

Artículo Especial

Reparación percutánea de la válvula mitral con Mitraclip. Estado actual de la evidencia.

Percutaneous mitral valve repair with Mitraclip. Current state of the evidence

Marcelo A. Agüero, Walter J. García.

Instituto de Cardiología de Corrientes. "Juana F. Cabral". Corrientes, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Marzo de 2021

Aceptado después de revisión

el 6 de Mayo de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores reportan ser "proctors" de Abbott para el producto Mitraclip

Palabras clave:

Insuficiencia mitral.

Mitraclip.

Reparación percutánea de la válvula mitral.

Keywords:

Mitral regurgitation.

Mitraclip.

Percutaneous mitral valve repair.

RESUMEN

Una proporción elevada de pacientes con Insuficiencia Mitral no acceden a la terapia quirúrgica correctiva por diferentes motivos. Para ellos, el tratamiento farmacológico logra aliviar los síntomas pero no corrige el curso ominoso de la enfermedad.

La reparación percutánea borde a borde con Mitraclip permite abordar pacientes inoperables, de alto riesgo quirúrgico o en quienes la cirugía no está indicada. Dicha terapia se encuentra disponible en Argentina desde el año 2015.

En el presente artículo revisamos la evidencia disponible de su utilidad y aspectos relacionados a la selección de pacientes para terapia con Mitraclip.

Percutaneous mitral valve repair with Mitraclip. Current state of the evidence.

ABSTRACT

For many reasons, surgery is not available in a high proportion of patients with Mitral Regurgitation. For them, medical treatment can ameliorate symptoms but doesn't improve the ominous prognosis of the disease.

Percutaneous edge-to-edge repair with Mitraclip allows to address inoperable or high surgical risk patients or those in whom surgery is not indicated. This therapy is available in Argentina since 2015.

In this paper we review available evidence and aspects related to patient selection for Mitraclip therapy.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Mitral (IM) es una patología altamente prevalente. Dicha prevalencia aumenta con la edad afectando, en sus formas moderadas o severas, a cerca del 10% de la población mayor a 75 años.

Esta valvulopatía genera gran impacto en el pronóstico de quienes la padecen. Librada a su evolución natural los pacientes con IM severa presentan una mortalidad del 50% a 5 años. Además, la calidad de vida se ve severamente afectada ya que el 90% de los sobrevivientes presentan hospitalizaciones por Insuficiencia Cardíaca (IC) durante el mismo período de tiempo¹. Por otra parte gran número de pacientes no acceden a la cirugía de reparación o reemplazo valvular. Los principales factores limitantes para la opción quirúrgica son la edad avanzada, la disfunción del Ventrículo Izquierdo (VI) y las co-morbilidades².

En este contexto de enfermedad prevalente, alta morbimortalidad y número elevado de pacientes que no pueden acceder a la cirugía correctora surgen las opciones endovasculares.

La terapia de reparación borde a borde con Mitraclip es la más difundida de dichas técnicas endovasculares. Su penetración se ha ampliado luego de la publicación de registros y trabajos randomizados que motivaron la aprobación por FDA y otras entidades regulatorias. Actualmente más de 100000 pacientes se han tratado con esta técnica. En la Argentina la terapia se encuentra disponible desde el año 2015 en que se realizó el primer implante³.

PROCEDIMIENTO

La reparación borde a borde con Mitraclip® (Abbott, Santa Clara, California, EEUU) consiste en la aproximación del borde libre de los velos Mitrales, generando un doble orificio de apertura en diástole y la reducción de la Insuficiencia Mitral en sístole. El procedimiento se inspira en la cirugía de Alfieri. Sin embargo, presenta importantes diferencias con esta, lo que explica en parte los resultados favorables de esta técnica.

En primer lugar, la reparación percutánea no requiere parada cardíaca, por lo tanto el operador dirige el clip al



FIGURA 1.
a) Clip de cromo-cobalto recubierto de poliéster. b) Sistema liberador con el clip conectado a su extremo distal.

jet de la insuficiencia. Además la propiedad de reposicionamiento del dispositivo permite testear diferentes zonas de clipado, optimizando la reducción de la regurgitación. En ocasiones 2 o más clips pueden implantarse con el fin de lograr la reducción óptima de la IM, siempre comprobando la ausencia de estenosis mitral residual.

El procedimiento se realiza bajo anestesia general, por punción venosa femoral. El clip, de cromo cobalto recubierto de poliéster (*Figura 1*), se encuentra conectado al extremo distal de un sistema liberador. El mismo es llevado hasta la aurícula izquierda luego de la punción transeptal. Posteriormente es avanzado al VI donde se captura el borde libre de los velos anterior y posterior. (*Figura 2*)

Además de la guía radioscópica, el eco-transeo-fágico (ETE) es la herramienta fundamental para cada uno de los pasos del procedimiento. La modalidad 3D permite una mejor comprensión de la patología y acorta los tiempos del procedimiento⁴.

El ETE no solamente es la principal modalidad de imagen para guiar la intervención sino que también es el método indispensable para la selección anatómica pre-procedimiento y para el seguimiento de los pacientes.

EVIDENCIAS QUE AVALAN SU USO

De la misma manera que clasificamos a la IM, podemos agrupar la evidencia de la utilidad del Mitraclip en los distintos tipos de patologías: orgánica y funcional.

a) EVIDENCIAS EN PATOLOGÍA ORGÁNICA

El primer trabajo randomizado publicado fue el estudio **EVEREST II**⁵ que comparó seguridad y eficacia de Mitraclip y cirugía en 279 pacientes con IM severa y patología predominantemente orgánica (73% de la población incluida). A 12 meses, la tasa del punto final primario combinado de eficacia fue alcanzado en el 55% de los pacientes del grupo percutáneo y en el 73% del grupo quirúrgico. La tasa de ocurrencia de los distintos componentes del punto final fueron: muerte: 6% para ambos grupos, cirugía por disfunción valvular 20% (grupo percutáneo) vs 2% (grupo quirúrgico) e IM 3+ o 4+ 21% vs 20% respectivamente. Con respecto a la seguridad del método la ocurrencia de eventos adversos mayores fue del 15% en el grupo percutáneo

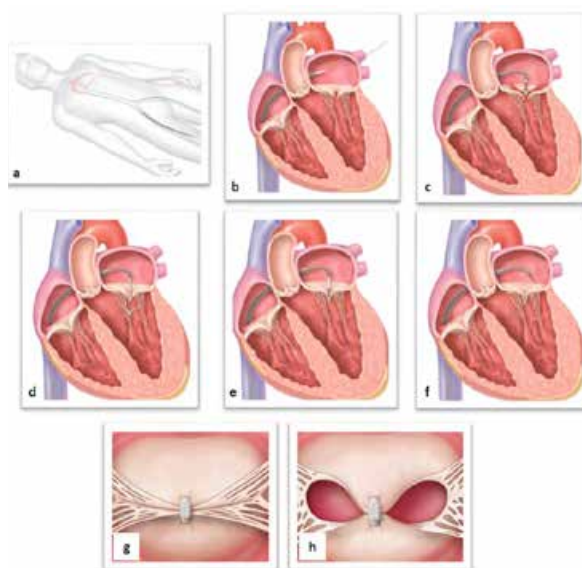


FIGURA 2.
Pasos del procedimiento. a) Punción venosa Femoral. b) punción transeptal. c) navegación del dispositivo en AI dirigiendo el clip hacia el Jet de Insuficiencia. d) Avance al VI. e) Clipado del borde libre de ambas valvas. f) Liberación del Clip. g) Clip liberado vista ventricular en sístole. h) Clip liberado vista ventricular en diástole: doble orificio de apertura valvular.

y 48% en el grupo quirúrgico a 30 días ($p < 0.001$), explicado principalmente por mayor necesidad de transfusiones en este último grupo.

El seguimiento a 5 años de este estudio permite una mejor comprensión de la utilidad de la técnica y de la durabilidad del método. Luego de la reparación percutánea, el 78% de los pacientes que requirieron cirugía fueron intervenidos en los primeros 6 meses. Más allá del año las curvas de supervivencia libre del punto final primario de eficacia corren paralelas. Esto permite dos reflexiones:

- La diferencia global a favor de la cirugía está explicada principalmente por el grupo de pacientes que no obtuvieron un resultado favorable inicial en la sala de hemodinamia. Actualmente algunos factores como mayor experiencia en los operadores, nuevas generaciones de dispositivos, tendencia a usar más de 1 clip para obtener mejores resultados, hacen que la tasa de éxito global de un procedimiento sea mucho mayor que la reportada en el estudio **EVEREST II**.
- En segundo lugar, si se excluyen los fracasos iniciales, el seguimiento más allá de 6 meses demuestra iguales tasas de necesidad de cirugía o de IM 3+ o 4+ con lo que el procedimiento demuestra ser tan duradero como la cirugía. Adicionalmente, la mortalidad a 5 años fue similar: 20.8% y 26.8% ($p = 0.4$) para grupos percutáneo y quirúrgico respectivamente.

Recientemente FDA ha aprobado el inicio del estudio randomizado **REPAIR MR** que evaluará la eficacia de Mi-

traclip en 500 pacientes con riesgo quirúrgico intermedio e IM severa orgánica. Este estudio aportará información importante respecto del lugar actual de esta terapia considerando el crecimiento de la experiencia de los operadores desde la publicación del **EVEREST II** y la introducción de las nuevas generaciones de dispositivos que permiten abordar con mayor eficacia esta patología.

b) EVIDENCIAS EN PATOLOGÍA FUNCIONAL

En la IM funcional la estructura valvular se halla íntegra y la disfunción de la misma se debe a la alteración en el sostén de dicha estructura. Evoluciona según un círculo vicioso en el cual la disfunción y/o dilatación del VI desplaza los músculos papilares (tenting) produciendo IM, lo cual a su vez sobrecarga volumétricamente y dilata aún más el VI, llevando a mayor insuficiencia. En pacientes con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida la IM es un predictor independiente de mortalidad⁶.

A la fecha no existen datos de estudios randomizados que evalúen la estrategia quirúrgica en este grupo de pacientes. El consenso general no apoya la indicación quirúrgica en pacientes con IM funcional, excepto en quienes deben ser revascularizados concomitantemente⁷.

Múltiples registros y trabajos no randomizados han demostrado que la terapia con Mitraclip se asocia a reducción sostenida de diámetros y volúmenes ventriculares, mejoría de la fracción de eyección, de la clase funcional y de la calidad de vida^{8,9,10}.

Estos resultados alentadores generaron la hipótesis que la IM funcional, además de ser un marcador de severidad y predictor de mala evolución en pacientes con IC, podría ser un "target" terapéutico para interrumpir el círculo vicioso antes descrito y de esta manera impactar positivamente en el pronóstico vital de esta población.

Se han publicado 2 trabajos randomizados que abordan este grupo de pacientes y analizaremos a continuación:

- **MITRA-FR:** randomizó a 304 pacientes con IM funcional a terapia con Mitraclip vs tratamiento médico. Al año de seguimiento no existieron diferencias en el punto final combinado: muerte u hospitalización por IC (54.6% vs 51.3%, $p=0.53$) ni en los componentes de dicho punto final¹¹.
- **COAPT:** 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 $< a 2+$, 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 mortalidad¹².

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 $< a 2+$) 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 (VFD-VI 135±35 ml/m² vs 101 ml±34 ml/m² 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.

Adicionalmente, dos estudios más se encuentran en curso en pacientes con IM y disfunción del VI. El RESHAPE HF 2, con un grupo control con tratamiento médico óptimo y el MATTERHORN, con una rama quirúrgica. Ambos estudios permitirán una mejor comprensión acerca de que pacientes obtienen el mayor beneficio con la terapia percutánea como así también del rol de la cirugía en los pacientes con IM funcional.

RESULTADOS CON LA TERCERA GENERACIÓN DEL DISPOSITIVO

En los estudios mencionados y en la práctica clínica se han utilizado las primeras dos generaciones del dispositivo. En el año 2018 se han introducido cambios en el diseño, en lo que se denomina la tercera generación del Mitraclip, que ya se encuentra disponible en Argentina. En esta nueva generación se verifican dos cambios:

- Mejorías en el sistema de liberación del clip, que permite dirigir el mismo con mayor precisión hacia el segmento valvular deseado.



FIGURA 3. Medidas de Mitraclip NTR y XTR (3era. Generación del Mitraclip).

- Dos medidas de clips:
 - a) Mitraclip NTR: medidas idénticas al Mitraclip original.
 - b) Mitraclip XTR: brazos del clip mas largos para facilitar el “agarre” o grasping en los velos mitrales. (*Figura 3*)

El registro EXPAND evaluó la experiencia clínica en el mundo real sobre 1000 pacientes consecutivos sometidos a tratamiento con MITRACLIP NTR/XTR. Se trató de un registro observacional, prospectivo, multicéntrico, internacional, no randomizado.

El éxito del procedimiento fue alcanzado en el 95.9% de los pacientes, siendo la tasa de éxito mas alta reportada a la fecha.

- En el 87.1% de los pacientes con IM orgánica se consiguió como resultado final una IM leve o menor a 30 días.
- En el 90.1% de los pacientes con IM funcional se consiguió como resultado final una IM leve o menor a 30 días.

Además de esta alta efectividad el procedimiento demostró nuevamente seguridad con una tasa del 2% de eventos adversos valvulares en la población estudiada.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Según la evidencia expuesta los pacientes candidatos para terapia con Mitraclip son:

- 1) Pacientes con patología orgánica (válvulas flails y prolapso valvulares), sintomáticos, con riesgo quirúrgico elevado o prohibitivo según criterios del EVEREST II HR study y REALISM: mortalidad quirúrgica >12 según score STS o estimado según el investigador en base a criterios preespecificados (*Tabla 1*)
- 2) Pacientes con IM severa funcional, internación por IC previa e IC CF II a IVa, a pesar del tratamiento médico óptimo.

Además de estas indicaciones clínicas el paciente debe reunir criterios anatómicos específicos basados en un pro-

TABLA 1.

Factores de riesgo quirúrgico	
Aorta en porcelana	Cirrosis hepática
Ateroma móvil en Aorta ascendente	3 de los siguientes factores de riesgo STS:
Post-radiación mediastinal	• Creatinina > 2.5 mg/dl
IM funcional con Fey < 40%	• Cirugía torácica previa
Mayores a 75 años con Fey < 40%	• Edad > 75 años
Esterntomía previa con by-pass permeables	• Fey < 35%
2 cirugías torácicas previas	

IC: Insuficiencia Cardíaca, EPOC: Enfermedad Obstructiva crónica, ATC: Angioplastia Transluminal Coronaria, CRM: Cirugía de Revascularización Miocárdica.

TABLA 2

Criterios anatómicos según ETE para la selección de pacientes.

Óptimo	Intermedio	Inapropiado
Patología en segmento 2	Patología en segmento 1 o 3	Clefts o perforaciones
Ausencia de calcificaciones	Leve calcificación fuera del área de clipado, calcificación del anillo, anuloplastia con anillo	Calcificación severa
Área valvular >4 cm²	Área valvular > 3 cm ² con buena motilidad de valvas	Estenosis mitral: área 3 cm ² , gradiente medio 5 mmHg.
Long. valva posterior >10 mm	Long. valva posterior 7 a 10 mm	Long. valva posterior < 7 mm
Grosor y movilidad valvular normales	Restricción (Carpentier IIIb)	Engrosamiento y restricción reumática (Carpentier IIIa)
Funcionales: profundidad de coaptación < 11mm y longitud de coaptación > 2mm	Funcionales: profundidad de coaptación >11 mm y longitud de coaptación < 2mm	
Orgánicos: profundidad del flail ≤ 15 mm. Ancho del gap ≤ 10 mm	Orgánicos: profundidad del flail >15 mm y ancho del gap >10 mm, con áreas valvulares grandes que permitan implantar más de 1 clip	Enfermedad de Barlow

toloco de evaluación por eco-transesofágico. Al inicio de la experiencia se recomienda el tratamiento de casos anatómicamente óptimos. Operadores con más experiencia abordan con seguridad y eficacia casos seleccionados de complejidad intermedia. (*Tabla 2*)

TRASLADO DE LAS EVIDENCIAS A LAS GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Recientemente se han publicado las nuevas guías del ACC/AHA para el manejo de pacientes con enfermedades cardíacas valvulares en las que asigna a la terapia con Mitraclip indicación Clase2a para pacientes con:

- a) Insuficiencia Mitral severa sintomática, patología orgánica, riesgo quirúrgico alto o prohibitivo y anatomía factible.
- b) Insuficiencia Mitral severa funcional, sintomática a pesar del tratamiento médico óptimo y anatomía factible.

CONCLUSIONES

La terapia de reparación Mitral, borde a borde, con Mitraclip se encuentra disponible en Argentina desde el año 2015. Se trata de una modalidad terapéutica probada que, según la evidencia acumulada en la investigación clínica y ya trasladada a guías de práctica clínica, beneficia a pacientes con patología orgánica y funcional, que cumplan criterios anatómicos y clínicos derivados de los estudios randomizados expuestos previamente.

El desarrollo de nuevas generaciones del dispositivo que permita abordar anatomías más complejas, el incremento en la experiencia de los operadores y la llegada de información de estudios en curso puede modificar a futuro las indicaciones actuales.

BIBLIOGRAFIA

1. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and Outcomes of Unoperated Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation and Heart Failure: Comprehensive Analysis to Determine the Potential Role of MitraClip for This Unmet Need. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (2) 185-86.
2. Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?. *Eur Heart J* **2007**; 28 (11): 1358-65.
3. Agüero MA, Baccaro JA, Liva PD, et al. Tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral: primer implante de MitraClip en Argentina. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* **2016**; (02): 0092-0095.
4. Feldman T, et al. (eds.), Atlas of Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair, 13. doi 10.1007/978-1-4471-4294-2_2, © Springer-Verlag London **2013**.
5. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* **2015**; 66 (25): 2855-59.
6. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. 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.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax J, al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for themanagement of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thorac Surg* **2017**; 00: 1-49.
8. Surder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, et al. Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart* **2013**; 99 (14): 1034-40.
9. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, et al. Gender-related clinical and echocardiographic outcomes at30-day and 12-month follow up after MitraClip implantation in the GRASP registry. *Catheterization and cardiovascular interventions :official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. **2015**; 85 (5): 889-97.
10. Butter C, Franzen O, Treede H, et al. Analysis of outcomes at 12 months by mitral regurgitation etiology in the ACCESS-EUROPE phase I study. In: *EuroIntervention*, editor. EuroPCR; Paris: EuroIntervention; **2013**.
11. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, G, Leurent G, et al Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. December 13, 2018 *N Engl J Med* **2018**; 379: 2297-2306.
12. 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.
13. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77 (4): 450-500.