [citado Dic 2012]. Disponible en: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=114968>
54. Grossi EA, Patel N, Woo YJ, Goldberg JD, Schwartz CF, Subramanian V, et al. Outcomes of the RESTOR-MV Trial (Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1984-93.
55. Pedersen WR, Block P, Leon M, Kramer P, Kapadia S, Babaliaros V, et al. iCoapsys mitral valve repair system: percutaneous implantation in an animal model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:125-31.
56. Raman J, Jagannathan R, Chandrashekar P, Sugeng L. Can we repair the mitral valve from outside the heart?. A novel extra-cardiac approach to functional mitral regurgitation. *Heart Lung Circ.* 2011;20:157-62.
57. Raman J. Epicardial mitral valve repair: Mardil-BACE [abstract]. Washington: TCT conference; 2010.
58. Sondergaard L. CardiAQ program update: Featuring the world's. First successful transcatheter mitral valve implant [abstract]. TCT conference. Miami, 2012 [citado Dic 2012]. Disponible en: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=114961>
59. Lino K, Boldt J, Lozonschi L, Metzner A, Schoettler J, Petzina R, et al. Off-pump transapical mitral valve replacement: evaluation after one month. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:512-7.
60. Banai S, Jolicoeur EM, Schwartz M, Garceau P, Biner S, Tanguay JF, et al. Tiara: a novel catheter-based mitral valve bioprosthesis: initial experiments and short-term pre-clinical results. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1430-1.
61. Shuto T, Kondo N, Dori Y, Koomalsingh KJ, Glatz AC, Rome JJ, et al. Percutaneous transvenous Melody valve-in-ring procedure for mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2475-80.
62. Kondo N, Shuto T, McGarvey JR, Koomalsingh KJ, Takebe M, Gorman RC, et al. Melody valve-in-ring procedure for mitral valve replacement: feasibility in four annuloplasty types. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:783-8.
63. Kempfert J, Blumenstein JM, Borger MA, Linke A, Lehmann S, Pritzwald-Stegmann P, et al. Minimally invasive off-pump valve-in-a-valve implantation: the atrial transcatheter approach for re-operative mitral valve replacement. *Eur Heart J.* 2008;29:2382.
64. Montorfano M, Latib A, Chieffo A, Moshiri S, Franco A, Grimaldi A, et al. Successful percutaneous antegrade transcatheter valve-in-valve implantation in the mitral position. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:1246-7.
65. Bruschi G, Barosi A, Colombo P, Botta L, Oreglia J, De Marco F, et al. Direct transatrial transcatheter sapien valve implantation through right minithoracotomy in a degenerated mitral bioprosthetic valve. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1708-10.
66. Schaefer U, Frerker C, Bader R, Schmoedel M, Busse C, Kuck KH. Transcatheter access route options for treatment of degenerated mitral valve prosthesis with a balloon-expandable biological valve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.24679>.
67. Cheung AW, Gurvitch R, Ye J, Wood D, Lichtenstein SV, Thompson C, et al. Transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantations for a failed bioprosthesis: a case series. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:711-5.
68. Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Knap M, Blankenberg S, et al. Transcatheter mitral valve-in-valve implantation in patients with degenerated bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:341-9.
69. Cerillo AG, Chiaramonti F, Murzi M, Bevilacqua S, Cerone E, Palmieri C, et al. Transcatheter valve in valve implantation for failed mitral and tricuspid bioprosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:987-95.
70. Cheung A, Al-Lawati A. Transcatheter mitral valve-in-valve implantation: current experience and review of literature. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:181-6.
71. Dvir D, Webb J, Schäfer U, Treede H, Bleiziffer S, Latib A, et al. TCT-797 Transcatheter mitral valve-in-valve/valve-in-ring implantations for degenerative post surgical valves: results from the Global Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.842>.
72. Sand ME, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Karp RB. A comparison of repair and replacement for mitral valve incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:208-19.
73. Reardon MJ, David TE. Mitral valve replacement with preservation of the subvalvular apparatus. *Curr Opin Cardiol.* 1999;14:104-10.