UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Estudio de Predictores en REparación MItral (PREMIT): Impacto de la valoración ecocardiográfica en la predicción de resultados agudos y a medio plazo en la reparación mitral transcatéter con técnica borde-borde

Chi Hion Li Li

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral

Estudio de Predictores en REparación MItral (PREMIT):

Impacto de la valoración ecocardiográfica en la predicción de resultados agudos y a medio plazo en la reparación mitral transcatéter con técnica borde-borde

Doctorando: Chi Hion Li Li

Directores de tesis: Francesc Carreras Costa y Dabit Arzamendi Aizpurua
Tutor de tesis: Joan Cinca Cuscullola

Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina
Barcelona, 2024

AGRADECIMIENTOS

Éste ha sido un camino muy largo en el que he podido compartir con multitud de compañeros, amigos y familiares. En primer lugar, quería dar las gracias a aquellas personas que me iniciaron en este proceso y que han dirigido y tutorizado esta tesis: Fran, sense la teva pau, coneixement i generositat probablement no m'hagués dedicat a la imatge. Vas despertar el meu interés en aquesta especialitat i sempre m'has estimulat per continuar avançant. Joan, has sigut un tutor impecable. La teva habilitat natural en fer preguntes i plantejar com resoldre-les ha sigut clau per donar-li forma a la tesi. Y Dabit, qué decir de ti que no sepas. Me has acompañado y animado en todo el proceso, ayudándome en los momentos en que tiraba la toalla, que no han sido pocos... Eres la pareja más estable que he tenido y gran parte de lo que sé/soy lo hemos aprendido/alcanzado juntos. No siempre ha sido fácil (ni siempre lo he puesto fácil). Pero tienes esa habilidad natural de facilitarlo, de ver el lado positivo, de confiar y compartir. Eres amarillo fluorescente. Me alegra y enorgullece poder tenerte como jefe, y amigo.

Agradecer en especial a Xavi y Lluís, por luchar juntos hasta el final para intentar que saliera publicado el artículo. Sois geniales. Azul-verde geniales. A Estefanía, Albert y al resto de compañeros y amigos de hemodinámica, imagen cardíaca y del servicio de Cardiología de mi Hospital de Sant Pau, que hacen que el trabajo no se vea como una obligación, sino como una forma de vivir la vida mientras se disfruta de ella. A esto lo llaman *vocación*, y tengo la suerte de poderla compartir con vosotros.

Y sin duda tengo que agradecer y reconocer el tiempo y la paciencia que ha dedicado mi familia. Comenzando con mis padres Wu Xuan y Chu Zhen y mis hermanos María, Felipe y Felisa, que me habéis acompañado y guiado en mi formación como persona y profesional. Gracias a Nuria por tu paciencia, aunque ya notes lejana la época en que comenzó este camino. A mi hija Martina por soportar mis cambios de humor y la falta de tiempo, si bien siempre fuiste mi prioridad desde que llegaste al mundo. I a la meva estimada Helena. Sense tú no hagués acabat aquest camí. El teu suport i amor incondicional m'ha animat a arribar fins al final. Gràcies per acompanyar-me.

muchas gracias a tod@s

ABREVIATURAS

AL - Anterior leaflet

AV - Atrio-ventricular

ETE - Ecocardiografía Transesofágica

FA - Fibrilación auricular

FEVI - Fracción de eyección ventricular izquierda

HTP - Hipertensión Pulmonar

IC - Intercomisural

IM - Insuficiencia mitral

IMF - Insuficiencia mitral funcional

LVOT - Left Ventricular Outflow Tract

M-TEER - Mitral Transcatheter Edge-to-edge repair

NYHA - New York Heart Association

ORE - Orificio Regurgitante Efectivo

PL - Posterior leaflet

TRC - Terapia de resincronización cardíaca

VTSVI - Volumen telesistólico de ventrículo izquierdo

VTDVI - Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Anatomía valvular mitral. 17
Figura 2: Esqueleto cardíaco y anillos valvulares. 18
Figura 3: Aparato subvalvular mitral. 21
Figura 4: Clasificación de Carpentier. 24
Figura 5: Tipos de insuficiencia mitral 25
Figura 6: Cuantificación de IM 26
Figura 7: Tratamiento de IM funcional 32
Figura 8: Recomendaciones de intervención valvular. 33
Figura 9: Plicatura borde-borde descrita por Alfieri 34
Figura 10: Tamaños de dispositivos MitraClip G4 y PASCAL 36
Figura 11: Análisis ecocardiográfico de la válvula mitral. 38
Figura 12: Recomendaciones de las guías ESC 2021 para M-TEER 40
Figura 13: *Tilting* de dispositivo en liberación (α) y en dispositivo libre (β) 50
Figura 14: Flujo de pacientes 53
Figura 15: Algoritmo para la selección de dispositivos 63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales. 54
Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos basales. 55
Tabla 3. Resultados del procedimiento 56
Tabla 4. Características por dispositivos largos y cortos 59
Tabla 5. *Tilting* de los dispositivos 59

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN **9**

ABSTRACT **13**

1- INTRODUCCION **17**

1.1- ANATOMÍA DEL COMPLEJO VALVULAR MITRAL 17

1.1.1- El anillo mitral *17*

1.1.2- Los velos valvulares *19*

1.1.3- Las cuerdas tendinosas *19*

1.1.4- Los músculos papilares *20*

1.2- HISTOLOGÍA DE LOS VELOS VALVULARES MITRALES 21

1.3- DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL 22

1.4- PREVALENCIA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL 27

1.5- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS 28

1.6- HISTORIA NATURAL 28

1.7- TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA MITRAL GRAVE 31

1.7.1- TRATAMIENTO MÉDICO *31*

1.7.2- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO *32*

1.7.3- TRATAMIENTO TRANSCATÉTER *34*

2- JUSTIFICACIÓN **43**

3- HIPÓTESIS **45**

4- OBJETIVOS **47**

5- MATERIAL Y MÉTODOS **49**

5.1- DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN 49

5.2- DEFINICIONES 49

5.3- ANÁLISIS ESTADÍSTICO 51

6- RESULTADOS **53**

6.1- RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO E INTRA-HOSPITALARIOS. 56

6.2- PREDICTIBILIDAD Y *TILTING* DE DISPOSITIVOS TEER 58

6.2.1- Tilting en la liberación *58*

6.2.2- Tilting del dispositivo libre *58*

6.3- Seguimiento 59

7- DISCUSIÓN 61

7.1- Tilting de los dispositivos 61

7.2 Selección y comparación entre tipos de dispositivos 62

7.2.1- Captura independiente, optimización y cantidad de tejido 69

7.2.2- Seguimiento a medio plazo 70

7.3- LIMITACIONES 70

8- CONCLUSIONES 73

9- PERSPECTIVAS FUTURAS 75

10- BIBLIOGRAFÍA 77

11. ANEXOS 90

11.1- Anexo 1. Experiencia inicial del tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral con dispositivo MitraClip en España 90

11.2- Anexo 2. Iberian experience with PASCAL transcatheter edge-to-edge repair for mitral valve regurgitation. 97

11.3- Anexo 3. Propofol sedation administered by cardiologists in echocardiography studies. 105

11.4- Anexo 4. Four mitraClips® deployed in a mitral valve. 113

11.5- Anexo 5. Percutaneous Mitral Valve Repair: Outcome Improvement with Operator Experience and a Second-Generation Device. 115

11.6- Anexo 6. Transcatheter mitral repair according to the cause of mitral regurgitation: real-life data from the Spanish MitraClip registry. 127

11.7- Anexo 7. Transcatheter edge-to-edge mitral repair in the presence of mitral annulus calcification. 137

11.8- Anexo 8. Transcatheter Mitral Repair for Functional Mitral Regurgitation According to Left Ventricular Function: A Real- Life Propensity-Score Matched Study. 148

11.9- Anexo 9. Global Longitudinal Strain Predicts Outcomes in Patients with Reduced Left Ventricular Function Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Repair. 163

11.10- Anexo 10. Reparación mitral transcatéter mediante dispositivo PASCAL: experiencia inicial. 175

11.11- Anexo 11. New PASCAL Ace implant system in complex percutaneous mitral valve repair. 178

11.12- Anexo 12. Papel de las técnicas de imagen en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral 181

RESUMEN

La insuficiencia mitral (IM) es la enfermedad valvular más frecuente en la población occidental con una prevalencia global alrededor del 2% en las formas moderadas a graves[1–3]. La detección de una valvulopatía moderada o grave reduce la expectativa de vida en un 14% a 5 años y un 18% a 8 años[4].

La evolución natural en la insuficiencia mitral grave es variable y depende de una combinación del volumen regurgitante, el estado del miocardio y la causa de la IM. La etiología más frecuente de insuficiencia mitral es la primaria (55-60%) con una distribución de secundaria y mixta de entre el 25-30% y 13-14% respectivamente[2,5].

Ningún tratamiento médico ha demostrado cambiar la historia natural de la insuficiencia mitral primaria grave. Sin embargo, en la IM secundaria con FEVI ≤40%, el tratamiento médico optimizado de insuficiencia cardíaca[6,7] es el primer paso en el tratamiento de todos los pacientes. La cirugía reparadora valvular mitral en IM primaria es el tratamiento de elección en los pacientes sintomáticos con riesgo quirúrgico asumible, siempre que los resultados esperados sean duraderos (recomendación clase I, nivel de evidencia B de las guías 2021 de la ESC)[1]. En insuficiencia mitral secundaria, la cirugía aislada de la válvula mitral tiene unas indicaciones restrictivas por su elevado riesgo quirúrgico, las elevadas tasas de recurrencia de la IM y la ausencia de beneficio pronóstico[1].

En este contexto, el 50% de los pacientes con IM severa sintomática no eran intervenidos debido a su comorbilidad o al estado del funcionalismo ventricular[8–10], con una mortalidad que alcanzaba el 50% a 5 años y una tasa de hospitalización del 90% entre los supervivientes. Por todo esto, las terapias transcatéter han emergido como una alternativa a la cirugía eficaz y segura[11,12].

MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, California) fue el primer sistema comercializado para la reparación transcatéter de la insuficiencia mitral. Emula la técnica quirúrgica de Alfieri y se fundamenta en el acercamiento de los bordes anterior y posterior de la válvula mitral

(reparación tipo M-TEER de sus siglas en inglés, Mitral - Transcatheter Edge-to-edge repair). MitraClip recibió la aprobación del mercado europeo (CE) en 2008 y del mercado americano (FDA) en 2013 para el tratamiento de la insuficiencia mitral.

El sistema de reparación mitral transcatéter PASCAL (Edwards Lifesciences, Irvine, California) es el segundo dispositivo comercializado para M-TEER. La primera generación (PASCAL P10) recibió el marcaje CE en 2019 y FDA en 2022.

Los dispositivos de reparación M-TEER acceden a la válvula mitral a través de un sistema de catéteres que se introducen por una punción venosa femoral, alcanzan la aurícula derecha y seguidamente la aurícula izquierda con una punción transeptal. Los dispositivos se mantienen conectados al sistema de catéteres hasta su liberación, tras la cual queda fijado en los velos anterior y posterior de la válvula mitral. El *tilting* o desplazamiento del dispositivo tras la liberación es una preocupación actual y se ha relacionado con incrementos de la regurgitación final.

HIPÓTESIS

La hipótesis general de esta tesis es que "La valoración ecocardiográfica durante la reparación valvular mitral con los nuevos dispositivos de reparación borde-borde MitraClip G4 y PASCAL predice el resultado inmediato y a medio plazo de los procedimientos"

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es analizar los resultados clínicos de la reparación mitral transcatéter con nuevos dispositivos y su correlación con los parámetros ecocardiográficos obtenidos durante el procedimiento.

Los objetivos secundarios son:

1.- Analizar la eficacia y seguridad de los nuevos dispositivos

2.- Analizar el *tilting* o ángulo de desplazamiento que tienen los dispositivos justo en el momento de la liberación y en los latidos subsiguientes.

3.- Correlacionar el *tilting* con los eventos clínicos y ecocardiográficos en el seguimiento.

MÉTODOS

Este estudio de Predictores en REparación MItral (PREMIT) incluyó de forma prospectiva y consecutiva a los pacientes con IM tratados con la terapia transcatéter borde-borde en un centro terciario durante el periodo comprendido entre octubre de 2019 y julio de 2023. La asignación del tipo de dispositivo MitraClip G4 o PASCAL se basó en los criterios del equipo de intervención.

Se analizaron los cambios en el dispositivo o *tilting* después de su liberación y las consecuencias clínicas y ecocardiográficas.

RESULTADOS

Se incluyeron a 113 pacientes tratados consecutivamente con dispositivos MitraClip G4 y PASCAL entre octubre de 2019 y julio de 2023. Se descartaron para el análisis a 6 pacientes y la muestra final fue de 107 pacientes.

La mediana de edad fue de 78 años, el 28% fueron mujeres con un EuroSCORE II del 4.2%. El 65% de los pacientes estaban en clase funcional NYHA ≥ III y el 59% habían requerido hospitalización por insuficiencia cardíaca en el último año. El 34% de los pacientes tratados tenían IM degenerativa por prolapso valvular.

MitraClip fue implantado en 50 pacientes y PASCAL en 57. Las características ecocardiográficas basales fueron diferentes entre ambos grupos. MitraClip trató prolapsos más amplios con regurgitaciones más severas. Se implantó un dispositivo en el 73% de los procedimientos y dos en el 24%. La IM residual fue ≤2+ en el 99% y ≤1+ en el 73% sin diferencias significativas entre grupos.

La cantidad de velo capturado fue mayor con dispositivos PASCAL (7mm posterior y 10mm anterior) comparado con MitraClip (6mm y 8mm, $p<0,01$), asociado a una mayor tasa de optimización de la captura (95% en PASCAL vs 16% en MitraClip, $p<0,01$).

La mediana de *tilting* fue 8,8º en la liberación y 3,3º en dispositivo libre. Un mayor *tilting* estuvo estadísticamente asociado con una anatomía valvular prolapsante, una mayor longitud

de velo posterior y el uso de dispositivos de captura largos (MitraClip XT/XTW y PASCAL Ace). *Tilting* de liberación mayores se relacionaron con la necesidad de múltiples dispositivos sin que mediara un incremento agudo de la insuficiencia mitral.

El combinado de eventos adversos muerte, reingreso, reintervención o IM≥3 a 12 meses ocurrió en el 30% de los pacientes. Estos eventos tuvieron una asociación con el grado de *tilting* en la liberación (8,2º del grupo sin eventos vs 10,4º de *tilting* IC en liberación del grupo con eventos, p=0,056) y estuvo también relacionado con el tipo de dispositivo utilizado (21% de eventos en PASCAL y 40% de eventos en MitraClip p=0,03). La asociación de los eventos entre dispositivos se mantuvo al analizar específicamente las etiologías no prolapsantes (p=0,045).

CONCLUSIONES

Los nuevos dispositivos en M-TEER (MitraClip G4 y PASCAL) son eficaces y seguros para el tratamiento de diferentes tipos de insuficiencia mitral.

Hubo una selección preferencial de dispositivos MitraClip en prolapsos más amplios con mayores grados de regurgitación.

El *tilting* global en dispositivos M-TEER estuvo asociado a la etiología prolapsante de la IM.

El *tilting* de liberación se asoció además al uso de dispositivos largos (MitraClip XT/XTW o PASCAL Ace) y a la necesidad de múltiples dispositivos para reducir la IM, sin que mediara un empeoramiento agudo del resultado.

Un mayor *tilting* de liberación, el tipo de dispositivo usado y la tasa de optimización de captura de velo estuvo relacionado con los eventos adversos en el seguimiento.

ABSTRACT

Mitral regurgitation (MR) is the most common valvular disease in Western population with a global prevalence of around 2% in moderate to severe forms. Detection of moderate or severe valve disease reduces life expectancy by 14% at 5 years and 18% at 8 years.

The natural history of severe mitral regurgitation is variable and depends on a combination of regurgitant volume, myocardial status, and the cause of MR. The most common etiology of mitral insufficiency is primary (55-60%) with a secondary and mixed distribution of between 25-30% and 13-14%, respectively.

No medical treatment has been shown to change the natural history of severe primary mitral regurgitation. However, in secondary MR with LVEF ≤40%, optimized medical treatment of heart failure is the first step in the treatment of all patients. Mitral valve repair surgery in primary MR is first treatment in symptomatic patients with acceptable surgical risk, as long as the expected results are durable (class I recommendation, level of evidence B of the 2021 ESC guidelines). In secondary mitral insufficiency, isolated mitral valve surgery has restrictive indications due to its high surgical risk, high MR recurrence rates, and lack of prognostic benefit.

In this context, up to 50% of patients with severe symptomatic MR did not undergo surgery due to their comorbidity or the ventricular function, with a mortality that reached 50% at 5 years and a hospitalization rate of 90% among survivors. For all this, transcatheter therapies have emerged as an effective and safe alternative to surgery.

MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, California) was the first marketed system for transcatheter repair of mitral regurgitation. It emulates Alfieri's surgical technique and is based on the approximation of the anterior and posterior leaflets of the mitral valve (M-TEER type repair, Mitral - Transcatheter Edge-to-edge repair). MitraClip received approval from the European market (CE) in 2008 and from the American market (FDA) in 2013 for the treatment of mitral regurgitation.

The PASCAL transcatheter mitral repair system (Edwards Lifesciences, Irvine, California) is the second device to be marketed for M-TEER. The first generation (PASCAL P10) received CE marking in 2019 and FDA in 2022.

The M-TEER repair devices access the mitral valve through a system of catheters that are introduced through a femoral venipuncture, reaching the right atrium and then the left atrium with a transseptal puncture. The devices remain connected to the catheter system until they are released. Tilting or displacement of the device after release is a current concern and has been related to increases in final regurgitation.

HYPOTHESIS

The general hypothesis of this thesis is that "Echocardiographic assessment during mitral valve repair with the new MitraClip G4 and PASCAL edge-to-edge repair devices predicts the immediate and medium-term outcome of the procedures"

OBJECTIVES

The main objective of the study is to analyze the clinical results of transcatheter mitral valve repair with new devices and its correlation with the echocardiographic parameters obtained during the procedure.

The secondary objectives are:

1.- Analyze the effectiveness and safety of the new devices

2.- Analyze the tilting or displacement angle of the devices after being released and in subsequent heartbeats.

3.- Correlate tilting with clinical and echocardiographic events at follow-up.

METHODS

This Predictors in MItral Repair (PREMIT) study prospectively and consecutively included patients with MR treated with transcatheter edge-to-edge therapy at a tertiary center during the

period between October 2019 and July 2023. Type assignment of MitraClip G4 or PASCAL device was based on the intervention team's criteria.
Changes in the device or tilting after release and the clinical and echocardiographic consequences were analyzed.

RESULTS

One hundred and thirteen patients consecutively treated with MitraClip G4 and PASCAL devices were included between October 2019 and July 2023. 6 patients were excluded from the analysis and the final sample was 107 patients.

The median age was 78 years, 28% were women with a EuroSCORE II of 4.2%. Sixty-five percent of patients were in NYHA functional class ≥ III and 59% had required hospitalization for heart failure in the last year. Thirty-four percent of treated patients had degenerative prolapsed MR.

MitraClip was implanted in 50 patients and PASCAL in 57. Baseline echocardiographic characteristics were different between both groups. MitraClip treated larger prolapses with more severe regurgitation. One device was implanted in 73% of the procedures and two in 24%. Residual MR was ≤2+ in 99% and ≤1+ in 73% with no significant differences between groups.

The amount of leaflet captured was greater with PASCAL devices (7mm posterior and 10mm anterior) compared to MitraClip (6mm and 8mm, $p<0.01$), associated with a higher capture optimization rate (95% in PASCAL vs 16% in MitraClip, $p<0.01$).

The median tilting was 8.8º after released and 3.3º in free tilting. Higher tilting degrees was statistically associated with prolapsed valves, larger posterior leaflet length, and the use of large devices (MitraClip XT/XTW and PASCAL Ace). Higher release tilting was also associated to the need for multiple devices without an acute increase in mitral regurgitation.
The combined end-point of death, readmission, reintervention or MR ≥3 at 12 months occurred in 30% of patients. These events were related with tilting at released (8.2º in the group without

events vs 10.4º, p=0.056) and it was also related with the device used (21% of events in PASCAL and 40% of events in MitraClip p=0.03), even when specifically non-prolapsed etiologies were analyzed (p=0.045).

CONCLUSIONS

New devices in M-TEER (MitraClip G4 and PASCAL) are effective and safe for the treatment of different types of mitral regurgitation.

There was a preferential selection of MitraClip devices in larger prolapses with greater degrees of regurgitation.

Tilting in M-TEER devices was associated with the prolapsing etiology of MR.

Release tilting was also associated with the use of large devices (MitraClip XT/XTW or PASCAL Ace) and the need for multiple devices to reduce MR, without an acute worsening of the outcome.

Higher release tilting, type of device used, and capture optimization rate were related to adverse events at follow-up.

1- INTRODUCCION

La enfermedad valvular mitral regurgitante es una entidad heterogénea que se caracteriza en última instancia por la insuficiencia al cierre de la válvula mitral (IM), generando un paso de sangre del ventrículo a la aurícula izquierda.

La estructura valvular mitral es un complejo anatómico formado por el anillo mitral, los velos mitrales anterior y posterior y el aparato subvalvular[13]. Éste último está formado por las cuerdas tendinosas y los músculos papilares que se insertan en la pared ventricular izquierda (figura 1). Estas estructuras trabajan en sincronía para facilitar la apertura y cierre de la válvula durante el ciclo cardíaco.

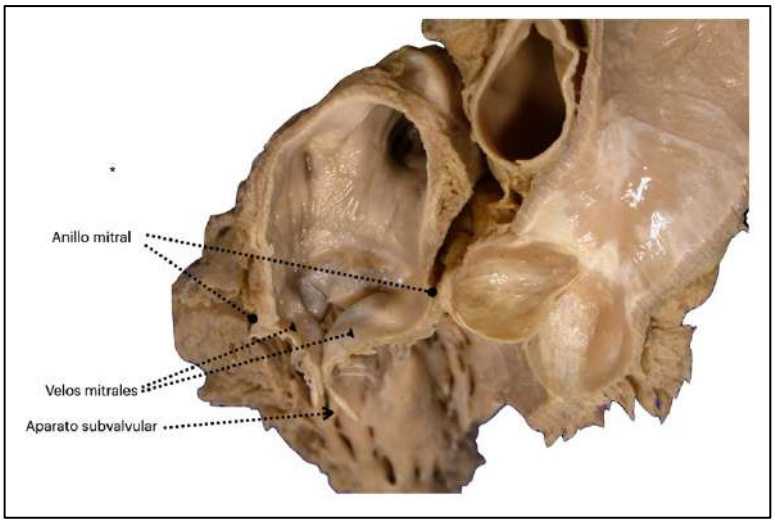


Figura 1 Anatomía valvular mitral.

1.1- ANATOMÍA DEL COMPLEJO VALVULAR MITRAL

1.1.1- El anillo mitral

El anillo mitral es una estructura fibrosa que circunscribe el perímetro de la válvula mitral en el surco atrio-ventricular izquierdo. Es el lugar de anclaje de la válvula, permite el aislamiento eléctrico entre la aurícula y el ventrículo y su conformación tridimensional es clave en el funcionalismo del complejo valvular. El anillo mitral se encuentra adyacente a la válvula

aórtica, compartiendo una continuidad fibrosa mitro-aórtica con el anillo aórtico a nivel de la cúspide coronariana izquierda y la mitad de la no-coronariana[14].

Actualmente se conoce que el anillo mitral tiene una conformación tridimensional con morfología en silla de montar. Sus picos, más alejados del ápex ventricular, se encuentran localizados anterior ("*riding horn*") y posteriormente mientras que sus valles, localizados medial y lateralmente, conforman las comisuras[14–16].

La presencia de un anillo completo de tejido conectivo que bordea la unión atrio-ventricular (AV) izquierda es excepcional[17,18]. Una banda fibrosa engrosada actúa como bisagra de la unión mitro-aórtica, entre los trígonos derecho e izquierdo. Desde ahí se extiende como una membrana discontinua a lo largo de la unión AV permitiendo el anclaje de la valva posterior y de la aurícula izquierda[19] (Figura 2).

La morfología 3D del anillo cambia a lo largo del ciclo cardíaco, con una conformación más plana y circular en diástole mientras que durante la contracción ventricular sistólica el anillo se desplaza desde los valles o comisuras hacia el ápex exagerando su conformación en silla de montar[18].

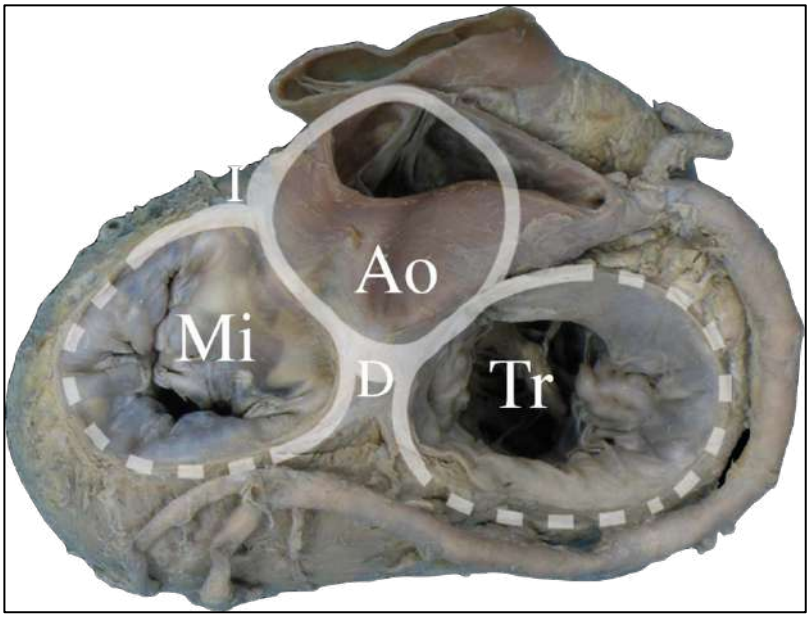


Figura 2: Esqueleto cardíaco y anillos valvulares.
Ao – Válvula aórtica, Mi – Válvula mitral, Tr – Válvula tricúspide, D – Trígono derecho, I – Trígono izquierdo.

1.1.2- Los velos valvulares

El velo mitral es una estructura fibrosa continua insertada alrededor del anillo mitral cuyo borde libre presenta varias indentaciones[20]. Dos de ellas tienen una distribución regular y dividen la estructura en dos valvas, la anterior o aórtica y la posterior o mural. Estas indentaciones principales identifican las dos áreas de comisuras, la anterolateral y la posteromedial que se caracterizan por tener una región central clara mediante transiluminación, sin zona rugosa distal y con los músculos papilares apuntando hacia ellas[20].

La **valva anterior** o aórtica es larga, triangular, con pocas o sin indentaciones. En la superficie auricular de la valva existe un reborde rugoso semilunar que ocupa el centímetro distal del velo, define la línea de cierre valvular y el grosor es debido a la abundancia de cuerdas que se insertan en su superficie ventricular. Proximal a la zona rugosa se diferencia una zona clara por transiluminación y una zona basal de anclaje[20,21].

La **valva posterior** o mural tiene un anclaje más ancho al anillo atrio-ventricular pero más corto que la anterior. Las indentaciones a lo largo del margen libre le dan una apariencia festoneada muy variable entre individuos, pero que es utilizado en la nomenclatura de Carpentier[22] para describir los diferentes segmentos: P1 como el más lateral, adyacente a la comisura anterior, P2 el segmento central y P3 el segmento más medial, adyacente a la comisura posterior. El velo anterior que se opone a cada segmento recibe el mismo nombre: A1, A2 y A3. Análogamente a la valva anterior pueden definirse tres zonas en la valva posterior: una rugosa donde se sitúa la línea de cierre valvular, una clara o membranosa y una basal.

1.1.3- Las cuerdas tendinosas

Las cuerdas tendinosas son finas estructuras fibroelásticas[23] que se originan de los músculos papilares o directamente de la pared ventricular y se insertan en la cara ventricular de la válvula mitral (cuerdas verdaderas) aunque también pueden conectar músculos papilares entre ellos o con la cavidad ventricular (cuerdas falsas). De promedio 25 cuerdas se insertan en la válvula mitral y la mayoría de ellas se ramifican[24]. Se clasifican habitualmente tres tipos de cuerdas según su lugar de inserción. Las *cuerdas primarias* se originan en los músculos papilares y se

insertan en el borde libre de ambos velos. Las *cuerdas secundarias* con origen en los papilares se insertan en la cara ventricular de la zona rugosa de ambos velos. Y las *cuerdas terciarias*, características de la valva posterior, se originan directamente de la pared ventricular o de pequeñas trabéculas carnales. El músculo papilar posterior da las cuerdas de la mitad medial de la válvula y su comisura mientras el músculo papilar anterior da las cuerdas de la mitad lateral de la válvula y de su comisura.

Las cuerdas tendinosas se pueden clasificar también según la forma de ramificación e inserción que presentan. Las cuerdas comisurales son 2 cuerdas que nacen de las puntas de los músculos papilares, se ramifican radialmente como las aspas de un ventilador y se insertan en el margen libre de las comisuras. Tienen un grosor de 0,7-1mm y una longitud de 12-14mm.
Las cuerdas de las indentaciones, son cuerdas que se insertan en las indentaciones de la valva posterior adoptando una ramificación radial similar a las cuerdas comisurales.
Las cuerdas de las valvas característicamente se dividen en tres cuerdas poco después de su origen en el músculo papilar. Una se inserta en el borde libre de la valva, otra más allá del borde libre en la misma zona rugosa y una intermedia se inserta entre las dos. El grosor medio es de 0,84mm con una longitud de 17,5mm en la valva anterior y de 0,65mm y 14mm en el velo posterior.
Hay dos cuerdas especialmente gruesas (1,24mm) que se insertan en la superficie ventricular de la línea de coaptación de la valva anterior, a las 4-5h (posteromedial, en visión de cirujano con la aorta a las 12h y la orejuela izquierda a las 9h) y a las 7-8h (anterolateral). Estas cuerdas son las "*strut*" y son cuerdas de mayor resistencia[24,25].

1.1.4- Los músculos papilares

Los músculos papilares son una especialización del miocardio ventricular izquierdo, una forma de transición del músculo al tejido conectivo de la válvula mitral pasando por las cuerdas tendinosas. Constituyen el anclaje del borde libre valvular al ventrículo y se posicionan en los segmentos medio-apicales del ventrículo izquierdo de forma alineada a las comisuras (Figura 3). A la comisura anterolateral habitualmente se conecta un solo papilar y a la comisura posterolateral hay dos o tres músculos en más del 60% de los casos (o un músculo con 2-3 cabezas)[21]. La irrigación del papilar anterior es habitualmente doble con ramas septales de la

arteria coronaria descendente anterior y ramas de la arteria coronaria circunfleja. El papilar posterior tiene una irrigación coronaria dependiente de un solo vaso, habitualmente la arteria coronaria derecha aunque en ocasiones la arteria circunfleja es la responsable de su irrigación[26]. Esta particular distribución contribuye a la vulnerabilidad del músculo papilar posterior para lesiones y disfunciones isquémicas.

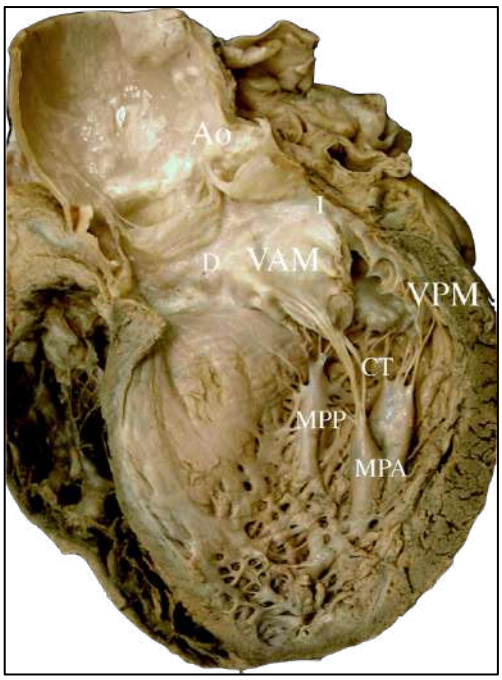


Figura 3: Aparato subvalvular mitral.
Ao – Válvula aórtica, VAM – Velo anterior mitral, D – Trígono derecho, I – Trígono izquierdo, VPM – Velo posterior mitral, CT – cuerdas tendionsas, MPA – Músculo papilar anterior, MPP – Músculo papilar posterior.

1.2- HISTOLOGÍA DE LOS VELOS VALVULARES MITRALES

Los velos de la válvula mitral adulta están conformados por cuatro capas de tejido, la superior y más adyacente a la aurícula es la *atrialis*, compuesta por fibras elásticas y de colágeno alineadas y recubiertas por una capa de endotelio. La siguiente capa es la *esponjosa*, conformada por una matriz extracelular de proteoglicanos y glicosaminoglicanos, junto con fibras elásticas. Esta capa comprende la mayor parte del borde libre valvular. La capacidad de los proteoglicanos y glicosaminoglicanos para retener agua permite su expansión volumétrica

y proporciona un amortiguador natural para compensar el continuo traumatismo de cierre de los velos.

Debajo de la esponjosa se encuentra la *fibrosa*, una importante capa de carga que forma el núcleo colágeno estructural central de cada valva, con fibras de colágeno alineadas. Está situada más cerca de la cara ventricular de la valva y enfrenta la mayor presión durante el cierre de la válvula. Esta capa se extiende desde el anillo hasta dos terceras partes del velo, estando ausente en el borde libre. Finalmente, la capa *ventricular,* está cubierta por una lámina continua de células endoteliales plegadas con fibras elásticas y de colágeno.

El grosor de cada capa cambia desde su anclaje en el anillo hasta el borde libre valvular. En la región anular, la capa fibrosa es la predominante, pero se vuelve fina a lo largo de la valva hasta desaparecer en el borde libre del velo. Las capas esponjosa y atrial aumentan su grosor distalmente y son el principal componente del borde libre de los velos[25].

Las células miocárdicas se extienden desde la aurícula hacia la base del velo mitral, dando soporte al mismo. Sin embargo, no hay una continuidad miocárdica entre la capa atrial y la ventricular en un velo normal, favoreciendo el aislamiento eléctrico del corazón. En la unión atrio-ventricular, el tejido conectivo se intercala con tejido fibroadiposo por lo que la presencia de un anillo completo de tejido conectivo es excepcional[17,18].

1.3- DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

Diferentes etiologías convergen en la incompetencia funcional final de la válvula mitral a través de distintos mecanismos. Éstos afectan, en mayor o menor medida, las tres principales estructuras del complejo valvular mitral: el anillo, los velos y el aparato subvalvular[27]. En términos generales se diferencian dos tipos de insuficiencia mitral, la primaria por enfermedad propia de la válvula, y la secundaria o funcional, por distorsión del soporte valvular a nivel del anillo o del aparato subvalvular. Frecuentemente se añade un tercer tipo llamada insuficiencia mitral “mixta”, donde se mezclan componentes de la IM primaria y la secundaria.

A raíz de la compleja heterogeneidad de lesiones que generan la incompetencia funcional final de la válvula mitral, en el año 1983, los cirujanos Carpentier y Chavaud, se enfocaron en el mecanismo de la IM en lugar de su etiología para simplificar así la reparación valvular mitral

quirúrgica. El mecanismo de la insuficiencia valvular mitral (Figura 4) se clasificó según el movimiento de los velos en[22,28]:

- **Carpentier tipo I:** Se caracteriza por una movilidad normal de las valvas. La IM es habitualmente debida a dilatación anular y, con menos frecuencia, a perforación por una endocarditis. En adultos normales, el anillo es blando y flexible y su contracción contribuye de forma significativa al cierre valvular mitral. La IM por dilatación anular ocurre principalmente en las cardiopatías con dilatación auricular, especialmente la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FEVI) preservada[29]. El jet de regurgitación mitral acostumbra a ser central. En casos más extremos tiene una tendencia excéntrica sin llegar a realizar un efecto *coanda* a lo largo de la pared auricular.

- **Carpentier tipo II:** Se caracteriza por una movilidad excesiva de las valvas y se debe a una elongación de cuerdas, músculos papilares y prolapso final que pueden asociarse a rotura de cuerdas y eversión del velo (*flail*). Hay dos fenotipos predominantes de la IM degenerativa por prolapso, la deficiencia fibroelástica y la enfermedad de Barlow. La primera es más típica en pacientes mayores de 60 años y característicamente afecta a un festón, que suele ser P2, con adelgazamiento del tejido. El jet es excéntrico, en la dirección contralateral al festón prolapsante[30]. La enfermedad de Barlow fue descrita por primera vez en 1963, antes de la era ecocardiográfica, en Johannesburgo, relacionando la valvulopatía mitral con los soplos meso-telesistólicos cuando se discutía si este tipo de soplos eran por una valvulopatía[31]. Posteriormente se estudió histopatológicamente en comparación con la deficiencia fibroelástica, detectando la presencia de unos velos engrosados por infiltración de material mixoide y prolapso multifestoneado, más característico de pacientes jóvenes[32]. Hay que considerar que estos dos fenotipos de prolapso mitral representan los dos extremos de un espectro y, en la práctica clínica, los pacientes se encuentran entre estos límites.

- **Carpentier tipo III:** Es el resultado de la movilidad reducida de las valvas e identificamos dos perfiles diferentes:

- **IIIa**: La movilidad está reducida en sístole y en diástole. Es habitual verlo en una afectación reumática de la válvula, y también como resultado de la radioterapia. La afectación mitral reumática se caracteriza por 1) fusión comisural, 2) Engrosamiento en borde libre de los velos con o sin calcificación, 3) Reducción de la movilidad del velo dando lugar a la típica imagen de "doming" o "palo de hockey" del velo anterior en diástole, y 4) engrosamiento y acortamiento cordal. El jet de regurgitación puede ser central o excéntrico debido a pseudoprolapso del velo anterior por un velo posterior restrictivo[33].
- **IIIb**: La movilidad está reducida sólo en sístole debido a un remodelado ventricular y tensión o "tethering" del aparato subvalvular. Es típica de la cardiopatía isquémica con afectación del músculo papilar posterior, más sensible a la isquemia por su irrigación única y se presentan con un remodelado ventricular asimétrico que genera un jet de regurgitación excéntrico, dirigido hacia el velo restrictivo. En las otras formas de cardiopatía con dilatación ventricular simétrica se genera igualmente "tethering" subvalvular con una movilidad reducida de ambos velos y un jet de regurgitación central[34].

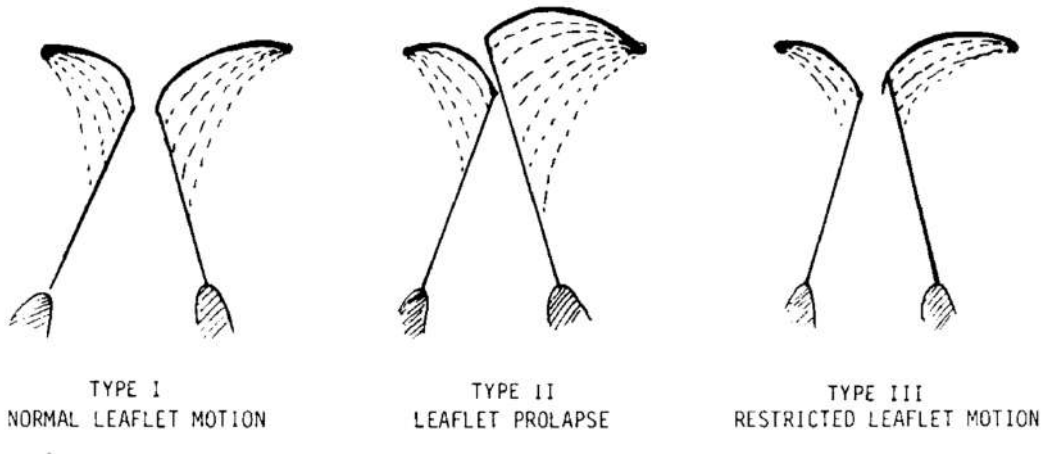


Figura 4: Clasificación de Carpentier.
Reproducido de doi:10.1016/s0022-5223(19)39144-5

La enfermedad primaria de las valvas incluye engrosamiento, calcificación, redundancia, perforación, masas, vegetaciones y hendiduras o clefts. Las anormalidades primarias del

aparato subvalvular incluyen la rotura de cuerdas, el engrosamiento, la fusión, las vegetaciones y las masas. Las anormalidades del anillo incluirían la dilatación y la calcificación de este.
La combinación entre la movilidad de los velos definida por Carpentier y la morfología de estos nos permite clasificar la IM en primaria, secundaria o mixta[35] (Figura 5).

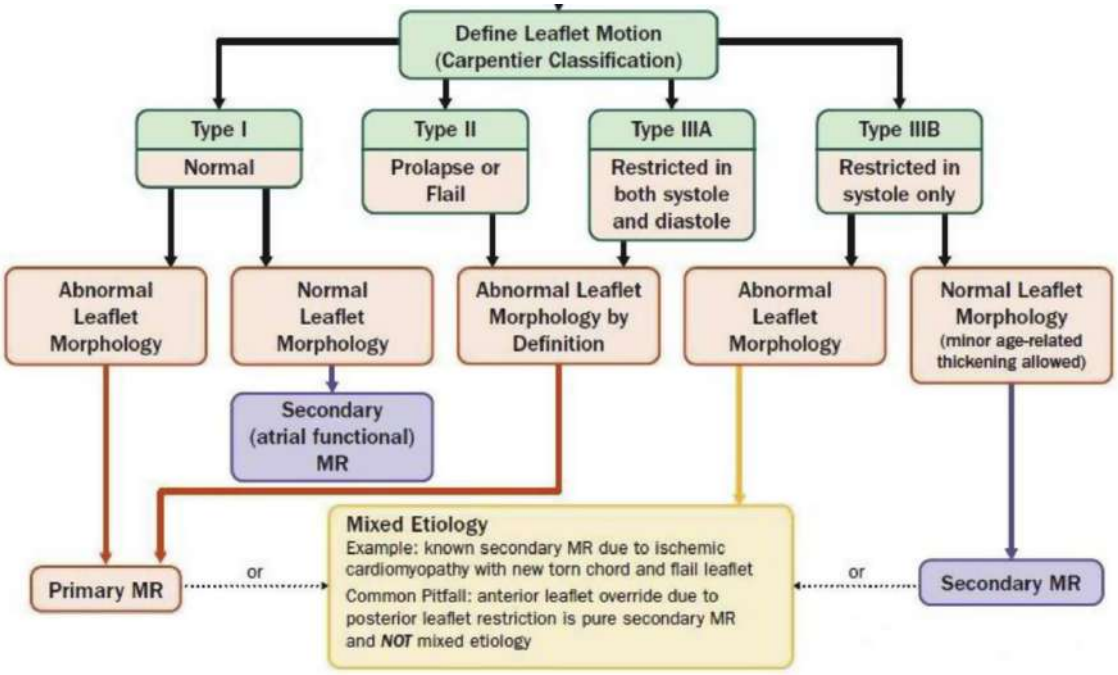


Figura 5: Tipos de insuficiencia mitral
Reproducido de doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005

El resultado final de la incompetencia funcional valvular es un incremento de la carga volumétrica en el ventricular izquierdo por el incremento en el volumen expulsivo total que se eyecta hacia la aorta y hacia la aurícula izquierda. Como el orificio mitral insuficiente está funcionalmente en serie con la válvula aórtica, hay una reducción de la impedancia al vaciado ventricular en los pacientes que tienen IM. En consecuencia, la IM aumenta el vaciado del ventrículo izquierdo. Casi el 50% del volumen regurgitante se expulsa a la aurícula izquierda antes de la apertura de la válvula aórtica. La respuesta inicial del ventrículo izquierdo a una IM aguda es la reducción del volumen telesistólico (VTSVI) con un vaciado más completo, y el incremento de la precarga. A medida que la insuficiencia mitral grave se cronifica hay una hipertrofia miocárdica excéntrica y un aumento del volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTDVI), con una normalización del estrés parietal. La dilatación ventricular y auricular izquierda producen dilatación del anillo mitral que perpetua la insuficiencia mitral.

La IM grave de larga evolución causa una progresiva dilatación del ventrículo izquierdo y una caída de la contractilidad miocárdica y de la fracción de eyección. Estos cambios estructurales y funcionales pueden ser silentes y preceder a la aparición de los síntomas.
La aurícula izquierda también se dilata progresivamente y su complianza aumenta en un intento de normalizar la presión auricular. Esta dilatación genera disfunción atrial y, finalmente, fibrilación auricular. Un aumento de las presiones diastólicas de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo y un aumento de la resistencia vascular pulmonar causan los síntomas de insuficiencia cardíaca y descompensación clínica[30,36].

El diagnóstico y la cuantificación de la insuficiencia mitral se realiza en primera instancia con ecocardiografía en base a parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos que, en su conjunto, gradúan la IM en 4 grados[1,37]. A destacar la simplificación planteada inicialmente por la American College of Cardiology[35] y posteriormente adaptada por la European Society of Cardiology[37] en el que remarcan unos parámetros ecocardiográficos cualitativos, semicuantitativos y estructurales altamente específicos de insuficiencia mitral ligera y otros de insuficiencia mitral severa. La presencia de varios de los mismos etiquetaría la insuficiencia mitral en probablemente ligera o probablemente severa sin necesidad de una cuantificación más compleja (Figura 6).

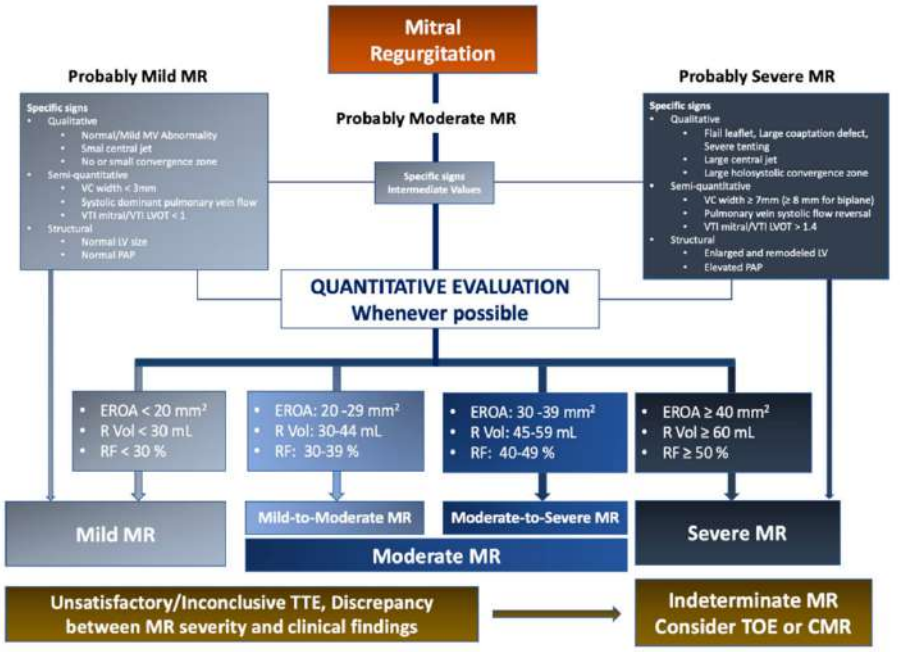


Figura 6: Cuantificación de IM
Reproducido de doi: 10.1093/ehjci/jeab253

1.4- PREVALENCIA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

La insuficiencia mitral es la enfermedad valvular más frecuente en la población occidental con una prevalencia global alrededor del 2% en las formas moderadas a graves[1–3]. La insuficiencia mitral está asociada a la edad y a la presencia de fibrilación auricular. Estudios poblaciones han mostrado una prevalencia de IM moderada a severa en EEUU del 0.1-0.5% en la población entre 18-44 años con un crecimiento progresivo hasta el 7-9% de la población mayor de 75 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres[4].

La fibrilación auricular (FA) es causa y consecuencia en la etiopatogenia de la insuficiencia mitral. La población en FA tiene un riesgo 1.8 veces mayor de IM ligera comparado con la población en ritmo sinusal y este riesgo se multiplica por 2.5 para las IM moderadas o severas[38].

La etiología más frecuente de la insuficiencia mitral es la primaria (55-60%) con una distribución de secundaria y mixta de entre el 25-30% y 13-14% respectivamente[2,5].

La enfermedad degenerativa es la etiología más común de la IM primaria (60%), seguida de la enfermedad reumática (10-14%), la endocarditis (1.6-3.5%) y la enfermedad congénita (1.5-4.8%).

La etiología más frecuente de la insuficiencia mitral secundaria o funcional es la isquémica con una prevalencia descrita del 35-50%[5,39,40] seguida de la arrítmica por fibrilación o flutter auricular en un 23%[40].

El género tiene impacto en la etiología y la presentación clínica de la insuficiencia mitral. En IM primaria, las mujeres tienen más enfermedad reumática y menos eversión de velo o "*flail"* con mayor prevalencia de velos engrosados en comparación con los hombres[41]. Las mujeres tienen también una mayor proporción de insuficiencia mitral asociada a calcificación del anillo mitral[42]. A pesar de que clásicamente se ha relacionado el prolapso mitral con las mujeres, estudios poblacionales han mostrado una prevalencia del 2.4% en población general, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (2.7% en mujeres y 2.1% en hombres)[43]. Los estudios de bases de datos de ecocardiogramas sí que muestran una mayor proporción de diagnósticos en mujeres de prolapsos valvulares a edades más jóvenes con formas más benignas que en hombres[41], explicable probablemente por un sesgo de selección.

En IM secundaria, los hombres tienen mayoritariamente IM funcional de causa ventricular por cardiopatía isquémica mientras las mujeres tienen más IM funcional de causa atrial por fibrilación auricular[40].

1.5- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la IM aguda son en forma de insuficiencia cardíaca aguda con edema pulmonar y la tríada clásica de disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna. La IM crónica tiene una instauración clínica lentamente progresiva que permite la adaptación de los pacientes siendo la principal sintomatología la disnea de esfuerzo y la astenia.

El perfil clínico de los pacientes con insuficiencia mitral moderada o severa es diferente según la etiología de la IM. En la afectación primaria la edad media de presentación es a los 68 años con una FEVI conservada y una distribución similar entre hombres y mujeres. La IM funcional ventricular tiene una edad media de presentación de 73 años, FEVI reducida y predominio en el sexo varón (60% hombres) mientras que la IM funcional atrial tiene una edad de presentación más tardía, a los 80 años, con FEVI conservada y predominio en mujeres (67% mujeres) [40].

1.6- HISTORIA NATURAL

La detección de una valvulopatía moderada o grave reduce la expectativa de vida en un 14% a 5 años y un 18% a 8 años[4]. La evolución natural en la insuficiencia mitral grave es variable y depende de una combinación del volumen regurgitante, el estado del miocardio y la causa de la IM. Considerando que la cirugía mitral reparadora se inició antes de la expansión de la ecocardiografía, técnica clave para el diagnóstico y la cuantificación de la IM, la historia natural de la IM grave sin tratamiento se desconoce. Las series iniciales reportaban una mortalidad a 5 años entre el 27% y el 97%. Esta variación se debe probablemente a la heterogénea valoración de la severidad de la IM así como a las muestras de estudio pequeñas con sesgos de selección[30].

Una serie de Ling et al. examinó a 229 pacientes con insuficiencia mitral por flail. El manejo sólo con tratamiento médico tuvo una mortalidad a 5 años del 21% y a 10 años del 33%. Los pacientes con peor pronóstico fueron aquellos en clase funcional de la NYHA ≥III con una

mortalidad anual del 34% y a 5 años del 86%[44,45]. Enríquez-Sarano et al. examinaron prospectivamente a 456 pacientes con insuficiencia mitral orgánica asintomática (80% con prolapso mitral) y mostraron que la mortalidad global a 5 años fue del 22% en pacientes tratados médicamente. Finalmente se realizó cirugía valvular mitral en 230 pacientes por aparición de síntomas o parámetros ecocardiográficos de dilatación ventricular y auricular. La cirugía se asoció con una mejora en supervivencia[46].
Rosenhek et al. evaluaron la seguridad de esperar a la aparición de síntomas, disfunción ventricular, FA o hipertensión pulmonar para intervenir quirúrgicamente a 132 pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral degenerativa grave. Un total de 38 pacientes desarrollaron indicaciones de cirugía (63% por síntomas) y la supervivencia sin necesidad de cirugía fue del 92% a los 2 años, del 78% a los 4 años y del 65% a los 6 años, apoyando la seguridad en la estrategia adoptada[47].

A pesar de la carencia de estudios randomizados, los datos observacionales prospectivos muestran que, en pacientes asintomáticos con fracción de eyección inicialmente preservada, la insuficiencia mitral primaria grave tiene una alta probabilidad de requerir cirugía en los siguientes 6 a 10 años, debido a síntomas de insuficiencia cardíaca o insuficiencia ventricular izquierda.

En la insuficiencia mitral funcional ventricular el pronóstico está íntimamente relacionado con la miocardiopatía de base y la FEVI[7], si bien Bursi et al. identificaron la presencia de IM grave como predictor independiente de mortalidad o trasplante cardíaco en una cohorte de 469 pacientes y una media de seguimiento de 5 años. La *hazard ratio* para muerte o trasplante fue de 2 para la IM grado III y de 2.6 para la IM grado IV con una mortalidad del 41% en esta población[48].
En la IMF ventricular de causa isquémica, la serie de Grigioni et al. con 303 pacientes asoció la presencia de IM con un incremento de la mortalidad de hasta el 62% a 5 años en comparación con aquellos que no tenían IM, cuya mortalidad era del 39% en el mismo periodo[49].

La IMF atrial se ha asociado con un pronóstico ligeramente superior que la de causa ventricular. La serie de Okamoto et al. con 378 pacientes japoneses presentó una mortalidad global del 29%

en IMF ventricular comparado con el 16% en IMF atrial (p=0.01), en una mediana de seguimiento de 4,1 años[50]. Datos del registro nacional australiano[51] con 14.004 pacientes y una mediana de seguimiento de 5,4 años mostraron una mortalidad total del 62% en IMF ventricular y del 50% en IMF atrial y datos del Massachusetts General Hospital de Boston con 515 pacientes y una mediana de seguimiento a 5 años mostraron una mortalidad global del 38% en la IMF atrial[52].

1.7- TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA MITRAL GRAVE

1.7.1- TRATAMIENTO MÉDICO

1.7.1.1- INSUFICIENCIA MITRAL PRIMARIA

Ningún tratamiento médico ha demostrado cambiar la historia natural de la insuficiencia mitral primaria grave. En la insuficiencia mitral aguda se utilizan nitratos y diuréticos para reducir las presiones de llenado. El nitroprusiato de sodio reduce la poscarga y la fracción regurgitante. Los agentes inotrópicos y un balón de contrapulsación intraaórtico son útiles en la hipotensión y la inestabilidad hemodinámica. En la IM primaria crónica con FEVI conservada, no hay evidencia que respalde el uso profiláctico de vasodilatadores. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se aplica el tratamiento médico según las directrices actuales sobre insuficiencia cardíaca[1]. Los diuréticos pueden aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca, pero la mejoría de los síntomas no debe retrasar la derivación para una intervención quirúrgica. La hipertensión necesita ser tratada, porque el aumento de la presión sistólica del ventrículo izquierdo empeora la gravedad de la insuficiencia mitral.

1.7.1.2- INSUFICIENCIA MITRAL SECUNDARIA

El tratamiento médico óptimo de acuerdo con las directrices para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca[6,7] debe ser el primer y esencial paso en el tratamiento de todos los pacientes con IM secundaria con FEVI ≤40% y debe incluir Sacubitril/Valsartan, Betabloqueantes, Dapaglifozina o Empaglifozina, y un Mineralcorticoide.

Las indicaciones para la terapia de resincronización cardíaca (TRC) deben evaluarse de acuerdo con las directrices relacionadas y debe considerarse la necesidad de revascularización coronaria[7]. Si los síntomas persisten después de la optimización de la terapia convencional para la insuficiencia cardíaca, se deben considerar sin dilación las opciones para la intervención de la válvula mitral (Figura 7).

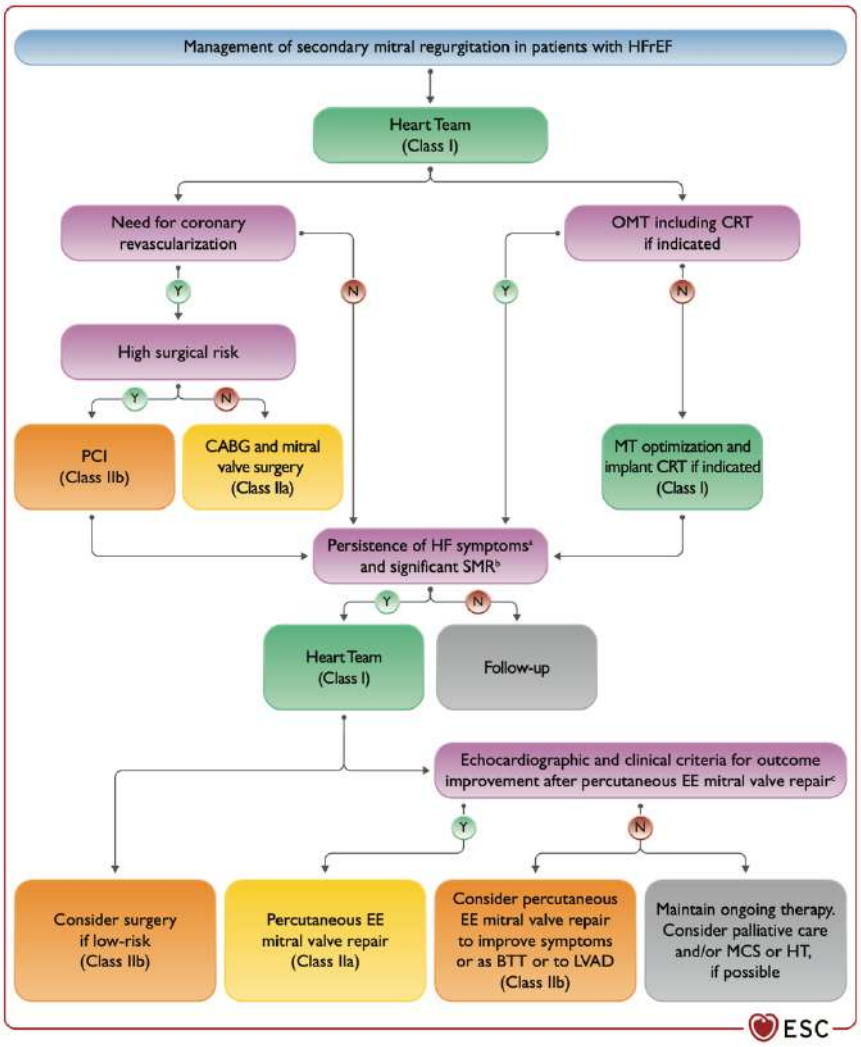
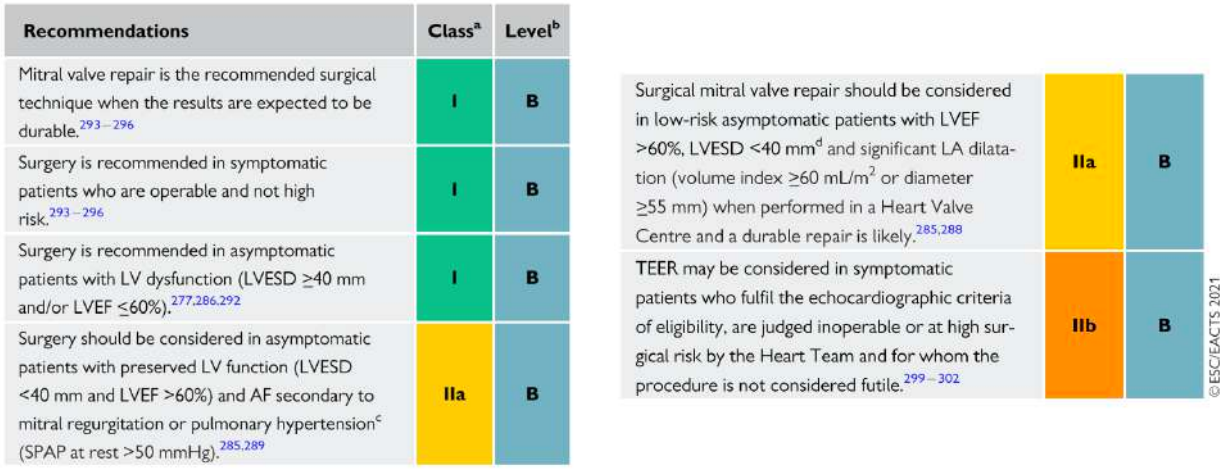


Figura 7: Tratamiento de IM funcional
Reproducido de doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

1.7.2- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La IM aguda primaria requiere de cirugía valvular urgente. Hay una tendencia temporal a la reducción de la mortalidad en estas intervenciones como reporta el grupo de Russo, et al. con la publicación de 54 pacientes consecutivos con cirugía por rotura de músculo papilar entre los años 1980 y 2000. La mortalidad operatoria hasta 1990 fue del 67% y posteriormente se alcanzó una mortalidad del 8.7% con un beneficio más marcado cuando se combinaba con cirugía de bypass. El recambio valvular fue la técnica usada en el 76% de los pacientes. Los supervivientes a la cirugía tuvieron un pronóstico similar al de una cohorte control con las mismas características clínicas, una supervivencia a 5 años del 79% y a 10 años del 44%[53].

En la IM primaria crónica, la cirugía reparadora valvular mitral es el tratamiento de elección en los pacientes sintomáticos y riesgo quirúrgico asumible, siempre que los resultados esperados sean duraderos (recomendación clase I, nivel de evidencia B)[1]. Los criterios de intervención según las guías 2021 de la ESC se recogen en la Figura 8.



Recommendations	Class[a]	Level[b]
Mitral valve repair is the recommended surgical technique when the results are expected to be durable.[293–296]	I	B
Surgery is recommended in symptomatic patients who are operable and not high risk.[293–296]	I	B
Surgery is recommended in asymptomatic patients with LV dysfunction (LVESD ≥40 mm and/or LVEF ≤60%).[277,286,292]	I	B
Surgery should be considered in asymptomatic patients with preserved LV function (LVESD <40 mm and LVEF >60%) and AF secondary to mitral regurgitation or pulmonary hypertension[c] (SPAP at rest >50 mmHg).[285,289]	IIa	B
Surgical mitral valve repair should be considered in low-risk asymptomatic patients with LVEF >60%, LVESD <40 mm[d] and significant LA dilatation (volume index ≥60 mL/m^2 or diameter ≥55 mm) when performed in a Heart Valve Centre and a durable repair is likely.[285,288]	IIa	B
TEER may be considered in symptomatic patients who fulfil the echocardiographic criteria of eligibility, are judged inoperable or at high surgical risk by the Heart Team and for whom the procedure is not considered futile.[299–302]	IIb	B

Figura 8: Recomendaciones de intervención valvular.
Reproducido de doi:10.1093/eurheartj/ehab395

La cirugía valvular mejora los síntomas y el pronóstico en la IM primaria[54]. El registro MIDA (Mitral Regurgitation International Database) recoge los resultados de la cirugía por flail en 6 centros terciarios y su última publicación de 20 años de seguimiento analizó 1709 reparaciones y 213 sustituciones valvulares soportando la superioridad de la reparación valvular sobre la sustitución en términos de mortalidad operatoria y a largo plazo de seguimiento independientemente del grupo de edad, el sexo, la FEVI, la HTP y muchos otros subgrupos analizados. La supervivencia a 20 años fue del 46% en la reparación valvular y del 23% en la sustitución valvular con una tasa de re-intervención global del 5%, similar entre los dos grupos. El 82% de las re-intervenciones fue por recurrencia de IM (el 88% de ellos en el grupo reparación) y el resto por endocarditis, tromboembolismo y estenosis mitral[55].

En insuficiencia mitral secundaria, la cirugía aislada de la válvula mitral tiene unas indicaciones restrictivas por su elevado riesgo quirúrgico, las elevadas tasas de recurrencia de la IM y la ausencia de beneficio pronóstico[1]. A pesar de resultados clínicos débiles, la principal recomendación quirúrgica en la IM secundaria severa de origen ventricular es cuando la indicación de la cirugía es la revascularización coronaria[56–58]. A diferencia de la IM primaria,

la reparación valvular no ha mostrado superioridad respecto a la sustitución con una mayor tasa de recurrencia de IM[58].

1.7.3- TRATAMIENTO TRANSCATÉTER

La IM severa sintomática no tratada tiene mal pronóstico. A pesar de ello, el 50% de los pacientes no eran intervenidos debido a su comorbilidad o al estado del funcionalismo ventricular[8–10], con una mortalidad que alcanzaba el 50% a 5 años y una tasa de hospitalización del 90% entre los supervivientes. En los últimos años las terapias transcatéter han emergido como una alternativa a la cirugía eficaz y segura[11,12].

La reparación borde-borde

Las aportaciones del cirujano cardíaco Alain Carpentier a la compresión de los mecanismos de la insuficiencia mitral antes de la expansión de la ecocardiografía, y su descripción de la técnica quirúrgica correctora representaron un hito para el inicio de la reparación quirúrgica mitral[28]. Ciertas anatomías no obtenían buenos resultados quirúrgicos como sucedía en el prolapso del velo anterior mitral[59]. El Dr. Alfieri en 1991, realizando una intervención de cierre de comunicación interauricular, observó la presencia de una anomalía congénita de la válvula mitral consistente en un doble orificio por fusión de la parte central de la válvula, sin alteración de su funcionalismo. A raíz de esta observación, realizó la primera intervención de plicatura quirúrgica mitral formando un doble orificio valvular en una paciente con prolapso mitral anterior (figura 9). El resultado de la intervención fue un éxito y la técnica borde-borde se extendió, complementando a las descritas previamente por Carpentier[60–63]. La sencillez y

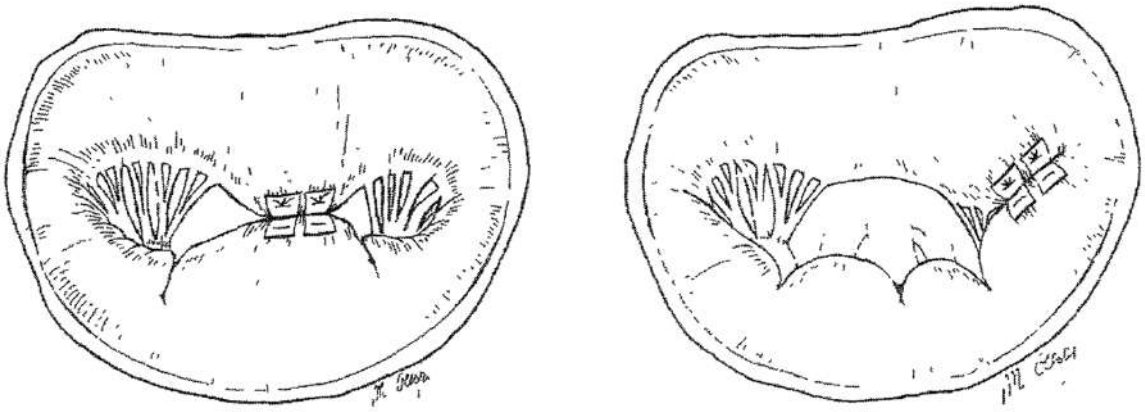


Figura 9: Plicatura borde-borde descrita por Alfieri
Reproducido de doi:10.1016/S1010-7940(05)80107-1

versatilidad de la técnica borde-borde permitió un abordaje menos invasivo, inicialmente con robótica[64] y finalmente percutánea.

El primer sistema de reparación mitral transcatéter aprobado fue con técnica borde-borde (M-TEER de sus siglas en inglés, Mitral Transcatheter Edge-to-edge repair). Tras las primeras aproximaciones percutáneas fallidas con el sistema de sutura Mobius® (Edwards Lifesciencies Inc., Irvine, CA, USA)[65] los primeros resultados esperanzadores fueron publicados por St. Goar et al[66] en 2003 con el implante exitoso de MitraClip® en 12 de 14 cerdos. Hubo una desinserción de uno de los velos en los otros 2 animales que **reforzó** la necesidad de **monitorización ecocardiográfica** de la captura o *grasping*.

MitraClip® (Abbott Vascular, Menlo Park, California) es el primer sistema comercializado para la reparación tipo M-TEER. Se trata de un sistema de catéteres tri-axial con un *clip* implantable en la punta. Está compuesto por un catéter guía de 24-F deflectable (SGC de sus siglas en inglés – *Steerable Guide Catheter*) a través del cual se cruza el catéter liberador del clip (CDS – *Clip Delivery System*) que permite realizar movimientos en los tres planos del espacio. El dispositivo MitraClip® es un *clip* de cromo-cobalto con dos brazos articulados. En el interior de éstos existe un sistema de ganchos o *grippers* que permiten capturar con firmeza las valvas creando un doble orificio mitral. El exterior del *clip* está recubierto por una malla de poliéster. Es un dispositivo reposicionable y extraíble pudiendo implantar múltiples *clips* para optimizar el resultado[67,68]. El dispositivo MitraClip recibió la aprobación del mercado europeo (CE) en 2008 y del mercado americano (FDA) en 2013 para el tratamiento de la insuficiencia mitral. Con más de 200.000 implantes realizados a nivel mundial en 2023, MitraClip es el dispositivo más ampliamente utilizado.

Desde 2020 está disponible la cuarta generación del dispositivo, disponible en cuatro tamaños distintos: NT, NTW, XT y XTW. Las diferencias se encuentran en el área de captura de los velos con una amplitud del dispositivo de 4mm para NT-XT y 6mm para NTW-XTW, y una longitud del área de captura de 9mm para NT-NTW y 12mm para XT-XTW. Además del incremento de hasta el 50% de la captura, tiene la posibilidad de capturar los velos de forma

independiente (para capturar secuencialmente u optimizar una de las capturas) así como permitir la monitorización continua de la presión auricular izquierda[69,70].

El sistema de reparación mitral transcatéter PASCAL (Edwards) es el segundo dispositivo comercializado para M-TEER. La primera generación (PASCAL P10) recibió el marcaje CE en 2019 y FDA en 2022. Se trata de un dispositivo de nitinol con dos palas amplias de 10mm y un espaciador central que ocupa el orificio regurgitante mientras reduce la tensión de los velos. La segunda generación de PASCAL, Ace, es una variante del original P10 con palas más estrechas de 6mm aunque más largas y con un espaciador más reducido que permite una mayor capacidad de aproximación de velos y que resulta de particular utilidad en anatomías complejas[71]. La figura 10 resume las características de los diferentes dispositivos.

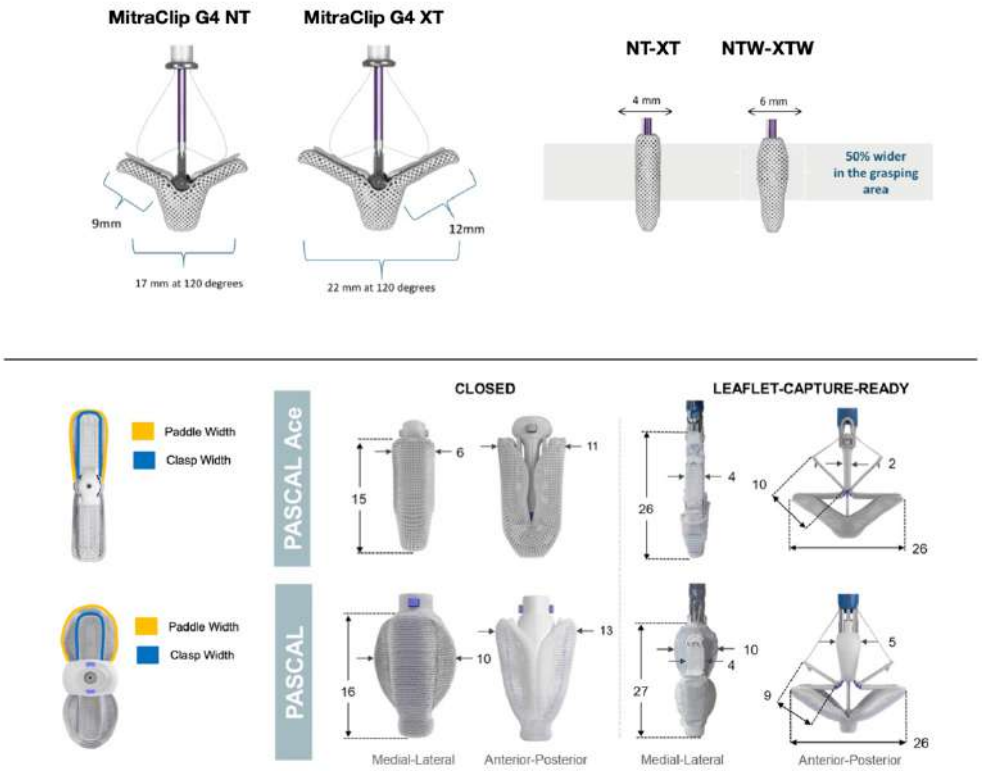


Figura 10: Tamaños de dispositivos MitraClip G4 y PASCAL

La ecocardiografía en el tratamiento transcatéter de la insuficiencia mitral

La primera aproximación en cerdos reforzó la necesidad del uso de la ecocardiografía para mejorar la seguridad y eficacia de la técnica. La complejidad anatómica de la válvula mitral hace necesaria el uso de diferentes planos como sistemática de estudio con ecocardiografía transesofágica (ETE) bidimensional incluyendo múltiples planos medio-esofágicos y transgástricos[72]. Cuando los patólogos comenzaron a describir la válvula mitral, uno de los problemas que se encontraron fue el de definir los velos, ya que en realidad se trata de una estructura continua insertada en el anillo, separada por indentaciones[20]. El marcador anatómico que definieron para separar el velo aórtico del mural fueron las comisuras; éstas a su vez las identificaron por la inserción de un tipo específico de cuerdas, las cuerdas comisurales, que estaban alineadas con los músculos papilares[21]. En definitiva, los músculos papilares apuntan a las comisuras y esta referencia marca el eje largo de la válvula, el plano intercomisural mitral.

En ecocardiografía, el plano intercomisural se localiza con la posición de la sonda a nivel medioesofágico y una rotación de motor que varía entre 50-70º aunque puede ser muy variable entre individuos. Este plano de ETE muestra, característicamente, tres festones de la válvula que, de medial a lateral, son P3-A2-P1. El plano ortogonal al intercomisural (añadiendo 90º de rotación de motor), cuando corta el centro de la válvula nos identifica los festones A2-P2 y muestra característicamente el tracto de salida del VI, conocido como LVOT por sus siglas en inglés (*left ventricular outflow tract*). Con ligeras rotaciones manuales de la sonda hacia una y otra comisura podemos cortar los festones A3-P3 y A1-P1.

El desarrollo de las sondas matriciales en ecocardiografía permitió visualizar simultáneamente dos planos ortogonales. Partiendo del plano intercomisural, un plano ortogonal por el centro obtiene A2-P2 (Figura 11). Si desplazamos el plano ortogonal hacia los segmentos laterales obtenemos A1-P1 y si lo movemos hacia los segmentos mediales obtenemos A3-P3. Finalmente, y para completar el análisis es necesario visualizar la válvula en 3D. Esto nos permite definir mejor todos los festones y las indentaciones de la válvula.

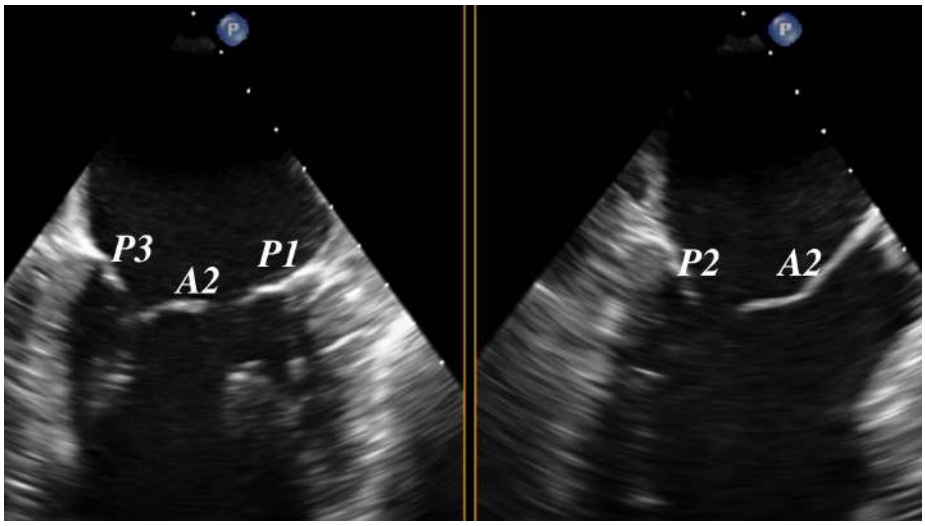


Figura 11: Análisis ecocardiográfico de la válvula mitral.

Esta sistemática de estudio con **3 vistas de ecocardiografía** (intercomisural, LVOT y 3D) permite definir con exactitud la anatomía funcional y la localización de la regurgitación.

Selección de pacientes para reparación mitral transcatéter borde-borde

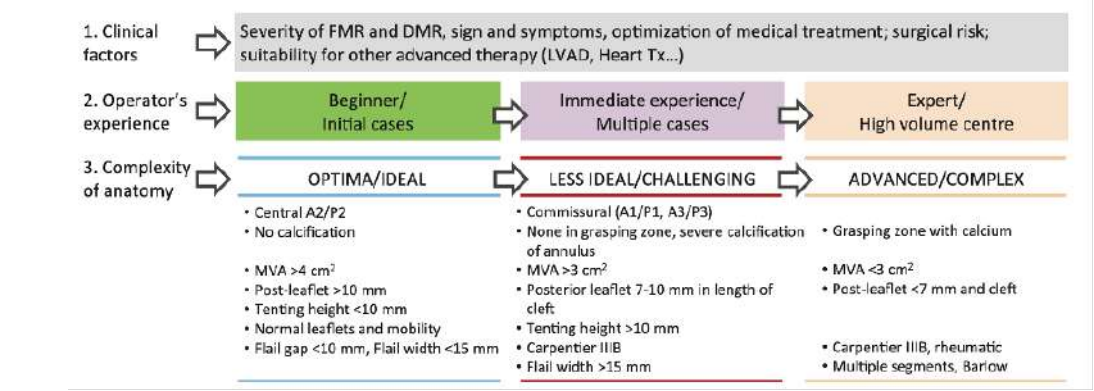
Los primeros criterios anatómicos de la válvula mitral para seleccionar pacientes candidatos a la reparación con MitraClip® fueron asentados por los estudios EVEREST[67,73,74] en base a la experiencia quirúrgica. Tras demostrar los resultados de seguridad y eficacia en una primera fase, se llevó a cabo el estudio pivotal de la técnica, el EVEREST II[74]. En él se aleatorizó a 279 pacientes con IM principalmente degenerativa (73%), candidatos a cirugía valvular aislada. Se crearon dos grupos con asignación aleatoria 2:1 a tratamiento con reparación percutánea vs cirugía de reparación o sustitución valvular. La reparación mitral transcatéter fue menos efectiva que la cirugía de reparación/sustitución en términos de reducción de insuficiencia mitral. Hubo un 14% de recambios protésicos en el grupo de cirugía durante la intervención y, a 12 meses de seguimiento, el reemplazo valvular fue del 16% en el grupo quirúrgico y del 20% en el grupo percutáneo con una ratio similar de IM grado ≥III (21% vs 20%, p=1.00). La tasa de complicaciones mayores fue superior en el grupo quirúrgico a expensas de un incremento en el número de transfusiones. El seguimiento a 5 años[75] del EVEREST II mantuvo la superioridad del tratamiento quirúrgico en el combinado de mortalidad, re-intervención e IM ≥III (44.2% vs 64.3%, p=0.01) a expensas de la re-intervención en el grupo transcatéter durante

los primeros 6 meses de seguimiento, confirmando también la estabilidad y durabilidad de la reparación quirúrgica y percutánea a largo plazo.

Los criterios anatómicos del estudio EVEREST para la IM degenerativa se consolidaron con estudios dirigidos como el desarrollado por Lesevic[76] et al., donde una amplitud de flail ≥15mm o una altura de flail ≥10mm fueron predictores de reintervención en el seguimiento. Sin embargo, los criterios EVEREST no fueron útiles para predecir el resultado en la IM funcional[77,78], cuyo pronóstico podría estar más ligado al ventrículo que a la válvula. Los dos estudios que han marcado la selección de pacientes en IM funcional han sido MITRA-FR[79] y COAPT[80]. Se trata de dos estudios aleatorizados 1:1 publicados en 2018 que enfrentaron el tratamiento médico sólo con el tratamiento médico y transcatéter con MitraClip en la insuficiencia mitral funcional. En el COAPT, con 302 pacientes en el brazo MitraClip, redujo la tasa de hospitalizaciones y mortalidad a dos años de seguimiento en la publicación inicial. Recientemente se han publicado los datos a 5 años de seguimiento en el que el beneficio de re-hospitalización se alarga hasta los 3 años de seguimiento[81]. En el MITRA-FR, con 152 pacientes en el brazo MitraClip, no hubo diferencias en hospitalización ni mortalidad comparado con el tratamiento médico a 1 año de seguimiento.

Las diferencias entre los estudios MITRA-FR y COAPT se centran en que COAPT fue una cohorte más seleccionada, con una tasa de exclusión del 58%. Además, en COAPT hubo un tratamiento médico más guiado por especialistas en insuficiencia cardíaca y unos criterios ecocardiográficos más estrictos. Estos criterios ecocardiográficos fueron: a) el punto de corte de severidad de la insuficiencia mitral funcional (en COAPT el punto de corte de severidad era un ORE de 0.3cm^2 o un volumen regurgitante de 45ml/latido de acuerdo con las guías americanas, mientras en MITRA-FR el punto de corte era de 0.2cm^2 o un volumen regurgitante de 30ml/latido de acuerdo con las guías europeas del momento) y b) la FEVI, que en COAPT el rango aceptado fue del 20-50% mientras MITRA-FR fue del 15-40%. Además, se observó que en la cohorte de COAPT, a pesar de tener un ORE mayor (0.4cm^2), los ventrículos eran de menor tamaño (101ml/m^2) que en el grupo de MITRA-FR con un ORE promedio de 0.3cm^2 y un ventrículo promedio de 135ml/m^2. Así se introdujo la relación del ORE con el tamaño ventricular, hablando de la insuficiencia mitral proporcionada o desproporcionada al tamaño

ventricular[82]. Estos estudios han tenido un profundo impacto en las guías de valvulopatías, modificando los criterios de severidad y definiendo los criterios de selección para la terapia de reparación borde-borde (Figuras 7 y 12)[1].



Inclusion criteria:

- ☐ Severe SMR
- ☐ Symptomatic heart failure (NYHA class II, III or ambulatory IV) despite optimized GDMT
- ☐ LVEF 20-50%
- ☐ LV end-systolic diameter ≤70 mm
- ☐ At least one heart failure hospitalization within the previous year or increased natriuretic peptide levels
- ☐ Anatomy judged suitable for TEER

Exclusion criteria:

- ☐ Severe disability/frailty
- ☐ Hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis, or any other structural heart disease causing heart failure other than dilated cardiomyopathy of either ischemic or non-ischaemic etiology
- ☐ Infiltrative cardiomyopathies (e.g. amyloidosis, haemochromatosis, sarcoidosis)
- ☐ Estimated SPAP >70 mmHg assessed by echocardiography or right heart catheterization
- ☐ Haemodynamic instability defined as systolic pressure <90 mmHg with or without afterload reduction, cardiogenic shock or the need for inotropic support or intra-aortic balloon pump or other haemodynamic support device
- ☐ Physical evidence of right-sided congestive heart failure with echocardiographic evidence of moderate or severe RV dysfunction
- ☐ Mitral valve orifice area <4.0 cm² by site-assessed TTE
- ☐ Coronary, aortic or tricuspid valve disease requiring surgery

Figura 12: Recomendaciones de las guías ESC 2021 para M-TEER

Resultados de la reparación mitral borde-borde con las últimas generaciones de dispositivos

Los principales estudios aleatorizados han sido con las dos primeras generaciones de MitraClip. Como hemos comentado previamente, en 2020 salió la cuarta generación de MitraClip y en 2019 la primera generación de PASCAL. Estos nuevos dispositivos han demostrado resultados superiores a los obtenidos con los sistemas previos para el tratamiento de la IM funcional y degenerativa, con tasas de IM ≤II a 30 días del 98% y ≤I del 91% con MitraClip G4[83] y del 97% y 77% respectivamente con PASCAL P10[84]. Uno de los primeros trabajos que comparó los dos dispositivos en el tratamiento de diferentes tipos de IM destacó la mayor estabilidad con el sistema PASCAL en el resultado de la IM antes e inmediatamente tras la liberación del

dispositivo[85]. El CLASP IID es el primer estudio aleatorizado entre MitraClip y PASCAL[86]. En él se evaluaron ambas terapias para el tratamiento de la IM severa degenerativa con riesgo quirúrgico prohibitivo alcanzando una tasa de seguridad y efectividad similares. Al año de seguimiento, la IM ≤II fue del 96% en PASCAL y del 94% en MitraClip mientras que la IM≤I fue del 77% y 71% respectivamente.

Además de la evolución de los dispositivos con nuevas funcionalidades, la experiencia de los operadores es clave para alcanzar unos resultados óptimos. Chhatriwalla et. al analizó el grado de IM residual y las complicaciones en función de la experiencia del operador. En este trabajo, tanto la IM residual como las complicaciones tendieron a mejorar hasta alcanzar una primera inflexión en 50 pacientes. A partir de allí la tasa de complicaciones alcanzó una "plateau" mientras el grado de IM residual fue mejorando progresivamente hasta alcanzar el máximo de procedimientos analizados en 200[87]. Esta visión de los operadores más experimentados aporta una óptica diferente para desgranar las características de los nuevos dispositivos y cómo sus nuevas funcionalidades pueden impactar en los resultados.

2- JUSTIFICACIÓN

La reparación transcatéter borde a borde mitral (M-TEER) se ha convertido en una terapia bien establecida para el tratamiento de la insuficiencia mitral grave[88]. A pesar de su comprobada eficacia, la IM residual después de M-TEER no es infrecuente y se ha asociado con resultados desfavorables[89]. En la búsqueda continua de mejorar la eficacia del tratamiento, se han introducido nuevos dispositivos como el sistema PASCAL y MitraClip G4. Las primeras experiencias con éstos han mostrado mejores resultados que las generaciones anteriores[83,90]. Sin embargo, algunos estudios han detectado una ligera tendencia a la desviación del dispositivo MitraClip, asociado con un empeoramiento de la IM tras su liberación[85,91]. Hay escasez de datos que describan los predictores de esta desviación (*tilting)* y el análisis por imagen es fundamental para entender la magnitud y las causas de los resultados.

3- HIPÓTESIS

La **hipótesis general** de esta tesis sobre el estudio de Predictores en REparación MItral (PREMIT) es que "La valoración ecocardiográfica durante la reparación valvular mitral con los nuevos dispositivos de reparación borde-borde MitraClip G4 y PASCAL predicen el resultado inmediato y a medio plazo de los procedimientos"

4- OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar los resultados clínicos de la reparación mitral transcatéter con nuevos dispositivos y su correlación con los parámetros ecocardiográficos obtenidos durante el procedimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Analizar la eficacia y seguridad de los nuevos dispositivos

2.- Analizar el *tilting* o ángulo de desplazamiento que tienen los dispositivos justo en el momento de la liberación y en los latidos subsiguientes.

3.- Correlacionar el *tilting* con los parámetros clínicos y ecocardiográficos en el seguimiento.

5- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1- Diseño del estudio y población

Este trabajo presenta la experiencia inicial de la reparación mitral transcatéter borde-borde (M-TEER) con dispositivos de última generación PASCAL y MitraClip G4 en un hospital terciario. Este estudio recopiló los datos individuales de una población general no seleccionada para el tratamiento de la IM sintomática grave desde octubre de 2019 hasta julio de 2023. La asignación del tipo de dispositivo se basó en los criterios del equipo de intervención.

Las características demográficas, basales y de procedimiento se recopilaron prospectivamente en una base de datos específica. Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general y guiados por ecocardiograma transesofágico (ETE) y fluoroscopia. Se registraron las complicaciones periprocedimiento durante la hospitalización. El estudio se realizó de acuerdo con el comité ético institucional del centro y todos los pacientes firmaron su consentimiento informado.

5.2- Definiciones

Tilting se utilizó para describir el desplazamiento del dispositivo. La cuantificación del *tilting* se realizó por ecocardiografía transesofágica (ETE), midiendo la diferencia del ángulo del primer dispositivo implantado respecto al plano del anillo mitral en sístole y diástole, tanto en vista de ETE intercomisural (IC) como de tracto de salida de ventrículo izquierdo (TSVI) - Figura 13. Se definieron dos tipos de *tilting*:

El *tilting* o ángulo de liberación fue definido como la diferencia máxima entre el eje del dispositivo conectado al catéter de implante y el dispositivo libre sin catéter.

El *tilting* o ángulo de movimiento libre fue definido como la diferencia máxima entre sístole y diástole del dispositivo libre sin catéter.

Se utilizó la media de los ángulos IC y TSVI para resumir los ángulos de liberación y de movimiento libre.

Las definiciones estandarizadas de todas las variables relacionadas con el paciente, diagnósticos clínicos y complicaciones y resultados intrahospitalarios se basan en los criterios del Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC), a menos que se indique lo contrario[92].

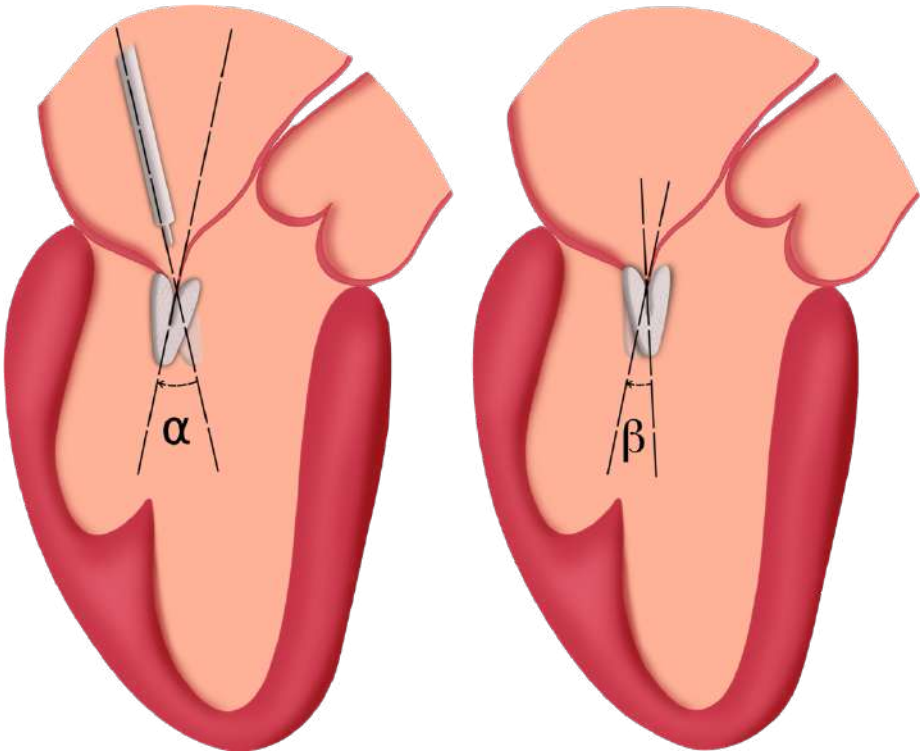


Figura 13: *Tilting* de dispositivo en liberación (α) y en dispositivo libre (β)

La IM se evaluó con un enfoque integrado según lo recomendado por las directrices europeas[93] y se clasificó utilizando un esquema de clasificación de cuatro grados: leve, moderado, moderado-severo y severo.

El mecanismo de la IM se clasificó como válvula mitral prolapsante (VMP) para la IM Carpentier tipo II y válvula mitral no prolapsante (VMNP) para la IM Carpentier tipo I y III.

La altura de coaptación se midió en una fase sistólica en la vista del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), desde el anillo mitral hasta el punto de coaptación valvular en las VMNP.

Cuantificamos la longitud de velo insertado mediante la diferencia en la longitud de los velos antes y después de la implantación del dispositivo utilizando una fase medio-diastólica de la vista del TSVI tanto para el velo anterior (anterior leaflet - AL) como para el velo posterior (posterior leaflet - PL). La relación entre la longitud de velo insertado de la valva posterior y anterior (ratio PL/AL) refleja la simetría de la captura de la valva y se calculó como la longitud de la valva posterior insertada dividida por la longitud de la valva anterior insertada.

Los dispositivos fueron clasificados según el nombre comercial del mismo (MitraClip y PASCAL) y según su longitud de captura. Se consideraron dispositivos cortos los modelos de MitraClip NT y NTW y el modelo de PASCAL P10. Los dispositivos largos fueron los MitraClip XT y XTW y el modelo de PASCAL Ace.

5.3- Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media +/- desviación estándar para variables continuas con distribución normal, como mediana (rango intercuartil [IQR]) para datos continuos con distribución no normal y como número (porcentajes) para datos categóricos. El análisis de normalidad se realizó con la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos categóricos y las proporciones se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher. Las comparaciones de variables continuas se analizaron mediante la prueba t-student y la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera.

En todas las pruebas de hipótesis, la hipótesis nula fue rechazada con un error tipo I o error alfa $< 0,05$. Para todos los análisis se utilizó el software Stata 12,1.

6- RESULTADOS

Se incluyeron a 113 pacientes tratados consecutivamente en un centro terciario con dispositivos de última generación MitraClip G4 y PASCAL entre octubre de 2019 y julio de 2023.
Se descartaron para el análisis a 6 pacientes por diferentes motivos: dos tenían anuloplastia quirúrgica previa, en un paciente hubo reconversión a cirugía y en tres pacientes la calidad de las imágenes fue insuficiente para el análisis. La cohorte final de estudio fue de 107 pacientes (Figura 14).

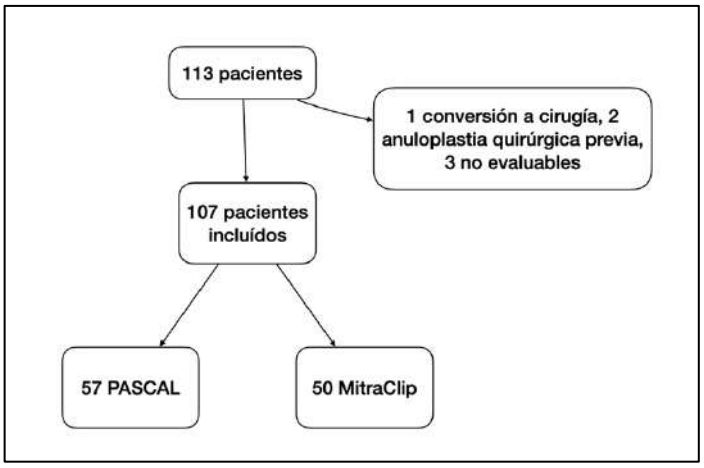


Figura 14: Flujo de pacientes

La mediana de edad fue de 78 años (IQR: 69-84 años), el 28% eran mujeres, la mediana del EuroSCORE II fue del 4,2% (IQR: 2,7-6,9%), lo que refleja una carga significativa de comorbilidades: el 41% de los pacientes tenían enfermedad arterial coronaria concomitante, el 11% había sido sometido a revascularización quirúrgica previa y el 12% a intervención valvular. La prevalencia de fibrilación auricular fue del 67% y el 58% tenía insuficiencia renal crónica. La mayoría de los pacientes (65%) estaban en clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA) y 63 pacientes (59%) requirieron hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el último año. Las características basales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Características basales				
	Global (n=107)	**PASCAL (n=57)**	**MitraClip (n=50)**	**p**
Edad, años [IQR]	78 [69-84]	77 [72-84]	78 [68-84]	0,47
Mujeres, n(%)	30 (28)	20 (35)	10 (20)	0,08
Tabaquismo, n(%)	55 (51)	27 (47)	28 (56)	0,37
HTA, n(%)	89 (83)	48 (84)	41 (82)	0,76
Diabetes, n(%)	31 (29)	15 (26)	16 (32)	0,52
ERC, n(%)	62 (58)	31 (54)	31 (62)	0,43
Hemodiálisis, n(%)	3 (3)	0 (0)	3 (6)	0,06
Ictus, n(%)	14 (13)	10 (18)	4 (8)	0,14
Fibrilación auricular, n(%)	72 (67)	38 (67)	34 (68)	0,88
EAC, n(%)	44 (41)	25 (44)	19 (38)	0,54
ICP previa, n(%)	30 (28)	17 (30)	13 (26)	0,66
Bypass previo, n(%)	12 (11)	9 (16)	3 (6)	0,11
Intervención valvular previa, n(%)	13 (12)	10 (18)	3 (6)	0,07
NYHA III-IV, n(%)	70 (65)	38 (67)	32 (64)	0,77
Ingreso previo, n(%)	63 (59)	29 (51)	34 (68)	0,07
EuroSCORE II, % [IQR]	4,23 [2,71-6,92]	4,42 [2,86-6,55]	4,16 [2,5-7,03]	0,96
STS Score, % [IQR]	3,45 [2,38-5,51]	3,30 [2,35-5,37]	3,56 [2,57-5,68]	0,47

Tabla 1. Características basales.
HTA - Hipertensión, ERC - Enfermedad renal crónica, EAC - Enfermedad Arterial Coronaria, ICP - Intervención Coronaria Percutánea

La etiología más prevalente de IM en nuestra cohorte fue la VMNP, con 71 pacientes (66%). La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 47% (IQR: 31-61%) y el área efectiva del orificio regurgitante fue de 0,41 cm2 (IQR: 0,3-0,57 cm2). Los parámetros ecocardiográficos basales detallados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 Parámetros ecocardiográficos basales				
	Global (n=107)	**PASCAL (n=57)**	**MitraClip (n=50)**	**p**
FEVI (%), mediana [IQR]	47 [31-61]	51 [32-61]	41,5 [31-61]	0,85
DTDVI (mm), mediana [IQR]	53 [46-62]	51 [47-63]	52 [46-61]	0,84
DTSVI (mm), mediana [IQR]	39 [33-47]	39 [33-49]	39 [33-47]	0,82
IT grado ≥2, n(%)	58 (54)	32 (56,1)	26 (62)	0,67
TAPSE (mm), media(SD)	16,5 (5,3)	16,3 (5,5)	16,7 (5,2)	0,71
EROA(cm2), mediana [IQR]	0,41 [0,30-0,57]	0,38 [0,3-0,5]	0,48 [0,32-0,64]	0,09
Vena contracta biplanar (mm), mediana [IQR]	9,4 [7,5-11,5]	8,7 [7,1-10,7]	10,1 [7,7-12,1]	0,04
IM grado ≥3, n(%)	102 (95,3)	56 (98,3)	46 (92)	0,13
IM no prolapsante, n(%)	71 (66,36)	40 (70,18)	31 (62)	0,37
Altura de flail(mm), mediana [IQR]	3 [2-4]	3,15 [2-5]	3 [1,9-3,9]	0,46
Anchura de flail (mm), mediana [IQR]	10,9 [8,1-18]	9,3 [8-11]	15,2 [10,7-19,3]	0,03
Área valvular mitral, mediana [IQR]	5,3 [4,4-6,6]	5,3 [4,4-6,9]	5,6 [4,5-5,5]	0,82
Gradiente medio mitral (mmHg), mediana[IQR]	1,3 [1-2]	1,3 [1-2]	1,2 [1-2]	0,77
Grosor AL (mm), media(SD)	3,8 (1,2)	4,0 (1,1)	3,6 (1,4)	0,20
Grosor PL (mm), media(SD)	3,3 (0,9)	3,3 (0,9)	3,4 (1)	0,51
Longitud AL (mm), media(SD)	28,7 (4,7)	28,1 (5,1)	29,4 (4,1)	0,18
Longitud PL (mm), media(SD)	12,7 (3,7)	12,4 (3,3)	13,1 (4,2)	0,30
Longitud de coaptación (mm), mediana [IQR]	2,5 [0-3,4]	2,5 [0-3,5]	2,4 [0-3]	0,30
Altura de coaptación (mm), mediana [IQR]	6,6 [1,1-9,7]	7 [3,3-9,6]	6,4 [7-9,7]	0,55

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos basales.
FEVI - Fracción de eyección ventricular izquierda, DTDVI - Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo, DTSVI - Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo, IT - Insuficiencia tricúspide, TAPSE - Desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo, EROA – Effective Regurgitation Orifice Area, AL – Velo anterior, PL – Velo posterior.

No hubo diferencias significativas en los criterios anatómicos de reparabilidad EVEREST dentro del grupo de válvulas mitrales no prolapsantes entre los dispositivos PASCAL y MitraClip. Específicamente, la longitud del velo posterior fue de 12,7+/-3,7 mm, la longitud del velo anterior fue de 28,7+/-4,7 mm, el área de la válvula mitral fue de 5,3 cm2 (IQR: 4,4-6,6 cm2) y la altura de coaptación fue de 6,6 mm (IQR: 1,1-9,7 mm). En las válvulas prolapsantes se detectó una diferencia significativa en el ancho del flail, de 9,3 mm (IQR: 8-11 mm) para PASCAL y 15,2 mm (IQR: 10,7-19,3 mm) para los dispositivos MitraClip (p=0,03).

6.1- Resultados del procedimiento e intra-hospitalarios.

Los resultados del procedimiento se resumen en la Tabla 3. Se implantó un sólo dispositivo en 78 pacientes (73%) y 2 dispositivos en 26 (24%). Se logró el éxito técnico en todos los pacientes como se esperaba por protocolo. Se implantó MitraClip en 50 pacientes y 31 (62%) eran VMNP. No se detectaron diferencias en la proporción de VMP entre dispositivos (p=0,37).
La optimización de la captura con cierre independiente se aplicó en 54 pacientes (95%) en el grupo PASCAL y en 8 pacientes (16%) en el grupo MitraClip (p <0,01). El empeoramiento agudo de la IM después de la liberación se produjo en 7 pacientes (6,67%), 3 (5,45%) con PASCAL y 4 (8%) con MitraClip (p=0,71). La IM residual al alta fue ≤2+ en el 99% y ≤1+ en el 73% de los pacientes, sin diferencias entre el tipo de dispositivo. No hubo diferencias en cuanto a IM final ni en el número de pacientes tratados exitosamente con un solo dispositivo entre PASCAL y MitraClip (p=0,29 y p=0,29). Cuatro pacientes (3,7%) fallecieron dentro de los 30 días posteriores al procedimiento, 3 (5,2%) en el grupo PASCAL y 1 (2,0%) en el grupo MitraClip (p=0,38).

Tabla 3 Resultados del procedimiento

	Global (n=107)	**PASCAL (n=57)**	**MitraClip (n=50)**	**p**
1 Clip, n (%)	78 (73)	44 (77)	34 (68)	0,29
2 Clips, n (%)	26 (24)	12 (21)	14 (28)	0,40
Éxito técnico, n(%)	107 (100)	57 (100)	50 (100)	1,00
IM grado ≤I, n(%)	78 (73)	44 (77)	34 (68)	0,29
IM grado≤ II, n(%)	28 (26)	12 (21)	16 (32)	0,20
Optimización, n (%)	62 (58)	54 (95)	8 (16)	<0,01
Captura de AL, mm [IQR]	8,7[5,8-11,4]	10[5,5-12]	6,5[5-10,3]	0,008
Captura de PL, mm [IQR]	6,6[4-8,3]	7,2[5,8-9,2]	5,3[3,3-7,2]	0,002
Ratio PL/AL, [IQR]	0,43 [0,35-0,57]	0,45 [0,37-0,53]	0,42 [0,34-0,53]	0,8
Empeoramiento agudo de IM, n(%)	7 (6,67)	3 (5,45)	4 (8)	0,71
Gradiente mitral residual, mediana [IQR]	2 [2-3]	2 [1,3-3]	2,7 [2-3]	0,09
Área mitral residual, mediana [IQR]	2,45 [1,81-3,25]	2,55 [1,88-3,55]	2,40 [1,75-3,05]	0,51
Complicaciones, n(%)				
Pérdida de tejido	1 (0,9)	0 (0)	1 (2)	0,28
Sangrado mayor	2 (1,9)	1 (1,8)	1 (2)	0,93
SLDA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00

Tabla 3. Resultados del procedimiento
IM – Insuficiencia mitral, AL - Velo anterior, PL - Velo posterior, SLDA – Unión de dispositivo a un sólo velo.

Los dispositivos cortos (PASCAL P10 y MitraClip NT/NTW) fueron utilizados en el 55% de los pacientes, el 72% en el grupo VMNP y el 24% en el grupo VMP (p<0,01), sin diferencias significativas entre procedimientos de MitraClip y PASCAL (p=0,54). La longitud de velo capturado y la simetría fue mayor con dispositivos largos (7,1mm vs 9mm de velo anterior y 7,5 vs 5,9mm de velo posterior, p=0,04 y p=0,004 respectivamente. Ratio PL/AL de 0,51 vs 0,41, p=0,0007), tablas 3 y 4.

Comparativamente entre PASCAL y MitraClip la longitud de velo capturado fue mayor con PASCAL (valva anterior: 9,8 mm vs 7,8 mm, p=0,014, valva posterior: 7,3 mm vs 5,6 mm, p=0,004) aunque la simetría fue similar (ratio PL/AL de 0,44 en PASCAL vs 0,42 en MitraClip, p=0,8). La mediana del gradiente mitral al alta fue de 2 mmHg (IQR: 2-3 mmHg), siendo significativamente menor en los pacientes tratados con 1 dispositivo en comparación con los que requirieron ≥2 dispositivos (2,4 vs 2,9 mmHg, p=0,02). No se encontraron diferencias en el gradiente mitral medio entre PASCAL y MitraClip (2 mmHg frente a 2,7 mmHg para PASCAL frente a MitraClip, p = 0,09) y tampoco entre dispositivos cortos y largos (2 mmHg frente a 2mmHg, p=0,6).

6.2- Predictibilidad y *tilting* de dispositivos TEER

6.2.1- Tilting en la liberación

La mediana de *tilting* en la liberación fue de 8º y 9º en IC y TSVI respectivamente (p=0,2) con un promedio de 8,8º. El *tilting* fue significativamente mayor en los prolapsos valvulares (10,1º vs 8,5º en válvulas no-prolapsantes, p=0,007) y los velos posteriores más largos tuvieron mayores grados de *tilting* (p=0,008). MitraClip G4 fue usado de manera preferencial en las válvulas con prolapsos más amplios comparado con PASCAL (p=0,03). Con ello, el tipo de dispositivo no se asoció significativamente con el grado de *tilting* (7,7º en PASCAL y 9º en MitraClip, p=0,10). En el análisis de las posibles causas de *tilting* no se identificaron asociaciones con la cantidad de velo anterior o posterior insertado, ni tampoco con la simetría de la captura. Un mayor grado de *tilting* en liberación se asoció con el uso de múltiples dispositivos (8,5º en procedimientos de un dispositivo vs 9,8º en procedimientos de varios dispositivos, p=0,02) si bien no estuvo asociado con un empeoramiento agudo de la IM.

6.2.2.1- Tilting en la liberación entre dispositivos largos y cortos

Las longitud de los dispositivos mostraron una asociación significativa con el *tilting* de liberación, de 8,3º para dispositivos cortos y 10,3º para dispositivos largos (p=0,004). La asociación fue mayor en válvulas no prolapsantes, con una mediana de *tilting* de liberación IC de 5,1º para dispositivos cortos vs 9,1º en dispositivos largos (p=0,03). En válvulas prolapsantes no hubo diferencia de *tilting* de liberación entre dispositivos cortos y largos, de 8,5º y 11,2º respectivamente (p=0,46).

6.2.2- Tilting del dispositivo libre

La mediana de *tilting* en dispositivo libre fue de 3,3º. El *tilting* en dispositivo libre también fue mayor con los prolapsos valvulares (5,6º en prolapsos vs 3º en válvulas no prolapsantes, p=0,03) detectando una asociación inversa del *tilting* en las válvulas más tensionadas (2,1º en válvulas con tenting>10mm vs 4º en válvulas con tenting<10mm, p=0,02).

Las diferencias de *tilting* en dispositivo libre entre dispositivos PASCAL y MitraClip no alcanzaron la significación estadística (*tilting* de liberación de 2,1º en PASCAL y 2,8º en MitraClip, p=0,09).

Las características del *tilting* de los dispositivos se detallan en las tabla 4 y 5.

Tabla 4 Características de los dispositivos largos y cortos				
	Global (n=107)	**Largos (n=59)**	**Cortos (n=48)**	**p**
Prolapsos, n(%)	36(33,6)	28(58,3)	8(13,6)	<0,001
Captura de AL, mm [IQR]	8,7[5,8-11,4]	9[6,7-13,5]	7,1[5,3-11,1]	0,04
Captura de PL, mm [IQR]	6,6[4-8,3]	7,5[4,7-9,3]	5,9[3,8-7]	0,004
Ratio PL/AL, [IQR]	0,43[0,35-0,57]	0,51[0,39-0,64]	0,41[0,33-0,48]	<0,001
Liberación en IC, º [IQR]	8 [4,4-11,35]	10,7[5,9-13,6]	6,2[4-9,4]	<0,001
Liberación en LVOT, º[IQR]	9[6-13,7]	8,7[6,3-13,8]	9[5,3-12,7]	0,42
Promedio de liberación, º[IQR]	8,8[6,3-11,4]	10,3[7,3-12,3]	8,3[5,6-10]	0,004
Dispositivo libre en IC, º[IQR]	2,5[0,7-5, 5]	2,5[0,8-6]	2,3[0,6-5,1]	0,35
Dispositivo libre en LVOT, º[IQR]	3,2[1-8,0]	2,8[0,8-7,2]	4,1[1,5-8]	0,77
Promedio de dispositivo libre, º[IQR]	3,3[1,7-6]	3,2[1,9-6,1]	3,4[1,5-5,7]	0,62

Tabla 4. Características por dispositivos largos y cortos
AL - velo anterior, PL - velo posterior, IC - Intercomisural, LVOT - Left Ventricle Tract Outflow

Tabla 5 *Tilting* de los dispositivos: PASCAL vs MitraClip				
	Global (n=107)	**PASCAL (n=57)**	**MitraClip (n=50)**	**p**
Liberación en IC, º [IQR]	8 [4,4-11,35]	7,7 [3-10,9]	9 [4,8-12,5]	0,10
Liberación en LVOT, º[IQR]	9[6-13,7]	8,4[5,2-13,5]	9,9[6,1-14,7]	0,25
Promedio de liberación, º[IQR]	8,8[6,3-11,4]	8,5[5,6-10,9]	8,9[6,6-12,1]	0,18
Dispositivo libre en IC, º[IQR]	2,5[0,7-5, 5]	2,1 [0,2-5,1]	2,8 [1,2-5,6]	0,09
Dispositivo libre en LVOT, º[IQR]	3,2[1-8,0]	3,2[1,4-8]	3,5[0,4-7,9]	0,66
Promedio de dispositivo libre, º[IQR]	3,3[1,7-6]	3,3[1,7-6,0]	3,3[1,7-6,5]	0,66

Tabla 5. *Tilting* de los dispositivos

6.3- Seguimiento

El seguimiento clínico y ecocardiográfico estuvo completado a 3 meses en el 84% (90) de pacientes. El 88% alcanzaron una clase funcional NYHA ≤II y el 94% mantuvieron IM ≤2. Dos de los 5 pacientes con empeoramiento de IM tuvieron que re-intervenirse durante el primer año, ambos con prolapso valvular tratados con dispositivos largos, uno con procedimiento índice de MitraClip y re-intervención con MitraClip y el otro con procedimiento índice de PASCAL y re-intervención con PASCAL. No hubo nuevos fallecimientos entre el primer y tercer mes de seguimiento y el grado de *tilting* no se asoció con estos eventos.

El seguimiento clínico a 12 meses estuvo completado en el 88% (94) de pacientes. Trece pacientes fallecieron, 10 de ellos de causa cardiovascular, 16 pacientes re-ingresaron y dos pacientes necesitaron re-intervención, realizadas ambas en los tres primeros meses. El 90% de los pacientes se mantuvieron en una clase funcional NYHA ≤II y el 85% de los seguimientos ecocardiográficos completados mantuvieron una IM≤2. El combinado de eventos adversos muerte, reingreso, reintervención o IM≥3 ocurrió en el 30% de los pacientes. Estos eventos adversos tuvieron una asociación con el grado de *tilting* en la liberación (8,2º del grupo sin eventos vs 10,4º de *tilting* IC en liberación del grupo con eventos, p=0,056) y estuvo también relacionado con el tipo de dispositivo utilizado (21% de eventos en PASCAL y 40% de eventos en MitraClip p=0,03) pero no con la longitud del dispositivo (p=0,12). La tasa de captura independiente y optimización estuvo también relacionada con los eventos (64% de optimización en el grupo sin eventos y 44% en el grupo con eventos, p=0,05), sin una asociación estadística con la cantidad o simetría del tejido capturado. La asociación de los eventos entre dispositivos se mantuvo al analizar específicamente las etiologías no prolapsantes (p=0,045).

7- DISCUSIÓN

En este trabajo analizamos diferentes predictores ecocardiográficos de resultados en reparación mitral con las últimas generaciones de dispositivos, comparando MitraClip G4 y PASCAL. La reparación mitral con dispositivo PASCAL sorprendió, entre otras cosas, por la estabilidad de éste en el momento de su liberación. La observación sobre un exceso de movilidad o *tilting* fue reportada en la experiencia inicial de la tercera generación de MitraClip con los dispositivos más largos (XTR), donde se vio este *tilting* de liberación y se atribuyó a una posible captura asimétrica de los velos[91]. Posteriormente, Ludike et. al reportaron un empeoramiento en el grado de insuficiencia mitral tras liberación en las generaciones previas a G4 de MitraClip comparado con PASCAL[85], sin hacer referencia al mecanismo.

7.1- Tilting de los dispositivos

En nuestro trabajo cuantificamos el grado de *tilting* a partir de dos planos ecocardiográficos y buscamos las causas del *tilting* y su impacto clínico y ecocardiográfico. Observamos que la liberación de los dispositivos genera un movimiento de *tilting* de unos 8º en plano intercomisural y 9º en plano de 3 cámaras. Este *tilting* fue mayor con el uso de los dispositivos largos de nueva generación, afectó tanto a MitraClip como a PASCAL, y estuvo estrechamente asociado con el tratamiento de válvulas prolapsantes con velos posteriores largos. Además, el *tilting* se asoció con la necesidad de más dispositivos para corregir la regurgitación mitral, aunque no se detectó un empeoramiento de la regurgitación tras la liberación, justificable por la asociación de *tilting* con los prolapsos más amplios y la necesidad de más dispositivos para tratar estas válvulas.

Debemos considerar que la terapia M-TEER, tras los resultados del EVEREST II, se expandió dentro del campo de la IM funcional ventricular. Hablamos de las primeras generaciones de dispositivo MitraClip, las de corta longitud en la actualidad. Con estos dispositivos era complejo tratar las válvulas más prolapsantes tipo Barlow por el exceso de tejido mitral. El desarrollo de la tercera generación de MitraClip sumado a la progresiva mejora técnica de los operadores expandió la terapia M-TEER en válvulas degenerativas prolapsantes. Esto se refleja en los registros del uso en la terapia, con una tasa de IM funcional del 85% en la primera

experiencia española de MitraClip (**Anexo 1**) a una tasa de IM funcional del 65% en la primera experiencia ibérica de PASCAL (**Anexo 2**).

Por otro lado, el *tilting* del dispositivo libre se asoció con la anatomía valvular prolapsante y no con la longitud de los dispositivos. Es destacable la gradación progresiva del *tilting* del dispositivo libre, con mayores ángulos de desplazamiento en válvulas prolapsantes y una reducción progresiva de acuerdo con el grado de tensión valvular, alcanzando menores grados de *tilting* en las IM funcionales ventriculares con alto *tethering* valvular. Aunque resulta sorprendente la falta de asociación entre la magnitud del *tilting* de dispositivo libre y los eventos clínicos o el deterioro de la insuficiencia mitral en el seguimiento, esto sería justificable por la tendencia a corregir el *tilting* con implante de segundos dispositivos, así como por una probable asociación no lineal en los que valores extremos de *tilting* libre por prolapso severo o tethering severo se asocie con mayores eventos por IM≥3 o mortalidad y reingreso.

7.2 Selección y comparación entre tipos de dispositivos

La distribución de la población entre los dos dispositivos no fue aleatoria y esto limita la interpretación de los datos actuales. Observamos una preferencia de selección a tratar regurgitaciones más severas y prolapsos más amplios con MitraClip que con PASCAL (p=0.03). Este sesgo de selección se debe al algoritmo propio que usamos en base a la experiencia previa en insuficiencia mitral[94] y el uso de los dispositivos (**Figura 15**).

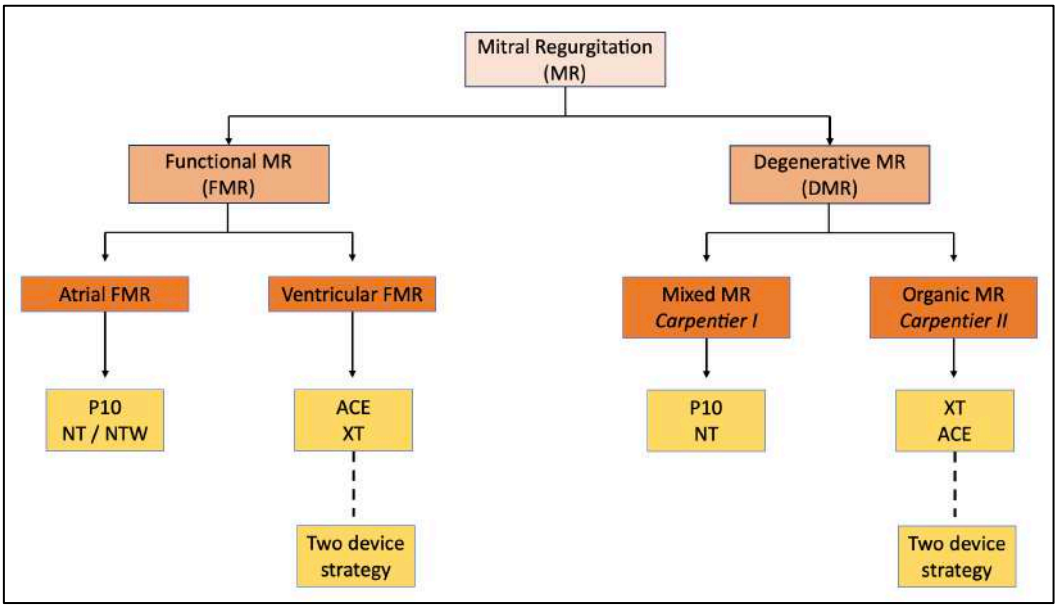


Figura 15: Algoritmo para la selección de dispositivos

Esta experiencia previa incluye estudios de prevalencia de la insuficiencia mitral en España y Europa[5,95] a través de registros en los laboratorios de ecocardiografía con más de 63 463 estudios analizados. Analizamos tanto la prevalencia de la insuficiencia mitral, la etiología y la viabilidad anatómica para M-TEER en base a criterios EVEREST[96]. Observamos que la prevalencia de IM ≥2 alcanzaba el 22,6% en España y el 21.4% en Europa, que la patología valvular concomitante de un grado moderado o superior tenía una prevalencia del 39,7% en España y el 28,5% en Europa siendo la insuficiencia tricúspide la principal patología valvular asociada. Detectamos que la principal causa de IM era la primaria (55-59%) seguida de la secundaria (24-30%). El screening de los pacientes para M-TEER con estudios ecocardiográficos transtorácicos fue viable en el 16% de los pacientes con IM primaria y en el 83% de pacientes con IM secundaria donde se encontró una anatomía óptima para reparación M-TEER en el 56% de las IM primarias y en el 39% de las IM secundarias. Dada la creciente necesidad de ecocardiografías transesofágicas para realizar estos screening estudiamos también la viabilidad de optimizar los recursos de sedación (**Anexo 3)** aplicando un programa de sedación por personal no-anestesiólogo y observamos que, con una buena selección de pacientes, la sedación con propofol era eficaz y segura.

La experiencia alcanzada con MitraClip en España comenzó con la publicación de 62 pacientes tratados en 4 centros españoles desde noviembre de 2011 a julio de 2013 (**Anexo 1**) con muy

buenos resultados. El 77% fueron hombres y el 85% tenían insuficiencia mitral funcional con una media de FEVI del 36% y un EuroSCORE del 17.2%. El éxito técnico se consiguió en el 98% de los pacientes con una tasa de complicaciones intra-procedimiento del 3% y una reducción a 30 días de la IM a grado ≤2 del 84% y ≤1 del 40%. El 61% de pacientes recibieron 1 clip, el 35% 2 clips, un paciente recibió 3 clips y otro paciente 4 clips (**Anexo 4**). Al mes de seguimiento el 80% de los pacientes estaban en una clase funcional NYHA ≤II. La mejora de los resultados con la experiencia del operador y la segunda generación de MitraClip fue descrita tras 545 pacientes consecutivos tratados en 18 centros españoles entre 2012 y 2017 (**Anexo 5**). Se dividió la población en 3 cohortes. La cohorte 1 incluyó a los pacientes tratados con la primera generación de MitraClip, durante la primera mitad del periodo. La cohorte 2 incluyó a la segunda mitad del periodo de la primera generación de MitraClip y la cohorte 3 incluyó a la segunda generación de MitraClip. El éxito técnico se mantuvo alto en los tres grupos 85% cohorte 1, 85% cohorte 2 y 94% cohorte 3 (p=0.237), las complicaciones intra-procedimiento decrecieron y el grado de IM final mejoró de IM ≤2 en el 92.4% e IM ≤1 en el 50% en la cohorte 1 a IM ≤2 del 93.7% e IM ≤1 del 71.7% en la cohorte 3 (p=0.003). Cabe destacar el cambio progresivo del tipo de IM tratada, con una tasa de IM funcional del 75% en la cohorte 1, al 69% en la cohorte 2 y 55% en la cohorte 3 (p=0.003).

La creciente expansión de la terapia a otras formas de insuficiencia mitral planteó el análisis de los resultados de M-TEER según la etiología fuera funcional, degenerativa o mixta (**Anexo 6**). Se incluyeron a 558 pacientes y se observó un éxito técnico del 93% sin diferencias entre las diferentes etiologías. Hubo mejoría clínica en los tres grupos de pacientes que se mantuvo a los 12 meses con NYHA ≤II en el 73% de los pacientes siendo la mortalidad por todas las causas a 12 meses del 14%, sin diferencias entre los tres grupos (p=0,728). La IM degenerativa con calcificación anular severa (MAC) es un grupo de pacientes con elevado riesgo de complicaciones técnicas por riesgo de laceración de velo o imposibilidad de cierre del dispositivo por calcificación valvular y regurgitación residual. El grupo español analizó a 61 pacientes con calcificación anular moderada-severa comparado con 791 pacientes con calcificación ligera-moderada (**Anexo 7**). El grupo de MAC moderado-severo consiguió un éxito técnico similar al grupo de MAC ligero/sin MAC del 91.8% vs 95.1% (p=0.268), con una mejoría clínica y ecocardiográfica duradera a 12 meses. Sin embargo, la mortalidad global a 12 meses fue mayor en el grupo con calcificación moderada-severa (19,7% vs 11,3%, p=0,05).

La elevada seguridad en el procedimiento ha obligado a plantear los límites de la terapia en cuanto al beneficio clínico, para no caer en la futilidad terapéutica.

En el campo de la IM funcional la estratificación de los pacientes se ha realizado según la FEVI y el strain longitudinal global de ventrículo izquierdo (SLGVI). Un propensity-score de 535 pacientes observó que una FEVI inferior al 30% tenía mayor mortalidad y reingresos hospitalarios, pero la M-TEER consiguió reducir el grado de IM y mejorar la clase funcional de estos pacientes (**Anexo 8**). En otro estudio con 172 pacientes, el SLGVI con un punto de corte de -8,4% demostró ser un predictor independiente de mortalidad con una HR de 3.3 (IC95% 1,1-10, p=0,023) en aquellos pacientes con FEVI ≤30% a una mediana de seguimiento de 711 días (**Anexo 9**).

La IM funcional con FEVI preservada debido a dilatación anular y auricular con movilidad de los velos normal (Carpentier I) se ha identificado como insuficiencia mitral funcional de etiología atrial, motivando el análisis específico de la respuesta de M-TEER en estos pacientes. El registro español con 1074 pacientes detectó 672 pacientes con IM funcional que catalogó como atrial a 48 (el 4,5% de la población general) en base a una FEVI global conservada y la presencia de fibrilación auricular[97]. El éxito técnico en este subgrupo de pacientes fue elevado, del 91,7%, y el resultado se mantuvo a 12 meses con mejoría clínica significativa. Llamativamente, el pronóstico de estos pacientes con IMF atrial y FEVI preservada fue similar al pronóstico de la IMF ventricular con FEVI reducida y al de la IM degenerativa. Al analizar las características basales de estos pacientes se vio que eran mayoritariamente mujeres, de edad más avanzada, con mayor concomitancia de valvulopatía tricúspide moderada o severa y mayor hipertensión pulmonar.

Los pacientes con IM con FEVI preservada asocian frecuentemente hipertensión pulmonar y disfunción de ventrículo derecho. La relación entre estos parámetros a partir de la ratio TAPSE/PASP, es una medida no invasiva de acoplamiento ventrículo-arterial y un potente predictor de hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el registro español[98] se investigó la utilidad del TAPSE/PASP como predictor clínico de ingresos o mortalidad en 228 pacientes y

observó que valores de TAPSE/PASP ≤0.35 fueron un predictor independiente de reingreso y mortalidad en las diferentes etiologías de insuficiencia mitral en una mediana de seguimiento de 260 días.

Además de la función ventricular, el pronóstico de los pacientes está marcado por sus comorbilidades. En la búsqueda de un score específico sobre pronóstico en los pacientes tratados con M-TEER se ha estudiado la repercusión del estado nutricional en los resultados clínicos. Se evaluó a 892 pacientes con el "Controlling Nutritional Status" o "CONUT score"[99]. El score evaluó la albúmina, el colesterol y el recuento de leucocitos e identificó malnutrición en el 74,4% de los pacientes tratados, siendo moderada o severa en el 20%. El procedimiento M-TEER fue exitoso en el 94% de los pacientes y la malnutrición moderada-severa fue un predictor independiente de mortalidad y hospitalización. La insuficiencia renal aguda es otro predictor de resultados. Un análisis de 721 pacientes observó un deterioro de la función renal en el 14,7% de los pacientes, a pesar de ser un procedimiento sin contraste[100]. Los predictores de insuficiencia renal aguda fueron la hemoglobina basal <11g/dl, el procedimiento urgente y la falta de éxito técnico. La insuficiencia renal aguda se asoció con una mayor tasa de sangrados y una mayor mortalidad a 2 años y la combinación de insuficiencia renal con IM significativa residual fue el principal factor pronóstico. Finalmente, el registro español creó un score de mortalidad para la valoración de M-TEER (MitraScore[101]). Identificó 8 predictores independientes de mortalidad en base al análisis de 1119 pacientes: la edad≥75 años, anemia, filtrado glomerular <60ml/min/1,73m^2, FEVI <40%, enfermedad arterial periférica, enfermedad pulmonar crónica, altas dosis de diurético (≥80mg de furosemida o la combinación de diuréticos excluyendo antialdosterónicos) y la ausencia de terapia con inhibidores del eje renina-angiotensina. A cada predictor se le asignó 1 punto y por cada punto el riesgo relativo de mortalidad se incrementó un 55% (HR: 1.55; 95% CI: 1.44-1.67; p < 0.001).

En 2019 se comercializó el sistema PASCAL. La primera experiencia nacional fue reportada en tres casos clínicos con escenarios clínicos diferentes, una IM funcional ventricular con jet central (**Anexo 10**), una IM degenerativa con flail central de P2 (**Anexo 10**) y una IM degenerativa con flail de P1-comisura (**Anexo 11**). En los tres casos se alcanzó el éxito técnico con reducción de la IM a grado 1-2, destacando la facilidad del manejo del dispositivo en

anatomías complejas. La primera serie Ibérica incluyó a 68 pacientes tratados consecutivamente de insuficiencia mitral grave sintomática en 10 centros de España y Portugal entre octubre de 2019 y noviembre de 2021 (**Anexo 2**). El objetivo primario de eficacia fue el éxito técnico y el grado de regurgitación al alta. El objetivo primario de seguridad fueron los eventos adversos mayores (MAE) a 30 días.

La población a estudio tenía una mediana de edad de 75 años [68-81] años, el 38% eran mujeres y la media de EuroSCORE II fue del 4,5%. La IM fue degenerativa en el 25% de los casos, funcional en el 65%, y mixta en el 10% y la FEVI era del 43%. El 71% de pacientes estaban en clase funcional New York Heart Association (NYHA) ≥ III y el 56% habían requerido hospitalización por insuficiencia cardíaca en el último año.

El tratamiento médico estuvo optimizado en un elevado número de pacientes antes de la intervención. El 84% tomaban betabloqueantes, el 98% tomaban inhibidores de la angiotensina (IECA, ARA-II o inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina) y el 18% estaban en terapia de resincronización.

El éxito técnico del procedimiento fue del 96%, se obtuvo una IM al alta ≤ 2+ en todos los pacientes tratados (100%) y no hubo muertes intrahospitalarias. Se implantó un dispositivo en el 76% y dos dispositivos en el 24% restante. Un paciente tuvo desgarro de velo posterior que requirió conversión a cirugía, otro paciente tuvo conversión a MitraClip por falta de cierre de dispositivo y el tercer paciente se abortó el procedimiento por distorsión valvular y mayor grado de regurgitación mitral con el dispositivo.

El gradiente transmitral final fue de 2,7mmHg, mayor en los pacientes tratados con dos dispositivos comparado con uno (3,5mmHg vs 2,4mmHg, p=0.0037).

A los 30 días el objetivo de seguridad se alcanzó en el 94% de los pacientes y la mortalidad global fue del 1.6%. A nivel de eficacia, el 96% estuvieron en clase NYHA ≤ II y el 95% tuvieron IM ≤ 2+.

Estos datos son concordantes con lo publicado en el estudio pivotal CLASP[102] donde analizaron a 62 pacientes con IM ≥3 y alcanzaron un éxito técnico del 95% con IM grado ≤2 en el 96% y ≤1+ en el 80% de los pacientes. El seguimiento hasta 3 años ha mostrado estabilidad en los resultados con IM grado ≤2 en el 93% y ≤1+ en el 70% de los pacientes con una reducción del 85% de la tasa de reingresos[84].

La serie publicada con mayor volumen de pacientes en M-TEER con PASCAL es la de Mauri et al. donde analizaron 309 procedimientos en 10 centros alemanes[103] y se alcanzó el éxito técnico en el 96% con una IM≤2 en el 93,5%.

Un factor diferencial en el manejo de los pacientes con IM funcional ha sido la mejoría en el tratamiento médico tras la introducción de los inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA), disponible en nuestro entorno desde 2017. El estudio PRIME aleatorizó a 118 pacientes con insuficiencia cardíaca e IM funcional con disfunción ventricular izquierda a tratamiento con sacubitril/valsartan o valsartan. A 12 meses hubo una reducción significativa del orificio regurgitante mitral en el grupo sacubitril/valsartan de 0.06cm2 vs 0.02cm2 del grupo valsartan (p=0.032)[104]. En el campo del intervencionismo con MitraClip, los estudios Mitra-FR y COAPT son reflejo de la importancia en la selección de pacientes y el tratamiento médico optimizado, pasando de resultados neutros en pacientes con IM desproporcionada y tratamiento no optimizado a mejoría pronóstica de supervivencia y hospitalización en el otro grupo. En la experiencia Ibérica con PASCAL (**Anexo 2**), los pacientes tratados con INRA fueron del 35% en global y del 50% en el grupo con IM funcional. En el registro español se analizó las características de 1089 pacientes tratados con MitraClip desde 2012 a 2021 en 23 centros[105]. Se dividió a la población en dos grupos, anterior y posterior al uso de INRA. A pesar de que la tasa de uso de INRA, antes de la terapia TEER, en la época donde estaba disponible el fármaco fue del 8.1%, las características ecocardiográficas mostraron ventrículos izquierdos menos remodelados con volúmenes menos dilatados (82 ml vs 100 ml, P = 0.025) y FEVI menos deprimidas (35% vs 38%, p=0.011) en la época INRA.

En nuestra experiencia, las diferencias estructurales entre MitraClip G4 y PASCAL confieren una mayor fuerza de captura a MitraClip y facilita la reducción de la insuficiencia mitral en defectos con mayor tejido prolapsante. Las mismas diferencias estructurales facilitan el implante de PASCAL en válvulas con afectación funcional, generando menor tensión y evitando así la distorsión valvular y la aparición de jets regurgitantes remotos. Por otro lado, los defectos valvulares complejos, entre ellos los implantes comisurales, favorecen el atrapamiento del dispositivo en el aparato subvalvular por la densidad de cuerdas en estas regiones. La capacidad de PASCAL para "elongar" en lugar de "evertir" para realizar la

maniobra de retirada facilita su navegación (**Anexo 11)**. El registro CLASP IID evaluó los resultados de PASCAL en IM degenerativa y anatomías complejas en el que se incluían ≥2 jets independientes, prolapsos multisegmento, áreas mitrales <4cm2, prolapsos amplios (>15mm de amplitud y/o >10mm de altura), jets comisurales significativos. En estas anatomías, PASCAL fue seguro y eficaz consiguiendo una regurgitación al año ≤2 del 93% y ≤1 del 58% con una probabilidad libre de eventos adversos al año del 83.5%[106].

Siguiendo con el trabajo de tesis, el resultado final en número de dispositivos utilizado o regurgitación residual no fue estadísticamente diferente entre MitraClip y PASCAL siendo la IM residual ≤2+ en el 99% y ≤1+ en el 73%, números muy similares al estudio aleatorizado CLASP IID en el que se buscó la no-inferioridad de PASCAL frente a MitraClip para el tratamiento de la IM degenerativa en riesgo quirúrgico prohibitivo[86] y se alcanzó un resultado de IM≤2+ en el 98% y ≤1+ en el 77% a 6 meses.

7.2.1- Captura independiente, optimización y cantidad de tejido

El sistema PASCAL fue el primer dispositivo que permitió una captura independiente de los velos y le siguió la cuarta generación de MitraClip. El objetivo de esta captura independiente es optimizar la cantidad de tejido fijado. En las generaciones previas (MitraClip G1 a G3) la captura del velo anterior y posterior de la válvula era de forma simultánea.

Aunque no existe una definición consensuada de captura óptima de los velos, Kreidel et al. la definieron en 5 mm con la primera generación de MitraClip[107]. Para la medida de velo capturado es esencial entender la anatomía tridimensional de la válvula y obtener planos coaxiales del dispositivo (**Anexo 12**) que permita reproducir el plano antes y después de la captura de los velos. Ello se puede realizar a través de planos bidimensionales ortogonales o con reconstrucciones multiplanares de un volumen 3D. Es de destacar que la principal fuente morfológica identificable de IM recurrente[108] ha sido la pérdida de velo insertado y, probablemente, una mayor cantidad de velo capturado podría prevenirla.

La captura de los velos puede variar en función de la longitud de los velos, la longitud del dispositivo utilizado y del uso de optimización independiente. En los dispositivos PASCAL, la

longitud de los brazos de captura varía entre 9 y 10 mm (P10 vs Ace) y en MitraClip varía entre 9 y 12 mm (NT/W vs XT/W). La tasa de optimización o captura independiente reportada en las series de PASCAL oscila entre el 48% en el registro alemán[109], el 73% en la experiencia ibérica **(Anexo 2)** y el 95% en la serie actual. La tasa de optimización en MitraClip G4 está reportada en el 24%[83], siendo la nuestra del 16%. Estos hallazgos pueden estar relacionados con el diseño menos lesivo del dispositivo PASCAL, que permite múltiples intentos de captura u optimización, a diferencia de MitraClip, cuyos múltiples intentos de captura se han relacionado con eventos adversos de los velos[110].

7.2.2- Seguimiento a medio plazo

El seguimiento clínico y ecocardiográfico a medio plazo en esta tesis muestra datos similares a los reportados previamente. Es de destacar el sesgo en la selección del dispositivo usado (MitraClip vs PASCAL) y ello limita claramente las conclusiones. El combinado de eventos adversos sucedió en el 30% de los pacientes y de alguna forma el tipo de dispositivo podría estar relacionado. La tasa de eventos en PASCAL fue significativamente menor que en MitraClip y ello se mantuvo analizando exclusivamente las válvulas no prolapsantes.

Estos datos difieren de los publicados en el aleatorizado CLASP IID entre MitraClip y PASCAL para el tratamiento de la IM degenerativa. Hay que remarcar que el diseño del CLASP IID fue de no-inferioridad, con 204 pacientes en el grupo PASCAL y 96 pacientes en el grupo MitraClip. Los resultados mostraron unos números absolutos ligeramente favorables a PASCAL, si bien no pudieron realizar mayores comparaciones por la naturaleza propia del diseño.

Por otro lado, en la insuficiencia mitral funcional no disponemos de estudios randomizados entre MitraClip y PASCAL. Nuestros datos sugieren que la M-TEER con PASCAL podría ser superior a MitraClip, íntimamente ligado al uso de la optimización.

7.3- LIMITACIONES

El presente estudio es de naturaleza observacional con un número limitado de pacientes y la selección del dispositivo no fue aleatoria. Esto hace que las diferentes entre dispositivos puedan estar influenciados por un sesgo de selección. Además, el complejo movimiento 3D de los

dispositivos TEER se ha simplificado a dos vistas ecocardiográficas bidimensionales y el análisis ecocardiográfico ha sido realizado en ausencia de un "core laboratoy" independiente. Todas las imágenes ecocardiográficas fueron revisadas, pero no adquiridas como protocolo. Sin embargo, la mayoría de los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el mismo operador y hubo una baja tasa de datos no concluyentes. Se necesitan más investigaciones con estudios aleatorios para validar nuestros datos preliminares.

8- CONCLUSIONES

El estudio PREMIT es el primero en cuantificar el fenómeno de desplazamiento o *tilting* de dispositivo en el momento de su liberación y en movimiento libre, y analizar los mecanismos e implicaciones asociados a este y al uso de diferentes dispositivos.

- Los nuevos dispositivos en M-TEER (MitraClip G4 y PASCAL) son eficaces y seguros para el tratamiento de diferentes tipos de insuficiencia mitral.

- Hubo una selección preferencial de dispositivos MitraClip en prolapsos más amplios con mayores grados de regurgitación.

- El *tilting* global en dispositivos M-TEER estuvo asociado a la etiología prolapsante de la IM.

- El *tilting* de liberación se asoció además al uso de dispositivos largos (MitraClip XT/XTW o PASCAL Ace) y a la necesidad de múltiples dispositivos para reducir la IM, sin que mediara un empeoramiento agudo del resultado.

- Un mayor *tilting* de liberación, el tipo de dispositivo usado y la tasa de optimización de captura de velo estuvieron relacionados con los eventos adversos en el seguimiento.

9- PERSPECTIVAS FUTURAS

La reparación transcatéter borde a borde mitral (M-TEER) se ha convertido en una terapia bien establecida para el tratamiento de la insuficiencia mitral grave. A pesar de su eficacia comprobada, la IM residual después de M-TEER no es infrecuente y se ha asociado con resultados desfavorables. En la búsqueda continua de mejorar la eficacia del tratamiento, se han introducido dispositivos novedosos como el sistema PASCAL y MitraClip G4 que han demostrado buenos resultados de seguridad y eficacia en insuficiencia mitral degenerativa con el estudio CLASP IID. Se espera que el aleatorizado CLASP IIF (ClinicalTrials.gov: NCT03706833) entre PASCAL y MitraClip en insuficiencia mitral funcional finalice el reclutamiento en enero de 2025 y tendremos resultados en los próximos años.

En insuficiencia mitral primaria no debemos olvidar que la reparación quirúrgica sigue siendo de primera elección en los pacientes con riesgo quirúrgico moderado o bajo. En esta línea están en marcha los estudios aleatorizados REPAIR MR (ClinicalTrials.gov: NCT04198870), PRIMARY (ClinicalTrials.gov: NCT05051033) y MITRA-HR (ClinicalTrials.gov: NCT03271762) que comparan el tratamiento M-TEER con la cirugía reparadora y de los que se esperan resultados en los próximos años.

10- BIBLIOGRAFÍA

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
2. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, et al. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*. 2021;107(12):1003-1009. doi:10.1136/heartjnl-2020-318482
3. Li W, Xiong S, Yin S, et al. Prevalence and Risk Factors of Mitral, Tricuspid, and Aortic Regurgitation: A Population-Based Study from Rural Northeast China. *Am J Cardiol*. 2023;209(2020):156-162. doi:10.1016/j.amjcard.2023.09.107
4. 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(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
5. Ruiz JMM, Galderisi M, Buonauro A, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: Results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):503-507. doi:10.1093/ehjci/jey011
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
8. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x
9. 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):1358-1365. doi:10.1093/eurheartj/ehm001
10. 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):185-186. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.723

11. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):628-643. doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.009
12. Raman J, Narang A, Appadurai V, Puthumana JJ. The Increasing Use of Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Complex and High-Risk Patients. *Heart Lung Circ*. 2023;32(6):653-655. doi:10.1016/j.hlc.2023.05.015
13. Li C, Arzamendi D, Carreras F. Role of Imaging Techniques in Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(x):421-436. doi:10.1016/j.recesp.2015.12.009
14. Kopuz C, Erk K, Sancar Baris Y, Onderoglu S, Sinav A. Morphometry of the fibrous ring of the mitral valve. *Ann Anat*. 1995;177(2):151-154. doi:10.1016/S0940-9602(11)80064-6
15. Levine R a, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman a E. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987;75(4):756-767. doi:10.1161/01.CIR.75.4.756
16. Levine R a, Handschumacher MD, Sanfilippo a J, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1989;80(3):589-598. doi:10.1161/01.CIR.80.3.589
17. Angelini a, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker a E. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Br Heart J*. 1988;59(6):712-716. doi:10.1136/hrt.59.6.712
18. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat*. 2020;237(2):209-224. doi:10.1111/joa.13196
19. Berdajs D, Zünd G, Camenisch C, Schurr U, Turina MI, Genoni M. Annulus fibrosus of the mitral valve: Reality or myth. *J Card Surg*. 2007;22(5):406-409. doi:10.1111/j.1540-8191.2007.00449.x

20. Ranganathan N, Lam JHC, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the Human Mitral Valve: II. The Valve Leaflets. *Circulation*. 1970;41(3):459-467. doi:10.1161/01.CIR.41.3.459
21. Edwards JE, Rusted IE, Scheifley CH. Studies of the mitral valve. II. Certain anatomic features of the mitral valve and associated structures in mitral stenosis. *Circulation*. 1956;14(3):398-406. doi:10.1161/01.CIR.14.3.398
22. Carpentier AF, Lessana A, Relland JYM, et al. The "Physio-Ring": An advanced concept in mitral valve annuloplasty. In: *Annals of Thoracic Surgery*. Vol 60. ; 1995:1177-1186. doi:10.1016/0003-4975(95)00753-8
23. Grande-Allen KJ, Clabro A, Gupta V, Wight TN, Hascall VC, Vesely I. Glycosaminoglycans and proteoglycans in normal mitral valve leaflets and chordae: Association with regions of tensile and compressive loading. *Glycobiology*. 2004;14(7):621-633. doi:10.1093/glycob/cwh076
24. Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation*. 1970;41(3):449-458. doi:10.1161/01.CIR.41.3.449
25. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: Understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(10):3-10. doi:10.1093/ejechocard/jeq153
26. Madu EC, D'Cruz IA. The vital role of papillary muscles in mitral and ventricular function: Echocardiographic insights. *Clin Cardiol*. 1997;20(2):93-98. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27076380%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01609289&id=doi:&atitle=The+vital+role+of+papillary+muscles+in+mitral+and+ventricular+function:+Echocardiographic+insights.
27. Castillo JG, Solís J, González-Pinto Á, Adams DH. Ecocardiografía quirúrgica de la válvula mitral. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(12):1169-1181. doi:10.1016/j.recesp.2011.06.025
28. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(3):323-337.
29. Zoghbi WA, Levine RA, Flachskampf F, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation:

A JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Viewpoint. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(11):1870-1882. doi:10.1016/j.jcmg.2022.08.016

30. Apostolidou E, Maslow AD, Poppas A. Primary mitral valve regurgitation: Update and review. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(1). doi:10.21542/gcsp.2017.3
31. Barlow JB, Pocock WA, Marchand P, Denny M. The significance of late systolic murmurs. *Am Heart J*. 1963;66(4):443-452. doi:10.1016/0002-8703(63)90375-2
32. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: A histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*. 1999;8(2):81-92. doi:10.1016/S1054-8807(98)00021-0
33. Pandian NG, Kim JK, Arias-Godinez JA, et al. Recommendations for the Use of Echocardiography in the Evaluation of Rheumatic Heart Disease: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(1):3-28. doi:10.1016/j.echo.2022.10.009
34. Reid A, Ben Zekry S, Naoum C, et al. Geometric differences of the mitral valve apparatus in atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022;16(5):431-441. doi:10.1016/j.jcct.2022.02.008
35. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2236-2270. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005
36. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Tratado de Cardiología*. 7th ed.; 2006.
37. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. March 2022. doi:10.1093/ehjci/jeab253
38. D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-3522a. doi:10.1093/eurheartj/ehw229
39. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*.

2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/S0195-668X(03)00201-X

40. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: Clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2194-2202. doi:10.1093/eurheartj/ehz314
41. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, Gersh B, Shub C, Enriquez-Sarano M. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med*. 2008;149(11):787-794. doi:10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003
42. Fernández-Peregrina E, Pascual I, Freixa X, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with mitral annulus calcification. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2022;17(16):1300-1309. doi:10.4244/EIJ-D-21-00205
43. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341(1):1-7. doi:10.1056/NEJM199907013410101
44. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996;335(19):1417-1423. doi:10.1056/NEJM199611073351902
45. Ling LH, Enriquez-Sarano M. Long-term outcomes of patients with flail mitral valve leaflets. *Coron Artery Dis*. 2000;11(1):3-9. doi:10.1097/00019501-200002000-00002
46. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352(9):875-883. doi:10.1056/NEJMoa041451
47. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;113(18):2238-2244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175
48. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: A long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(4):382-388. doi:10.1093/eurjhf/hfq014
49. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2001;103(13):1759-1764. doi:10.1161/01.CIR.103.13.1759
50. Okamoto C, Okada A, Nishimura K, et al. Prognostic comparison of atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *Open Hear*. 2021;8(1):1-9.

doi:10.1136/openhrt-2021-001574

51. Moonen A, Ng MKC, Playford D, Strange G, Scalia GM, Celermajer DS. Atrial functional mitral regurgitation: Prevalence, characteristics and outcomes from the National Echo Database of Australia. *Open Hear*. 2023;10(1):1-8. doi:10.1136/openhrt-2022-002180
52. Cramariuc D, Alfraidi H, Nagata Y, et al. Atrial Dysfunction in Significant Atrial Functional Mitral Regurgitation: Phenotypes and Prognostic Implications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(5):E015089. doi:10.1161/CIRCIMAGING.122.015089
53. Russo A, Suri RM, Grigioni F, et al. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation*. 2008;118(15):1528-1534. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747949
54. Watt TMF, Brescia AA, Murray SL, et al. Degenerative Mitral Valve Repair Restores Life Expectancy. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(3):794-801. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.07.014
55. Lazam S, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. 2017;135(5):410-422. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340
56. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012;125(21):2639-2648. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256
57. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2178-2188. doi:10.1056/NEJMoa1410490
58. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344-353. doi:10.1056/NEJMoa1512913
59. Mohty D, Orszulak T a., Schaff H V., Avierinos J-F, Tajik J a., Enriquez-Sarano M. Very Long-Term Survival and Durability of Mitral Valve Repair for Mitral Valve Prolapse. *Circulation*. 2001;104(Supplement 1):I-1-I-7. doi:10.1161/hc37t1.094903
60. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: A simplified

method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 1998;13(3):240-246. doi:10.1016/S1010-7940(98)00014-1

61. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674-681. doi:10.1067/mtc.2001.117277
62. Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: The role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2174-2182. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.046
63. Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O. Improved results with mitral valve repair using new surgicaltechniques. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 1995;9(11):621-626. doi:10.1016/S1010-7940(05)80107-1
64. Nifong LW, Chu VF, Bailey BM, et al. Robotic mitral valve repair: experience with the da Vinci system. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):438-442; discussion 443.
65. Webb JG, Maisano F, Vahanian A, et al. Percutaneous suture edge-to-edge repair of the mitral valve. *EuroIntervention*. 2009;5(1):86-89. doi:10.4244/EIJV5I1A13
66. St. Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, et al. Endovascular Edge-to-Edge Mitral Valve Repair: Short-Term Results in a Porcine Model. *Circulation*. 2003;108(16):1990-1993. doi:10.1161/01.CIR.0000096052.78331.CA
67. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-694. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.077
68. Nombela-Franco L, Urena M, Ribeiro HB, Rodés-Cabau J. Avances en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral. *Rev Española Cardiol*. 2013;66(7):566-582. doi:10.1016/j.recesp.2013.02.015
69. Chakravarty T, Makar M, Patel D, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(20):2402-2414. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.053
70. Stolz L, Braun D, Higuchi S, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in mitral regurgitation: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2023;20(2):99-108. doi:10.1080/17434440.2022.2098013

71. Hausleiter J, Stocker TJ, Adamo M, Karam N, Swaans MJ, Praz F. Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2023;18(12):957-976. doi:10.4244/EIJ-D-22-00725

72. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: Recommendations from the american society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2014;118(1):21-68. doi:10.1213/ANE.0000000000000016

73. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2134-2140. doi:10.1510/mmcts.2009.004002

74. Feldman T, Foster E, Glower DDG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355

75. 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):2844-2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018

76. Lesevic H, Karl M, Braun D, et al. Long-Term Outcomes After MitraClip Implantation According to the Presence or Absence of EVEREST Inclusion Criteria. *Am J Cardiol*. 2017;119(8):1255-1261. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.027

77. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, et al. Extended Use of Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair Beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) Criteria. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1):74-82. doi:10.1016/j.jcin.2014.07.024

78. Adamo M, Chiari E, Curello S, et al. Mitraclip therapy in patients with functional mitral regurgitation and missing leaflet coaptation: is it still an exclusion criterion? *Eur J Heart Fail*. April 2016. doi:10.1002/ejhf.520

79. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/nejmoa1805374

80. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/nejmoa1806640

81. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2037-2048. doi:10.1056/nejmoa2300213
82. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):353-362. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.006
83. von Bardeleben RS, Rogers JH, Mahoney P, et al. Real-World Outcomes of Fourth-Generation Mitral Transcatheter Repair: 30-Day Results From EXPAND G4. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(12):1463-1473. doi:10.1016/j.jcin.2023.05.013
84. Spargias K, Lim DS, Makkar R, et al. Three-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023;102(1):145-154. doi:10.1002/ccd.30686
85. Luedike P, Riebisch M, Schindhelm F, et al. Impact of Mitral Valve Repair Technologies on Predictability of Post-Delivery Residual Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(23):2638-2640. doi:10.1016/j.jcin.2021.09.024
86. Zahr F, Smith RL, Gillam LD, et al. 1-Year Outcomes From the CLASP IID Randomized Trial for Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(23):2803-2816. doi:10.1016/j.jcin.2023.10.002
87. Chhatriwalla AK, Vemulapalli S, Szerlip M, et al. Operator Experience and Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):2955-2965. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.014
88. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB395
89. Reichart D, Kalbacher D, Rübsamen N, et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1840-1848. doi:10.1002/ejhf.1774
90. Lim DS, Smith RL, Zahr F, et al. Early outcomes from the CLASP IID trial roll-in cohort

for prohibitive risk patients with degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2021;98(4):E637-E646. doi:10.1002/ccd.29749

91. Möllmann H, Bayer M, Blumenstein J, et al. First Experience with the New MitraClip NTR/XTR Device. *Struct Hear*. 2019;3(4):288-295. doi:10.1080/24748706.2019.1618512
92. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):308-321. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.049
93. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2022;23(5):e171-e232. doi:10.1093/ehjci/jeab253
94. van-Roessel AM, Asmarats L, Li CHP, et al. Mitral transcatheter edge-to-edge repair: patient selection, current devices, and clinical outcomes. *Expert Rev Med Devices*. 2023;00(00):1-10. doi:10.1080/17434440.2023.2298713
95. Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, et al. Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation? *J Heart Valve Dis*. 2016;25(6):724-729.
96. Monteagudo Ruiz JM, Fernández-Golfín C, Mesa D, et al. Prevalence of optimal valve morphology for MitraClip in patients with mitral regurgitation. *Echocardiography*. 2017;34(8):1122-1129. doi:10.1111/echo.13592
97. Benito-González T, Carrasco-Chinchilla F, Estévez-Loureiro R, et al. Clinical and echocardiographic outcomes of transcatheter mitral valve repair in atrial functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol*. 2021;345(October):29-35. doi:10.1016/j.ijcard.2021.09.056
98. Trejo-Velasco B, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, et al. Prognostic role of tapse to pasp ratio in patients undergoing mitraclip procedure. *J Clin Med*. 2021;10(5):1-13. doi:10.3390/jcm10051006
99. Caneiro-Queija B, Raposeiras-Roubin S, Adamo M, et al. Prognostic Impact of

Nutritional Status After Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair: The MIVNUT Registry. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(20). doi:10.1161/JAHA.121.023121

100. Armijo G, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, et al. Acute Kidney Injury After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2463-2473. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.582
101. Raposeiras-Roubin S, Adamo M, Freixa X, et al. A Score to Assess Mortality After Percutaneous Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(6):562-573. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.041
102. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, et al. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(20):2344-2357. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.019
103. Mauri V, Besler C, Riebisch M, et al. German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2769-2778. doi:10.1016/j.jcin.2020.08.025
104. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation: PRIME Study. *Circulation*. 2019;139(11):1354-1365. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077
105. Barrero A, Carrasco-Chinchilla F, Benito-González T, et al. Cambios en la selección e impacto potencial de los inhibidores de neprilisina y del receptor de la angiotensina en los pacientes sometidos a reparación mitral percutánea borde a borde. *Rev Española Cardiol*. 2022;75(12):1001-1010. doi:10.1016/j.recesp.2022.02.001
106. Smith RL, Lim DS, Gillam LD, et al. 1-Year Outcomes of Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Anatomically Complex Degenerative Mitral Regurgitation Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(23):2820-2832. doi:10.1016/j.jcin.2023.10.020
107. Kreidel F, Frerker C, Schlüter M, et al. Repeat MitraClip Therapy for Significant Recurrent Mitral Regurgitation in High Surgical Risk Patients: Impact of Loss of Leaflet Insertion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1480-1489. doi:10.1016/j.jcin.2015.06.019
108. Sugiura A, Kavsur R, Spieker M, et al. Recurrent Mitral Regurgitation After MitraClip: Predictive Factors, Morphology, and Clinical Implication. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(3):E010895. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010895

109. Mauri V, Besler C, Riebisch M, et al. German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(23):2769-2778. doi:10.1016/j.jcin.2020.08.025

110. Asch FM, Little SH, Mackensen GB, et al. Incidence and standardised definitions of mitral valve leaflet adverse events after transcatheter mitral valve repair: The EXPAND study. *EuroIntervention*. 2021;17(11):E932-E941. doi:10.4244/EIJ-D-21-00012

11. ANEXOS

11.1- Anexo 1. Experiencia inicial del tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral con dispositivo MitraClip en España

Autores: Fernando Carrasco-Chinchilla, Dabit Arzamendi, Miguel Romero, Federico Gimeno de Carlos, Juan Horacio Alonso-Briales, **Chi-Hion Li**, Maria Dolores Mesa, Roman Arnold, Ana María Serrador Frutos, Manuel Pan, Eulalia Roig, Isabel Rodríguez-Bailón, Luis de la Fuente Galán, José María Hernández, Antonio Serra y José Suárez de Lezo.

Revista: Revista Española de Cardiología
IF (2014): 3.792 (Q2)

Referencia: *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(12):1007-1012. DOI:10.1016/j.recesp.2014.02.021

PMID: 24958082

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 09/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Rev Esp Cardiol. 2014;67(12):1007–1012

Original article

Initial Experience of Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation With MitraClip® Therapy in Spain

Fernando Carrasco-Chinchilla,[a] Dabit Arzamendi,[b] Miguel Romero,[c] Federico Gimeno de Carlos,[d] Juan Horacio Alonso-Briales,[a] Chi-Hion Li,[b] Maria Dolores Mesa,[c] Roman Arnold,[d] Ana María Serrador Frutos,[d] Manuel Pan,[c] Eulalia Roig,[b] Isabel Rodríguez-Bailón,[a] Luis de la Fuente Galán,[d] José María Hernández,[a,*] Antonio Serra,[b] and José Suárez de Lezo[c]

[a] *Unidad del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain*
[b] *Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain*
[c] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain*
[d] *Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain*

Article history:
Received 18 November 2013
Accepted 14 February 2014
Available online 21 June 2014

Keywords:
Heart failure
Mitral regurgitation
Endovascular technique

ABSTRACT

Introduction and objectives: Symptomatic mitral regurgitation has an unfavorable prognosis unless treated by surgery. However, the European registry of valvular heart disease reports that 49% of patients with this condition do not undergo surgery. Percutaneous treatment of mitral regurgitation with MitraClip® has been proved a safe, efficient adjunct to medical treatment in patients with this profile. The objective of the present study is to describe initial experience of MitraClip® therapy in Spain.
Methods: Retrospective observational study including all patients treated between November 2011 and July 2013 at the 4 Spanish hospitals recording the highest numbers of implantations.
Results: A total of 62 patients (77.4% men) were treated, mainly for restrictive functional mitral regurgitation (85.4%) of grade III (37%) or grade IV (63%), mean (standard deviation) ejection fraction 36% (14%), and New York Heart Association functional class III (37%) or IV (63%). Device implantation was successful in 98% of the patients. At 1 year, 81.2% had mitral regurgitation $\leq$ 2 and 90.9% were in New York Heart Association functional class $\leq$ II. One periprocedural death occurred (sepsis at 20 days post-implantation) and another 3 patients died during follow-up (mean, 9.1 months). Two patients needed a second implantation due to partial dehiscence of the first device and 2 others underwent heart transplantation.
Conclusions: In Spain, MitraClip® therapy has principally been aimed at patients with functional mitral regurgitation, significant systolic ventricular dysfunction, and high surgical risk. It is considered a safe alternative treatment, which can reduce mitral regurgitation and improve functional capacity.
© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Experiencia inicial del tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral con dispositivo MitraClip® en España

Palabras clave:
Insuficiencia cardiaca
Insuficiencia mitral valvular
Técnica endovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: La regurgitación mitral sintomática tiene un pronóstico desfavorable sin tratamiento quirúrgico. Sin embargo, según el registro europeo de enfermedad cardiaca valvular, no se intervino al 49% de los pacientes en esa situación. El tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral con MitraClip® se ha demostrado seguro y eficaz añadido al tratamiento médico en este perfil de pacientes. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia inicial con MitraClip® en España.
Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye a todos los pacientes tratados desde noviembre 2011 hasta julio 2013 por los cuatro hospitales españoles con mayor número de implantes.
Resultados: Se trató a 62 pacientes (el 77,4% varones), principalmente con regurgitación mitral funcional restrictiva (85,4%), de gravedad grado III (37%) o IV (63%), fracción de eyección media del 36 $\pm$ 14% y clase funcional de la *New York Heart Association* III (37%) o IV (63%). En el 98% de los pacientes, se implantó con éxito el dispositivo. Al año, el 81,2% tenía regurgitación mitral $\leq$ 2 y el 90,9% en clase funcional de la *New York Heart Association* $\leq$ II. Hubo un solo caso de mortalidad periprocedimiento (sepsis 20 días después del implante) y otros 3 fallecimientos en el seguimiento (media, 9,1 meses). Fue necesario implantar un nuevo dispositivo por dehiscencia parcial del previo a 2 pacientes y se sometió a trasplante cardiaco a otros 2.

* Corresponding author: Unidad del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos s/n, 29010 Málaga, Spain.
E-mail address: jmhg@secardiologia.es (J.M. Hernández).

http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2014.02.019
1885-5857/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 09/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Conclusiones: El tratamiento con MitraClip® en España se ha dirigido principalmente a pacientes con insuficiencia mitral funcional, disfunción ventricular sistólica significativa y elevado riesgo quirúrgico, y se perfila como una opción segura de tratamiento con capacidad de reducir la regurgitación mitral y mejorar la capacidad funcional.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

INTRODUCTION

Mitral regurgitation is the second most frequent valvular heart disease in the developed world.[1] When mitral regurgitation is severe and accompanied by clinically demonstrated left-sided heart failure, the prognosis without surgical treatment is unfavorable. High mortality at 5 years has even been reported in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation.[2,3] Surgical treatment is considered a class I indication for asymptomatic patients with severe mitral regurgitation or those presenting with progressive dilatation or left ventricular dysfunction, and valve repair is preferred over replacement.[4] However, 49% of patients included in the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease with class I indication for surgery are not operated on because they are considered as presenting high surgical risk,[5] mainly due to advanced age, systolic ventricular dysfunction, and comorbidities.

In recent years, new treatments of mitral regurgitation have been developed. These use a percutaneous approach as an alternative to surgery for patients at high surgical risk.[6] Among them, the most thoroughly developed approach imitates the Alfieri technique by positioning a cobalt chromium device (MitraClip®, Abbot Vascular) in the center of the valve so that it grasps both leaflets and holds them together. Thus, a diastolic–filling double orifice is created and the degree of regurgitation is reduced. The EVEREST I study[7] proved this treatment was both feasible and safe. Later, the randomized EVEREST II study[8] demonstrated its efficacy (although surgery continued to provide better results), with 72% of patients having residual mitral regurgitation ≤ 2 at 1-year follow-up. In 2008, the MitraClip® system received CE mark approval and since then more than 10 000 devices have been implanted, mainly in Europe. The present study is the first multicenter registry of our experience with the MitraClip® system in Spain.

Our objective is to describe the profile of the first MitraClip® recipients in Spain and to determine the early efficacy of the treatment and complications associated with implantation. We also describe the clinical course of patients at 1-year follow-up.

METHODS

Retrospective observational study, using data provided voluntarily by the 4 Spanish hospitals with the highest numbers of implantations. The participating centers are *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* (Barcelona), *Hospital Reina Sofía* (Córdoba), *Hospital Clínico de Valladolid* (Valladolid), and *Hospital Virgen de la Victoria* (Málaga).

Patient Enrollment

We included all patients treated in the participating hospitals between November 2011 and July 2013. Device implantation was indicated in patients with symptomatic grade III–IV mitral regurgitation despite optimal medical treatment, who were classified as being at high surgical risk by the medical-surgical team at each of the participating centers, and who adequately fulfilled the anatomic criteria making implantation feasible, using the EVEREST study guidelines.[7,8] Patients underwent prior transesophageal echocardiography and the images were reviewed by a committee of external experts from Abbott Vascular. All patients received oral and written information about the risks and benefits of the procedure and gave written informed consent. Each hospital collected its own data and transferred this to a common database.

Description of the Procedure

All procedures were performed under general anesthesia and guided by 3-dimensional transesophageal echocardiography in consultation with a team of specialists from MitraClip®. The teams involved in these procedures consisted of, at least, 2 interventional cardiologists, 1 echocardiographer, 1 anesthetist, and nursing staff with experience in the technique. Procedures were performed via femoral vein puncture and access to the left atrium was by transseptal puncture. Transseptal puncture was guided by transesophageal echocardiography and made precisely in the upper posterior portion of the fossa ovalis, ensuring that the distance between the point of puncture and the valve coaptation line measured between 4 cm and 5 cm (in a 4–chamber plane). On a high-support guidewire, a 24 Fr catheter guidewire was advanced to the left atrium and the MitraClip® device passed through this. Until it reached the left ventricle, all movement of the clip in the left atrium was guided by 3-dimensional echocardiography. The clip arms were opened to 120° and the device advanced into the left ventricle; the clip was then aligned perpendicular to the valve coaptation plane (Figure 1A). The open clip was withdrawn towards the left atrium, grasping the mitral valve leaflets, which were held together by the closed clip (Figure 1B). After the leaflets had been gathered together, the results (degree mitral regurgitation, mitral gradient, mitral valve area, and length of leaflets held by the clip) were analyzed in the echocardiogram. The decision was then taken either to definitively deploy the clip or reposition it to improve results. To optimize results, more than one clip was implanted if there was no residual mitral stenosis.

Definition of Variables

Echocardiographic

In the catheterization laboratory, procedure success was defined as the reduction of mitral regurgitation to grade $\leq$ II after deploying the clip. This was determined by transesophageal echocardiography. Doppler quantification was done according to American Society of Echocardiography recommendations.[9] Transthoracic echocardiography was used to quantify mitral regurgitation prior to implantation and during follow-up, in line with the aforementioned recommendations. During follow-up, grade III–IV mitral regurgitation was classified as significant.

Clinical

The patients' functional capacity was assessed subjectively using the New York Heart Association (NYHA) scale. Admission for

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 09/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

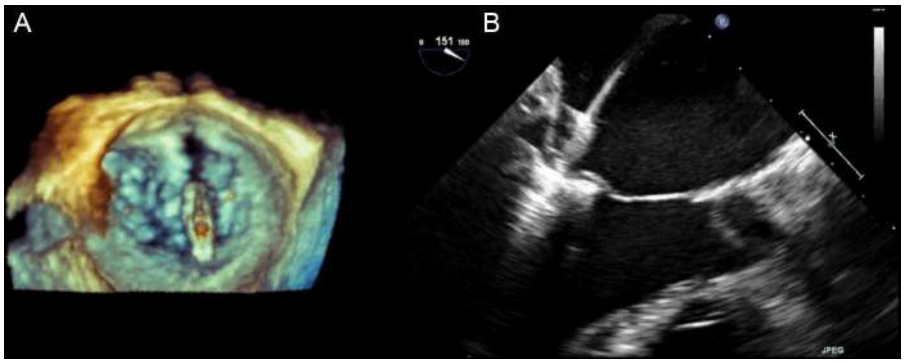


Figure 1. A: 3-dimensional echocardiography image with mitral clip open in the left atrium, where we can check its alignment with the coaptation plane of the mitral valve leaflets. B: image taken when closing the clip, grasping the mitral leaflets.

heart failure was defined as hospitalization for treatment or attending the Emergency Room and needing to be admitted overnight. The logistic EuroSCORE was calculated. Hospitalization, heart transplantation, reintervention, and any-cause death were considered as events during follow-up.

Statistical Analysis

Categorical variables are presented as percentages. Continuous variables are presented as mean (standard deviation). To establish associations between categorical variables, relative risk has been calculated using chi-square and the 95% confidence interval (95%CI) of relative risk. To establish associations between continuous variables, after checking that they adjust to a normal distribution, the difference between means has been measured; the Student *t* test was used for paired samples and the 95% CI for the difference of means. We constructed Kaplan-Meier curves to study event-free survival. We accepted a maximum alpha error of 0.05. Data analysis was done with R software.

RESULTS

1.1. Characteristics of the Population

In the participating hospitals, a total of 62 patients received MitraClip® devices between November 2011 and July 2013. Demographic data are shown in Table 1.

The most important baseline characteristic of the population is the widely varying ages of patients: 19.4% were < 60 years old at implantation. Mean ejection fraction was 36.5% (13.7%).

The etiology of mitral regurgitation was functional in 85.4% of recipients and degenerative in 11.3%. In 3.3%, the etiology was mixed.

The mechanism of regurgitation was Carpentier type III (restrictive) in 84.5% of patients. In 63.8%, restriction of both mitral leaflets was symmetrical, and in 20.7% it was asymetrical, with the posterior leaflet being the more markedly restricted. Some 15.5% of recipients had valve prolapse (Carpentier type II mechanism).

Data on the Procedure

Essentially, in these patients the principle regurgitation jet was situated over the A2/P2 segments of the mitral valve (95.2% of patients). In 1 patient, the principle regurgitation jet was over the A1/P1 segments and in another it was over the A3/P3 segments. In 14.5%, we identified > 1 significant jet.

Mitral regurgitation was considered to be grade IV in 63% of patients and grade III in 37%. In the echocardiography study prior to treatment, mean systolic pulmonary pressure was 57.4 (19.1) mmHg.

A total of 61% of patients received a single clip and 35% received 2 clips. One patient had 3 clips implanted and 1 patient received 4. In the catheterization laboratory, transesophageal echocardiography studies found that 98% of patients had grade ≤ 2 mitral regurgitation on completing the procedure.

Two patients had potentially severe complications during the procedure. One required pericardiocentesis due to cardiac taponade, without needing surgery and with an ultimately successful clinical course. In another patient, a retroaortic hematoma appeared following transseptal puncture, and we discovered a fistula between the right atrium and the aorta, with a maximum gradient of 56 mmHg. This received conservative management and final clinical course was good.

Follow-up Data

Complications occurred in 6 patients during hospitalization and in the first month of post-implantation follow-up. These included 1 death at 20 days due to septic shock, 2 cases of nosocomial urinary tract infections (1 complicated by septic shock and digestive bleeding), 1 case of digestive bleeding, 1 pneumonia, and 1 case of post-procedural arrhythmic storm. Table 2 presents a breakdown of complications or adverse events during hospitalization or in the first month of follow-up. Note that no cases of stroke

Table 1
Baseline Clinical Characteristics of the 62 Patients Treated

Age, mean (SD), y	68.3 (12.3)
Men, %	77.4
High blood pressure, %	75.8
Diabetes mellitus, %	23
Dyslipidemia, %	50
COPD, %	29
Atrial fibrillation, %	41.9
Stroke, %	3.2
Kidney failure, %	45.2
Coronary revascularization surgery, %	16.1
Percutaneous coronary revascularization, %	32.1
Ejection fraction, mean (SD), %	36.5 (13.7)
EuroSCORE, mean (SD)	17.2 (10.8)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SD, standard deviation.
Unless otherwise indicated, figures are expressed as mean (standard deviation).

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 09/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Table 2
Breakdown of Complications Associated With Device Implantation and Recorded During Hospitalization and the First Month of Follow-up (n = 62)

Complications	Patients, no. (%)
Death	1 (1.6)
Taponade/pericardiocentesis	1 (1.6)
Need for heart surgery	0
Stroke	0
Kidney failure	3 (4.8)
Prolonged mechanical ventilation (> 48 h)	1 (1.6)
Intestinal bleeding	3 (4.8)
Sepsis	4 (6.5)
Transfusion	5 (8.11)
Deep venous access infection	0
New-onset atrial fibrillation	0

associated with device implantation have been reported and none of the patients needed urgent heart surgery during the post-implantation hospital stay.

Mean follow-up was 9.1 months. Figure 2 shows the grade of mitral regurgitation at baseline and at 1, 6, and 12 months follow-up. The rates of grade ≤ II mitral regurgitation at 1, 6, and 12 months were 83.9%, 85.7%, and 81.2% respectively.

Figure 3 shows NYHA functional class at baseline and at 1, 6, and 12 months. The percentages of patients in NYHA ≤ 2 at 1, 6, and 12 months of follow-up were 80.75%, 80%, and 90.9%, respectively.

Ejection fraction at 6 months was 38.1%, which was not significantly different from the previous value: difference of means, 1.97 (95%CI, −5.6 to 1.75; $P = .29$). In 8 patients, mean pulmonary pressure was measured at 12-month follow-up (mean, 43 mmHg). Previously, mean pulmonary pressure in these patients had been 60.6%, representing a reduction of 17.6 mmHg (95%CI, 7.9-27.3; $P = .004$).

During follow-up, 20% of patients needed readmission due to heart failure, which occurred, on average, in the fifth month. Half of the patients who were readmitted had obtained a good reduction in mitral regurgitation (residual mitral regurgitation ≤ 2 at 1 month). Moreover, the relation between this good result and need for rehospitalization during the follow-up was statistically significant (relative risk = 0.19; 95%CI, 0.07-0.46; $P < .01$). Two patients needed to have a second MitraClip® device implanted because of the partial dehiscence of the first device.

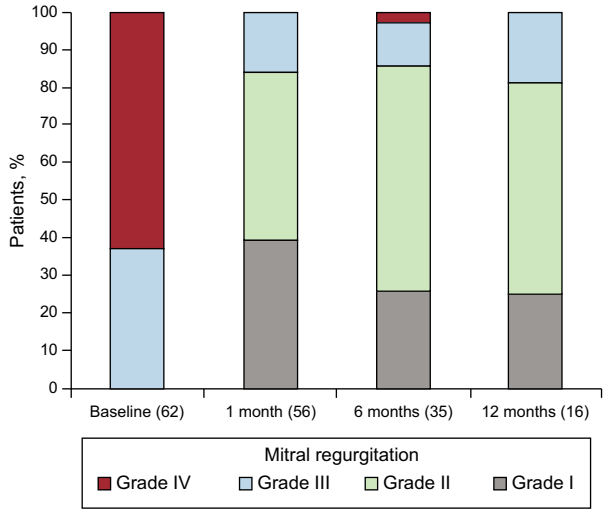


Figure 2. Clinical course of mitral regurgitation during follow-up, indicating the number of patients undergoing echocardiography in each period.

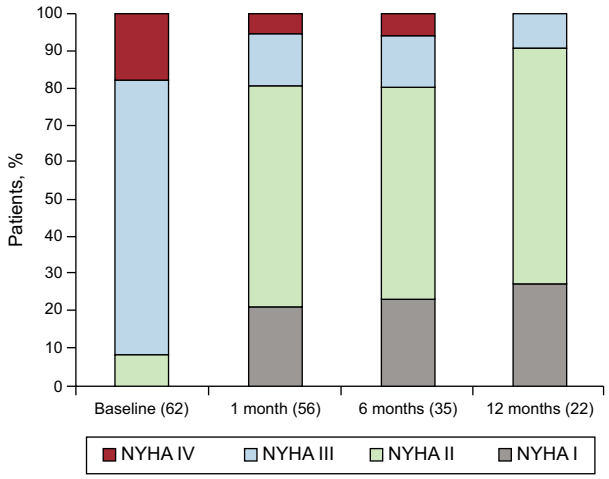


Figure 3. Clinical course of New York Heart Association functional class during follow-up, indicating the number of patients completing follow-up in each period. NYHA, New York Heart Association.

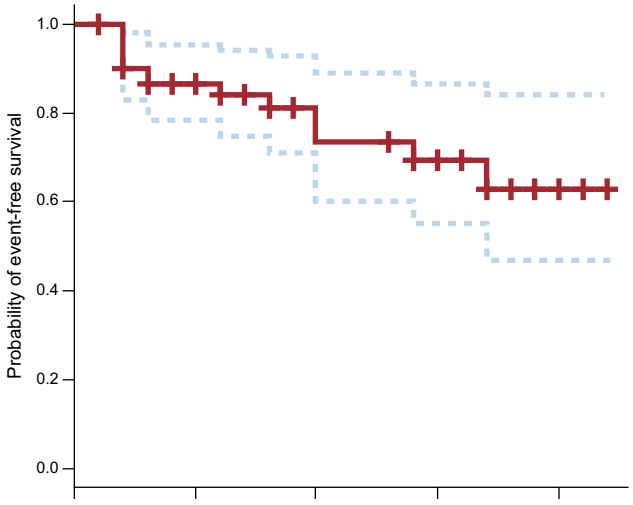
Figure 4 shows the Kaplan-Meier curve for event-free survival (death, transplantation, admission, reintervention). Two patients underwent heart transplantation (Figure 5) due to severe heart failure with frequent decompensation despite optimal medical treatment. Four deaths have been recorded—1 of which was due to a cardiovascular cause—at a mean 7.9 months post-implantation.

DISCUSSION

The present study reports initial experience of MitraClip® therapy in the 4 hospitals with the highest numbers of implantations in Spain.[10] Knowledge of percutaneous treatment of mitral regurgitation with the MitraClip® device comes from the EVEREST studies and the recently-published European registries. The EVEREST II study included 258 patients (randomized 2:1; MitraClip® vs surgery) with severe mitral regurgitation, which was degenerative in 74% of cases, mainly with mean ejection fraction preserved.[8] Note that at 4 years follow-up,[11] differences in mortality were nonexistent (17.4% among MitraClip® recipients vs 17.8% in the surgery group; $P = .91$), although need for reintervention was significantly greater among the MitraClip® patients (24.8% vs 5.5%; $P < .001$).[8] Reinterventions in MitraClip® recipients mainly took place at ≤ 1 year and, subsequently, only 4.4% of patients needed reintervention. This indicates that when successful—in approximately 3 out of 4 patients—MitraClip® therapy has acceptable durability. Among MitraClip® recipients subsequently needing surgery, 54% underwent valve repair and the rest needed valve replacement. In our series too, nearly 20% of patients had severe or moderate-severe mitral regurgitation at 1-year follow-up, although reintervention was not performed because they had not initially been indicated for surgery. Only 2 patients underwent new device implantation procedures due to dehiscence of the first device.

In real life, the patient profile—to judge by that reported in the present and other observational studies—is radically different from that of the EVEREST study. In Spain, and this can be extrapolated to Europe, MitraClip® recipients have mainly been patients with functional mitral regurgitation, rather than degenerative mitral regurgitation, and significant systolic ventricular dysfunction, with a high EuroSCORE. In fact, the patients receiving a MitraClip® implant have been those for whom surgery was considered inviable due to their high risk level and because they remained symptomatic despite optimal medical treatment. If the EVEREST

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 09/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



Time (months)	0	5	10	15	20
Patients with event	0	8	3	1	1
Patients without event	62	27	20	13	3

Figure 4. Kaplan-Meier curve for estimated event-free survival. The number of patients with and without events in each time period appears beneath the horizontal axis.

studies compared MitraClip® with surgery, in real life, far from competing with surgery, MitraClip® therapy has come to fill the gap left when surgery cannot produce good results. Randomized studies are currently under way. For example, RESHAPE[12] is comparing percutaneous treatment with MitraClip® vs medical treatment and could provide definitive results as to what MitraClip® can offer these patients.[13–15] Until then, we have access to registries which appear to present positive results.[16] The ACCESS EU study of 567 patients reports highly effective treatment: 78% have mitral regurgitation ≤ II at 1 year and 71.4% are in NYHA I-II—moreover, incidence of device-related complications is low (30-day mortality, 3.4%). In Italy, the single-center GRASP registry,[17] with 117 patients (76% with functional mitral regurgitation and mean ejection fraction 38%), reports residual mitral regurgitation ≤ 2 at 1 year in 93% of patients with functional etiology and in 75% of patients with degenerative etiology, and 3.4% of associated major adverse events at 30 days (notably 1 death and 1 case of stroke). Approximately 3 of 4 patients report improvements in functional class and in distance walked on the 6-min walk test.[18–20] The results of our series are very similar to those presented in these registries, both in recipient profile, following the European Society of Cardiology clinical

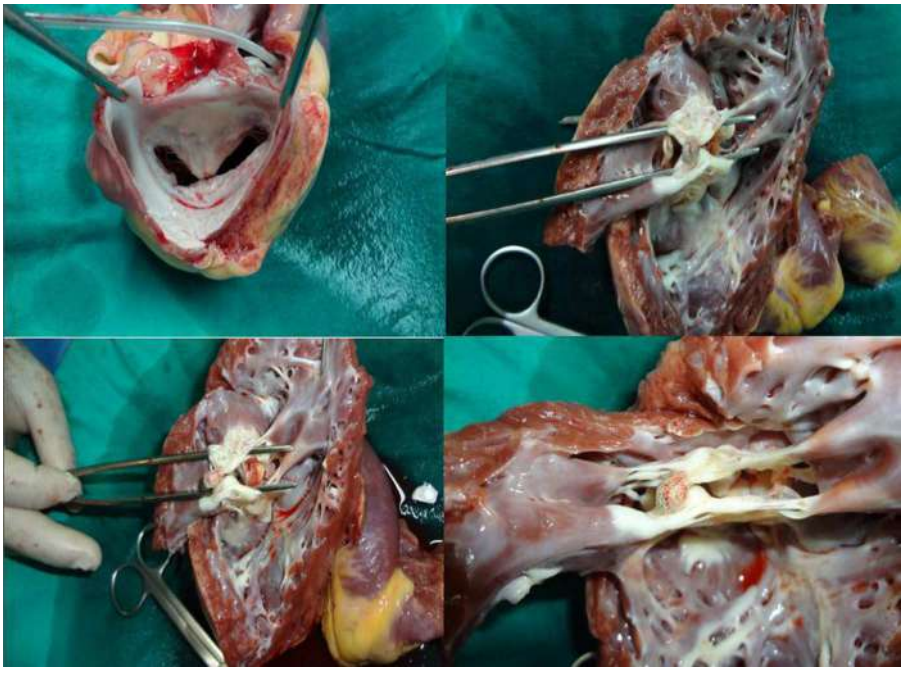


Figure 5. Mitral clip in a patient requiring heart transplantation 6 months after device implantation.

Document downloaded from https://www.revespcardiol.org/, day 09/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

guidelines' recommendations on valvular heart disease and heart failure,[4] and in results and implantation-related complications: 81.2% with mitral regurgitation ≤ II at 1 year follow-up and only 1 early death. Moreover, the series reflects the learning curve this procedure entails—probably the most technically complex procedure in structural heart disease. Note the discrepancy between residual mitral regurgitation measured in the catheterization laboratory immediately after implantation (only in 2% of cases > II) and that measured at 1 month (approximately 1 out of 6 patients presents significant mitral regurgitation, of grade III-IV). This is probably related to the physiologic conditions in which regurgitation is measured in the former context (orotracheal intubation and tendency for arterial hypotension due to the vasodillatory effects of the anesthesia). More striking than the results of echocardiography is the improvement in functional status, as 4 of 5 patients are in NYHA II even though mean ejection fraction was 36%. Notwithstanding, the percentage of decompensations requiring admission rises to 20% after 1 year of follow-up. As in the early days of resynchronization therapy, it appears we can identify some patients who progress slowly despite the reduction in mitral regurgitation and this, presumably, is related to depressed left ventricular function. At the time of writing, we lack validated tools that help predict poor progress in MitraClip® recipients with dilated cardiomyopathy and severe left ventricular dysfunction. Hence, studies enrolling large numbers of patients will be needed to enable us to identify them.[16]

Limitations

Data collection was retrospective and follow-up sometimes differed between centers.

Functional capacity was measured using the NYHA classification but quantitative tests capable of objective measurement of functional capacity were not uniformly done in all patients.

CONCLUSIONS

Treatment with MitraClip® therapy in Spain has concentrated on patients with functional mitral regurgitation and high surgical risk and is profiled as a safe optional treatment facilitating the reduction of mitral regurgitation and improving functional capacity.

CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24:1231–43.
2. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet. 2009;373:1382–94.
3. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2005;352:875–83.
4. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:2451–96.
5. Mirabel M, Iung 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.
6. Nombela-Franco L, Urena M, Ribeiro HB, Rodés-Cabau J. Avances en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral. Rev Esp Cardiol. 2013;66:566–82.
7. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique. Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46:2134–40.
8. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364:1395–406.
9. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2002;15:167–84.
10. De la Torre Hernández JM, Díaz Fernández JF, Sabaté Tenas M, Goicolea Ruigomez J. Actualización en cardiología intervencionista. Rev Esp Cardiol. 2013;66:282–9.
11. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al.; EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:317–28.
12. Schurer RA, Douglas YL, Van der Werf HW, Natour E, Van den Heuvel AF. Use of the MitraClip in high-risk patients with severe heart failure: are we ready to identify the right candidate? Eur J Heart Fail. 2013;15:715–6.
13. Divchev D, Kische S, Paranskaya L, Schneider H, Rehders T, Ortak J, et al. In-hospital outcome of patients with severe mitral valve regurgitation classified as inoperable and treated with the MitraClip® device. J Intervent Cardiol. 2012;25:180–9.
14. Franzen O, Van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. Eur J Heart Fail. 2011;13:569–76.
15. 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.
16. Schillinger W, Senges J. [TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) register. The German mitral register]. Herz. 2013;38:453–9.
17. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, et al. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). Am J Cardiol. 2013;111:1482–7.
18. 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.
19. 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.
20. Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, Scandura S, Immè S, Pistritto AM, et al. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. Int J Cardiol. 2012;155:194–200.

11.2- Anexo 2. Iberian experience with PASCAL transcatheter edge-to-edge repair for mitral valve regurgitation.

Revista: Revista Española de Cardiología
IF (2022): 5.9 (Q1)

Referencia: Li C-HP, Estévez-Loureiro R, Freixa X, et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023;76(1):25-31. DOI:10.1016/j.rec.2022.05.003

PMID: 35691867

Rev Esp Cardiol. 2023;76(1):25–31

Artículo original

Experiencia ibérica con PASCAL para la reparación percutánea borde a borde en insuficiencia mitral

Chi-Hion Pedro Li[a,b,c,*], Rodrigo Estévez-Loureiro[d], Xavier Freixa[e], Rui Teles[f], Ana I. Molina-Ramos[c,g], Manuel Pan[h], Luis Nombela-Franco[i], Bruno Melica[j], Ignacio J. Amat-Santos[c,k], Ignacio Cruz-González[c,l], Lluís Asmarats[a,c], Robert Alarcón[d], Laura Sanchis[e], Estefanía Fernández-Peregrina[a,c], José Antonio Baz[d], Xavier Millán[a,c], Irene Menduiña[a,c] y Dabit Arzamendi[a,b,c]

[a] *Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, España*
[b] *Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*
[c] *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Valladolid, España*
[d] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo, España*
[e] *Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, Institut Clínic Cardiovascular, Barcelona, España*
[f] *Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal*
[g] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España*
[h] *Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España*
[i] *Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España*
[j] *Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal*
[k] *Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España*
[l] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España*

Historia del artículo:
Recibido el 1 de febrero de 2022
Aceptado el 26 de abril de 2022
On-line el 20 de julio de 2022

Palabras clave:
Insuficiencia mitral
Reparación percutánea borde a borde
Dispositivo PASCAL

RESUMEN

Introducción y objetivos: PASCAL es un dispositivo novedoso de terapia mitral transcatéter basada en la reparación borde a borde. Algunas características únicas podrían tener un impacto relevante en sus resultados. Hay pocos datos sobre los resultados clínicos en registros de la vida real. El objetivo de este estudio es publicar la experiencia ibérica precoz (centros de España y Portugal) del sistema PASCAL.
Métodos: Se incluyó prospectivamente a los pacientes tratados consecutivamente de insuficiencia mitral (IM) grave sintomática en 10 centros. El objetivo primario de eficacia fue el éxito técnico y el grado de regurgitación al alta. El objetivo primario de seguridad fueron los eventos adversos mayores (MAE) a 30 días.
Resultados: Se incluyó a 68 pacientes (75 [68-81] años, 38% mujeres, EuroSCORE II 4,5%). La IM fue degenerativa en el 25% de los casos, funcional en el 65%, y mixta en el 10%. El 71% de pacientes estaban en clase funcional New York Heart Association (NYHA) $\geq$ III. El éxito técnico fue del 96% y la captura independiente se usó en el 73% de los procedimientos. Toda la población tratada obtuvo una IM al alta $\leq$ 2+ (100%) y no hubo muertes intrahospitalarias. A los 30 días, los MAE fueron del 5,9%, la mortalidad global del 1,6%, el 98% estuvieron en clase NYHA $\leq$ II y el 95% tuvieron IM $\leq$ 2+ ($p < 0{,}001$).
Conclusiones: El sistema PASCAL de terapia transcatéter mitral fue efectivo y seguro, con elevado éxito técnico y baja tasa de MAE. A los 30 días la IM se redujo significativamente, y hubo una mejoría en la clase funcional.
© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Iberian experience with PASCAL transcatheter edge-to-edge repair for mitral valve regurgitation

Keywords:
Mitral valve insufficiency
Transcatheter edge-to-edge repair
Pascal device
Cardiac catheterization
Heart failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: The PASCAL system is a novel device for transcatheter mitral valve repair based on the edge-to-edge concept. The unique features of this device might have a relevant impact on the repair outcomes. There are few data on clinical outcomes in real-life registries. The aim of this study was to report the early Iberian experience (Spain and Portugal) of the PASCAL system.
Methods: Procedural and 30-day outcomes were investigated in consecutive patients with symptomatic severe mitral regurgitation (MR) treated with the PASCAL system at 10 centers. Primary efficacy endpoints were technical success and degree of residual MR at discharge. The primary safety endpoint was the rate of major adverse events (MAE) at 30 days.
Results: We included 68 patients (age, 75 [68-81] years; 38% women; EuroSCORE II 4.5%). MR etiology was degenerative in 25%, functional in 65%, and mixed in 10%. A total of 71% of patients were in New York Heart Association (NYHA) functional class $\geq$ III. Technical success was achieved in 96% and independent

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: CH.PedroLi@gmail.com (C.-H.P. Li).

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.04.021
0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

capture was used in 73% of procedures. In the treated population, MR at discharge was ≤ 2+ in 100%, with no in-hospital deaths. At 30 days, the MAE rate was 5.9%, the all-cause mortality rate was 1.6%, 98% were in NYHA functional class ≤ II, and 95% had MR ≤ 2+ ($P < .001$).

Conclusions: Transcatheter mitral valve repair with the PASCAL system was safe and effective, with high procedural success and low rates of MAE. At 30 days, MR was significantly reduced, with a significant improvement in functional status.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IM: insuficiencia mitral
NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*
TEER: reparación percutánea borde a borde

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral (IM) es una valvulopatía muy prevalente e infratratada que se asocia con un mal pronóstico si no se trata[1–3]. La reparación percutánea borde a borde (TEER) con el sistema MitraClip (Abbott Vascular, Estados Unidos) se ha consolidado como un tratamiento eficaz para pacientes con alto riesgo quirúrgico, con una elevada seguridad y una rápida recuperación[4–7]. Sin embargo, la IM residual después del TEER con MitraClip no es infrecuente y se asocia con peores resultados[8].

El sistema de reparación valvular PASCAL (Edwards Lifesciences, Estados Unidos) es un dispositivo novedoso para el TEER. Tiene algunas características diferentes que lo hacen especial, como un espaciador central, palas anchas de nitinol flexible y la posibilidad de captura individual de los velos[9]. PASCAL Ace es un nuevo dispositivo diseñado con un perfil más estrecho. Los estudios fundamentales[10] y la experiencia alemana en la práctica clínica[11,12] presentaron una baja tasa de complicaciones y una elevada supervivencia con una reducción de la IM que se mantiene. El presente estudio evalúa la experiencia en la práctica real de una cohorte de pacientes tratados en centros terciarios españoles y portugueses.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Este artículo recoge la experiencia inicial con la reparación percutánea de la válvula mitral borde a borde con el sistema PASCAL en la península Ibérica (España y Portugal). Es un estudio multicéntrico que recopiló datos de una población general no seleccionada de 10 hospitales con acceso inicial a los sistemas PASCAL y PASCAL Ace para el tratamiento de la IM grave sintomática entre octubre de 2019 y septiembre de 2021.

Cada centro participante recopiló prospectivamente, en una base de datos específica y compartida, las características demográficas, basales y de la intervención y los resultados clínicos/ecocardiográficos del seguimiento. Todas las intervenciones se realizaron con anestesia general y guiadas por ecocardiografía transesofágica (ETE) y fluoroscopia. Se registraron las complicaciones periprocedimiento y durante la hospitalización. El estudio se realizó de acuerdo con el comité de ética de cada centro participante y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la intervención.

Criterios de valoración y definiciones

Las definiciones estandarizadas de todas las variables de los pacientes, los diagnósticos clínicos y las complicaciones y resultados hospitalarios se basaron en los criterios del *Mitral Valve Academic Research Consortium,* a menos que se indique otra cosa[13]. La IM se evaluó utilizando métodos estándares de Doppler color bidimensional y se calificaron utilizando un esquema de 4 clases: leve, moderada, moderada-grave y grave.

Los objetivos primarios de eficacia fueron el éxito técnico (dispositivo implantado con éxito según lo previsto, sistema de liberación recuperado con éxito sin mortalidad por la intervención ni necesidad de cirugía o reintervención) y la gravedad de la IM al alta de la población tratada.

El objetivo primario de seguridad fue la ausencia de eventos adversos mayores (MAE) a los 30 días, como mortalidad por cualquier causa, taponamiento cardiaco, cirugía urgente, complicaciones vasculares, hemorragia grave (de importancia, abundante, potencialmente mortal o mortal), ictus e infarto de miocardio.

Entre los objetivos secundarios se encontraban la gravedad de la IM al alta de los pacientes con éxito técnico (implante de al menos 1 dispositivo PASCAL, con vida y sin reintervención), éxito del dispositivo (definido como éxito del implante del dispositivo, IM ≤ 2+, gradiente medio < 5 mmHg y ausencia de muerte, ictus, intervenciones quirúrgicas o procedimientos intervencionistas no planificados y fallo del dispositivo a los 30 días), éxito clínico (como se define en el ensayo CLASP[14]: implante exitoso del dispositivo, IM ≤ 2+ y ausencia de muerte, ictus, intervenciones quirúrgicas o procedimientos intervencionistas no planificados y fallo del dispositivo a los 30 días), las reintervenciones y el cambio en la evaluación clínica de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) durante el seguimiento.

Análisis estadísticos

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar para las variables continuas con distribución normal, mediana [intervalo intercuartílico] para los datos continuos de distribución no normal y número y porcentaje para los datos cualitativos. El análisis de normalidad se realizó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks. Los datos cualitativos y las proporciones se compararon utilizando la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Las comparaciones de variables continuas se analizaron mediante la prueba de la t para datos no emparejados y la prueba de la U de Mann-Whitney, según correspondiera. Se utilizaron la prueba de McNemar para datos emparejados y la prueba de rango con signo de Wilcoxon de pares para comparar las diferencias resultantes del tratamiento según correspondiera. Se estableció un nivel de error alfa de 0,05 y se utilizó el software Stata 12.1 (College Station, Estados Unidos) para todos los análisis.

RESULTADOS

Población y características basales de los pacientes

Se sometieron a reparación percutánea de la válvula mitral 68 pacientes (mediana de edad, 75 años; el 62% varones) con IM sintomática entre octubre de 2019 y noviembre de 2021. Las

Tabla 1
Características basales

Características basales	Total (n = 68)	IM funcional (n = 44)	IM degenerativa (n = 17)
Edad (años)	75 [68-81]	72 [66-77]	84 [76-87]
Mujeres	26 (38)	18 (41)	6 (35)
ASC	1,79 ± 0,18	1,79 ± 0,17	1,76 ± 0,20
Hipertensión	57 (84)	36 (82)	15 (88)
Diabetes mellitus	22 (32)	17 (39)	3 (18)
Fibrilación auricular	40 (59)	26 (59)	10 (59)
Coronariopatía	30 (44)	19 (43)	6 (35)
ICP	22 (32)	14 (32)	5 (29)
CABG	9 (13)	4 (9)	3 (18)
Ictus/AIT	9 (13)	2 (5)	3 (18)
IRC	22 (32)	16 (36)	5 (29)
Intervención valvular previa	5 (7)	2 (5)	2 (12)
EuroSCORE II (%)	4,5 ± 3,6	4,6 ± 3,9	3,5 ± 2,6
STS	4,1 ± 3,0	4,0 ± 3,4	4,2 ± 1,9
NYHA ≥ III	48 (71)	34 (77)	9 (53)
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	38 (56)	28 (64)	6 (35)
Tratamiento médico			
Bloqueadores beta	51 (75)	37 (84)	9 (53)
IECA/ARA-II	35 (52)	21 (48)	10 (59)
Sacubitrilo-valsartán	24 (35)	22 (50)	0 (0)
Nitratos/hidralazina	10 (15)	7 (16)	0 (0)
TRC	9 (13)	8 (18)	1 (6)

AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ASC: área de superficie corporal; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* STS: Society of Thoracic Surgeons Score; TRC: terapia de resincronización cardiaca.
Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

características basales y la distribución por centros se resumen en la tabla 1 y la figura 1. Se consideró el alto riesgo quirúrgico de los pacientes expresado por una media de EuroSCORE II del 4,5% y una carga importante de comorbilidades: el 44% de los pacientes tenían coronariopatía concomitante, el 13% ya se había sometido a revascularización quirúrgica y el 7%, a intervención valvular. Las prevalencias de fibrilación auricular (59%) e insuficiencia renal crónica (32%) fueron altas; la mayoría de los pacientes (71%) se encontraban en la NYHA III o IV y 38 (56%) ya habían sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca en el último año.

Los parámetros ecocardiográficos basales se muestran en la tabla 2. La mayoría de los pacientes (96%) tenían una IM de moderada a grave (3+) o grave (4+) al inicio del estudio. La etiología de la IM se clasificó como funcional en 44 pacientes (65%), degenerativa en 17 (25%) y mixta en los 7 restantes (10%). La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo era del 43% y el área del orificio regurgitante efectivo, de 0,38 [0,30-0,49] cm^2. Un elevado número de pacientes alcanzó el tratamiento médico óptimo según las guías para la IM secundaria: el 84% con bloqueadores beta, el 98% con inhibidores de la angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II] o inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina [INRA]) y el 18% con terapia de resincronización cardiaca (TRC).

Resultados de la intervención y hospitalarios

Los resultados de la intervención se resumen en la tabla 3. Se implantó un dispositivo PASCAL a 52 pacientes (76%) y 2 dispositivos a 16 (24%). En general, se obtuvo éxito técnico en 65 pacientes (96%). En 3 (4%) se interrumpió la intervención y no se implantó el dispositivo PASCAL. Un paciente con un velo posterior corto sufrió un desgarro con IM grave y se le realizó reparación quirúrgica. El segundo paciente tenía calcificación de la punta del velo que impedía el cierre adecuado del PASCAL; se retiró

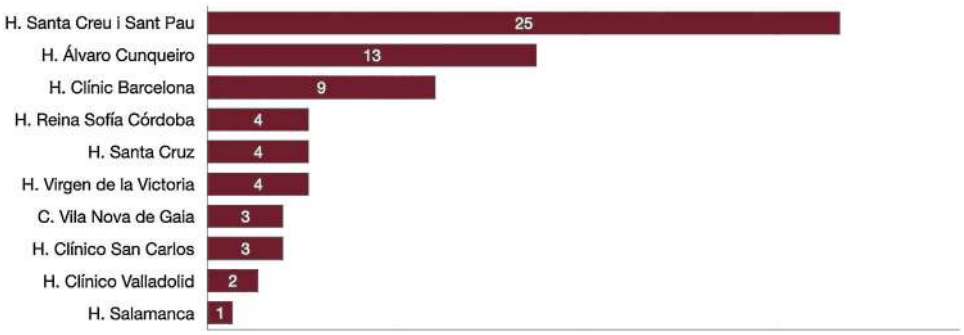


Figura 1. Distribución de casos por centros.

Tabla 2
Variables ecocardiográficas basales

Variables ecocardiográficas	Total (n = 68)	IM funcional (n = 44)	IM degenerativa (n = 17)
FEVI (%)	43 [30-60]	35 [26-55]	60 [55-69]
DTDVI (mm)	59 ± 9	62 ± 9	52 ± 5
DTSVI (mm)	46 ± 12	50 ± 12	37 ± 6
Gravedad de la IM ≥ 3+	65 (96)	41 (93)	17 (100)
Mecanismo de la IM			
Funcional	44 (65)		
Degenerativo	17 (25)		
Mixto	7 (10)		
AORE (cm^2)	0,38 [0,30-0,49]	0,39 [0,32-0,50]	0,36 [0,28-0,55]
PAPS por ecografía (mmHg)	48 ± 13	48 ± 14	48 ± 11
Área de la válvula mitral (cm^2)	5,4 [4,5-6,3]	5,4 [4,4-6,2]	5,5 [5,1-7,0]
Gradiente medio mitral (mmHg)	1,7 ± 0,9	1,8 ± 1,0	1,6 ± 0,7

AORE: área del orificio regurgitante efectivo; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica.
Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 3
Datos de la intervención y hospitalarios

Datos de la intervención	Total (n = 68)
Número de PASCAL por paciente	
1	52 (76)
2	16 (24)
Tipo de PASCAL, Ace/P10Ace	
Ace	22 (33)
P10	43 (64)
Ambos	2 (3)
Optimización	47 (73)
Éxito técnico	65 (96)
Complicaciones técnicas	
Desprendimiento parcial	0
Desprendimiento total	0
Desgarro del velo	1 (1)
Rotura de las cuerdas	0
Cambio a MitraClip	1 (1)
Eventos adversos mayores	
Muerte	0
Taponamiento cardiaco	0
Cirugía de urgencias	1 (1)
Complicaciones vasculares	0
Hemorragia mayor	0
Ictus	2 (3)
Infarto de miocardio	0
Gravedad de la IM ≤ 2+ al alta	65 ± 100
Gradiente medio (mmHg) al alta	2,7 ± 1,3
Estancia (días)	2 [1-3]

IM: insuficiencia mitral.
Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

el dispositivo y después se implantó un MitraClip. El tercer paciente sufrió un empeoramiento de la IM tras la captura del velo debido a la distorsión de la válvula mitral, y el dispositivo finalmente no se liberó. La optimización individual de la captura se aplicó a 47 pacientes (73%). La mediana del tiempo de intervención fue de 121 [83-168] min. No hubo casos de desinserción del velo durante el procedimiento. La mediana de estancia después de la intervención fue de 2 [1-3] días. No hubo muertes hospitalarias. La IM residual al alta de la población tratada fue de ≤ 2+ en el 100% de los pacientes y ≤ 1+ en el 77%. El gradiente transmitral medio aumentó de 1,7 mmHg al inicio del estudio a 2,7 mmHg al alta (p = 0,0001). El gradiente transmitral fue considerablemente menor en los pacientes tratados con 1 solo dispositivo que en los que necesitaron 2 (2,4 frente a 3,5 mmHg; p = 0,0037). Se observó un gradiente medio ≥ 5 mmHg en el 10% de los pacientes (n = 6) y no se relacionó con el número de dispositivos (3 pacientes tratados con 1 dispositivo; p = 0,27) ni con el tipo de dispositivo (4 pacientes tratados con PASCAL, 1 tratado con Ace y 1 tratado con ambos dispositivos; p = 0,10).

Resultados del seguimiento

Todos los pacientes sobrevivían a los 30 días (mediana de seguimiento, 223 [105-439] días). El éxito clínico se alcanzó en el 86,7% (59 de 68 pacientes). El principal objetivo de seguridad, definido como ausencia del número compuesto de MAE a los 30 días, se encontró en 64 de 68 pacientes (94%). Un paciente falleció por muerte súbita de causa cardiovascular a los 30 días y otro falleció por causas cardiovasculares a los 12 meses de seguimiento. La curva de Kaplan-Meier de supervivencia en ausencia de mortalidad se muestra en la figura 2. Dos pacientes sufrieron ictus hospitalario y en 1 paciente hubo conversión a cirugía debido al desgarro del velo. A los 30 días, el 96% de los pacientes estaban en la NYHA I o II y el 95% tenía una IM ≤ 2+, con una mejoría clínica y ecocardiográfica significativa respecto al basal (p = 0,001) (figura 3).

A los 12 meses, 5 pacientes habían sido hospitalizados por causas cardiovasculares, con una curva de Kaplan-Meier de supervivencia y hospitalización cardiovascular del 13,85% (figura 2).

DISCUSIÓN

Se presenta la primera experiencia ibérica de TEER con el dispositivo PASCAL en pacientes con IM sintomática funcional y degenerativa. Los principales resultados del estudio son: *a)* el éxito técnico se logró en el 96%, la IM se redujo a un grado ≤ 2+ al alta en el 100% de la población tratada y ≤ 1+ en el 77%; *b)* la mortalidad por cualquier causa y la tasa de MAE a los 30 días fueron bajas, el 1,6 y el 5,9% respectivamente, y *c)* los principales motivos del fracaso técnico fueron las interrupciones de la intervención o un cambio al dispositivo MitraClip a causa del empeoramiento de la IM (n = 2) o el posterior desgarro del velo (n = 1).

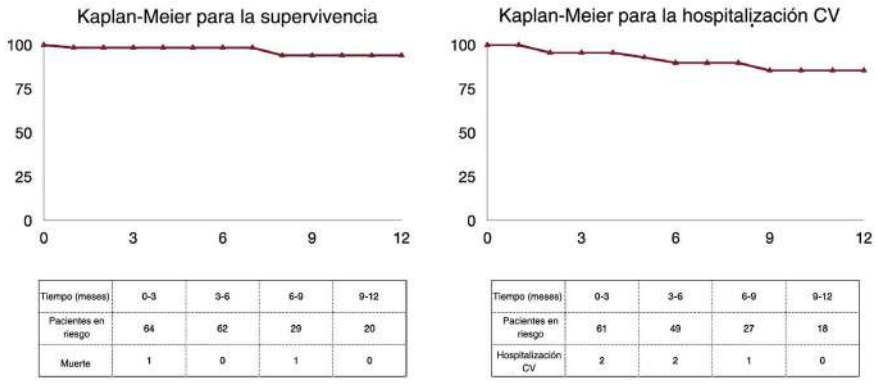


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia y de hospitalización cardiovascular. CV: cardiovascular.

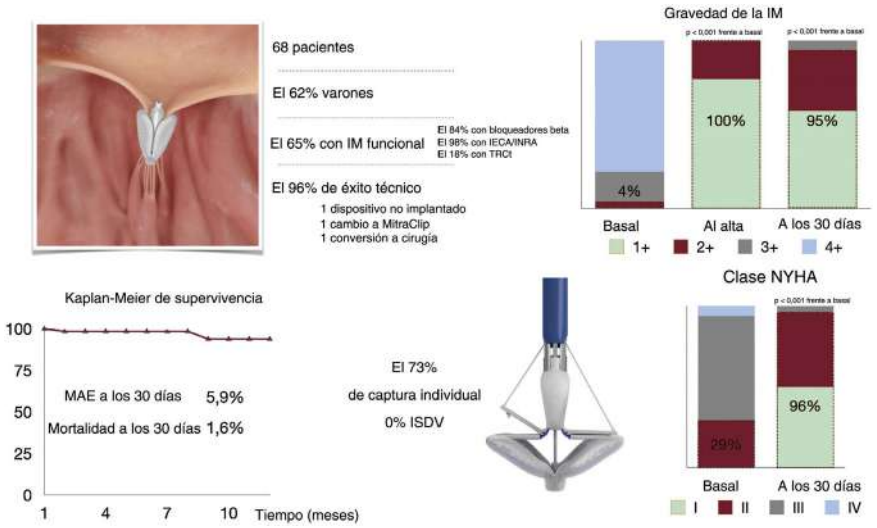


Figura 3. Figura central. Experiencia ibérica con PASCAL para la reparación percutánea de la válvula mitral. Características basales, resultados de la intervención y seguimiento. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: insuficiencia mitral; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; ISDV: inserción de un solo dispositivo de velo; MAE: eventos adversos mayores; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association;* TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Nuestros resultados se han obtenido en pacientes no seleccionados de la práctica clínica real. En esta experiencia inicial, los criterios de idoneidad para el PASCAL fueron semejantes a los utilizados anteriormente para el tratamiento con MitraClip.

Algunas características especiales diferencian a los dispositivos MitraClip y PASCAL:

Al parecer, el espaciador central genera menos tensión en los velos mitrales y podría ser útil en IM con fijación auricular o ventricular.

Captura individual de los velos, que permite que se libere 1 velo mientras se captura el otro. Hasta que se creó el sistema PASCAL, la captura de los velos había sido simultánea y, cuando se intentaba optimizar la captura de uno, existía el riesgo de perder el otro. El nuevo sistema G4 MitraClip también incorpora esta característica especial. Sin embargo, las diferencias en la agresividad del sistema MitraClip en la captura de los velos pueden reducir su uso, comunicado en el 49% de su experiencia inicial[15].

Las características basales de la población son comparables con otros datos de la práctica clínica real del registro alemán[11,12], más que con el ensayo CLASP[10,14], dirigido a una población sumamente comórbida, con una media de EuroSCORE II del 4,5% y una clase funcional avanzada, más del 70% en la NYHA III-IV.

Nuestros resultados son acordes con los objetivos de eficacia anteriores notificados con el sistema de reparación PASCAL. El estudio CLASP logró un éxito técnico del 95% con una IM $\leq$ 2+ en el 96% de los pacientes a los 30 días y los datos de la práctica clínica del registro alemán mostraron un éxito técnico del 96% con IM residual $\leq$ 2+ en el 93% de los pacientes. Los resultados de esta experiencia confirmaron el perfil de seguridad del sistema de reparación PASCAL, con nula mortalidad por intervenciones y una baja tasa de MAE a los 30 días (5,9%), semejante a la notificada en el estudio CLASP y el alemán (el 8,3 y 4,1%). Cabe destacar que no hubo casos de desinserción de velos durante el procedimiento (el 1% en el registro alemán), lo que puede deberse a una mejor optimización de la captura individual (después de la captura simultánea inicial) en la presente serie (el 73 frente al 48% en el estudio alemán).

Es importante destacar que hubo una mejora significativa de la clase funcional a los 30 días (el 96% en NYHA I-II), que es mucho mayor que la observada en el registro alemán (72%), el estudio CLASP (81%) o en la comunicación de nuestra primera experiencia en el TEER con MitraClip en 2014[16] (81%).

Efecto de aprendizaje

Desde nuestra primera publicación, la curva de aprendizaje lograda con MitraClip en relación con la selección de pacientes y el

aumento de la experiencia en la intervención pueden haber tenido un gran impacto en los resultados positivos obtenidos con PASCAL en el presente estudio. De hecho, la selección de pacientes ha cambiado después de los ensayos COAPT y Mitra-FR, que mostraron que los pacientes con IM secundaria grave con un área del orificio regurgitante efectivo (AORE) > 0,3 cm^2 y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) < 70 mm con tratamiento médico óptimo tenían más probabilidades de beneficiarse del TEER. Nuestros datos confirman estos resultados, con una mediana del AORE de 0,39 [0,32-0,50] cm^2, un DTSVI medio de 50 mm y un tratamiento médico óptimo según las guías: el 84% de los pacientes con bloqueadores beta, el 98% con IECA, ARA-II o INRA y el 18% con TRC.

Además, el aumento de las habilidades en la intervención con el paso del tiempo ha producido una reducción considerable de las complicaciones relacionadas con la punción transeptal (el 0 frente al 3% en nuestra experiencia inicial con MitraClip), así como una menor proporción de dispositivos necesarios por paciente (al menos 2 dispositivos requeridos en el 39% con MitraClip de primera generación frente al 24% en el presente estudio).

Limitaciones

El presente estudio es de naturaleza observacional. Puesto que se diseñó como un registro, todos los datos ecocardiográficos y clínicos se notificaron en el sitio y carecían de una validación independiente por un laboratorio central o un comité de eventos. La ausencia de un grupo de control aleatorizado limita las conclusiones, y los resultados de eficacia y seguridad deben considerarse en el contexto de la fase temprana de la curva de aprendizaje de un nuevo dispositivo.

CONCLUSIONES

La reparación percutánea de la válvula mitral con el dispositivo PASCAL fue seguro y eficaz para el tratamiento de la IM grave, con una elevada tasa de éxito técnico, un índice bajo de complicaciones de la intervención y una reducción de la IM que se mantenía a los 30 días. Son necesarios estudios más amplios con un seguimiento a más largo plazo.

FINANCIACIÓN

No hubo financiación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

C.-H.P. Li: idea y diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo, datos estadísticos. R. Estevez-Loureiro: idea y diseño, recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. X. Freixa: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. R. Teles: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. A.I. Molina-Ramos: recopilación de datos, aprobación del artículo. M. Pan: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. L. Nombela: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. B. Melica: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. I.J. Amat-Santos: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. I. Cruz-González: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. L. Asmarats: idea y diseño, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo, datos estadísticos. R. Alarcón: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. M. Pan: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. E. Fernández-Peregrina: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. J.A. Baz: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. X. Millán: idea y diseño, análisis/interpretación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo, datos estadísticos. I. Menduiña: recopilación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo. D. Arzamendi: idea y diseño, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

C.-H.P. Li: honorarios personales de Edwards y honorarios personales de Abbott, fuera del trabajo presentado. R. Estevez-Loureiro: honorarios personales de Edwards, honorarios personales de Abbott, honorarios personales de Boston, fuera del trabajo presentado. L. Nombela: honorarios por asesoramiento de Edwards Lifesciences y es *proctor* de Abbott Vascular. L. Sanchis: honorarios por ponencias de Abbott, Menarini, GE; es *proctor* del implante de MitraClip/TriClip (Abbott) y editora asociada de *Rev Esp Cardiol.* Se ha seguido el procedimiento editorial de la Revista para garantizar el tratamiento imparcial del original. I. Cruz-González: honorarios por asesoramiento de Edwards. B. Melica: honorarios personales de Abbott y Edwards, fuera del trabajo presentado. D. Arzamendi: honorarios como *proctor* de Edwards Lifesciences.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El sistema PASCAL es seguro y eficaz: el estudio CLASP logró un éxito técnico del 95% con IM ≤ 2+ en el 96% de los pacientes a los 30 días y los datos de la práctica clínica del registro alemán mostraron un éxito técnico del 96% con IM residual ≤ 2+ en el 93% de los pacientes. Los MAE notificados previamente en los estudios CLASP y alemán fueron del 8,3 y el 4,1%, respectivamente.
- El sistema PASCAL permite la captura individual de los velos y se utilizó en el 48% de los pacientes de la práctica clínica del registro alemán.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La experiencia ibérica confirma la seguridad y la eficacia del sistema PASCAL: el éxito técnico fue del 96% y la IM al alta se redujo al grado ≤ 2+ en el 100% de la población tratada y ≤ 1+ en el 77%. La mortalidad por cualquier causa y la incidencia de MAE a los 30 días fueron bajas, del 1,6 y el 5,9%.
- Los principales motivos del fracaso técnico fueron la interrupción de las intervenciones y un cambio al dispositivo MitraClip a causa del empeoramiento de la IM (n = 2) o el desgarro del velo posterior (n = 1).
- La tasa de captura individual fue del 73%, mayor que en publicaciones anteriores.
- El perfil del paciente ibérico se ajusta a los del ensayo COAPT con una elevada tasa de tratamiento médico óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368:1005–1011.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231–1243.
3. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet.* 2018;391:960–969.
4. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395–1406.
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;66:2844–2854.
6. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018. NEJMoa1805374.
7. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307–2318.
8. Reichart D, Kalbacher D, Rübsamen N, et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1840–1848.
9. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet.* 2017;390:773–780.
10. Webb JG, Hensey M, Szerlip M. et al., 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2344–2357.
11. Mauri V, Besler C, Riebisch M, et al. German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2769–2778.
12. Schlegel P, Crespo López P, Kreusser MM, et al. PASCAL-based mitral valve repair in an all-comer population: acute and mid-term clinical results. *ESC Hear Fail.* 2021;8:3530–3538.
13. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:308–321.
14. Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1369–1378.
15. Chakravarty T, Makar M, Patel D, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2402–2414.
16. Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Romero M, et al. Initial Experience of Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation With MitraClip® Therapy in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:1007–1012.

11.3- Anexo 3. Propofol sedation administered by cardiologists in echocardiography studies.

Autores: Li CH, González-Salvado V, Bertolí E, Viladés D, Descalzo M, Carreras F, Leta R, Cinca J, Capellades H, Cueva L, Paniagua .P

Revista: REC CardioClinics.

Referencia: REC CardioClinics. 2022;57(1):48-54. DOI:10.1016/j.rccl.2021.02.007

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Original article

Propofol sedation administered by cardiologists in echocardiography studies

Chi-Hion Li[a,b,*], *Violeta González-Salvado*[c,d], *Ester Bertolí*[a], *David Viladés*[a], *Martín Descalzo*[a], *Francesc Carreras*[b], *Rubén Leta*[a], *Juan Cinca*[b], *Helena Capellades*[e], *Luisa Cueva*[f], *Pilar Paniagua*[f]

[a] *Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain*
[b] *Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*
[c] *Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain*
[d] *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain*
[e] *Servicio de Cardiología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, Spain*
[f] *Servicio de Anestesiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 January 2021
Accepted 25 February 2021
Available online 3 April 2021

Keywords:
Transesophageal echocardiography
Anesthesia
Percutaneous intervention
Propofol
Sedation

ABSTRACT

Introduction and objectives: The advantages of sedation in patients undergoing transesophageal echocardiography (TEE) are well established, but the increasing number of TEE studies may limit the capacity of anesthesiology services. In this study we analyze the effectiveness and safety of a moderate sedation program carried out by non-anesthesiology professionals (NAP).

Methods: Descriptive and prospective study that included all consecutive patients undergoing a TEE procedure under moderate sedation by NAP and by anesthesiology professionals (AP) from September 2018 to September 2019. Patients were selected according to a specific algorithm agreed upon with the Anesthesiology Department. We analyze current indications for TEE, complication rates, and recovery times associated with sedation.

Results: We performed 267 procedures in 252 patients (54% male, 69 years). Main indications were screening or monitoring of surgical and percutaneous cardiac interventions (47.9%), endocarditis (28.5%) and stroke (20.6%). Patients in the NAP group were younger (59 vs 71 years), less hypertensive (43% vs 61%), with less lung disease (4% vs 24%), lower risk of difficult airway (1% vs 22%) and lower comorbidity (ASA scale $\geq$ III 13% vs 77%). Complications were more frequent in the AP group (26% vs 9%), mainly mild respiratory (19% vs 9%). Events were associated with the presence of lung disease and higher ASA degree. Recovery time was longer in the AP sedation group (20 min vs 15 min).

Abbreviations: TEE, transesophageal echocardiography; NAP, non-anesthesiologist professional; AP, anesthesiologists professional.

* *Corresponding author*.
E-mail address: ch.pedroli@gmail.com (C.-H. Li).

https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.02.007

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Conclusions: TEE indications are changing and involve larger and more complex studies. Moderate sedation with propofol performed by NAP is safe in selected patients, with adequate recovery times.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Sedación con propofol administrado por cardiólogos en estudios ecocardiográficos

Palabras clave:
Ecocardiografía transesofágica
Anestesia
Intervencionismo percutáneo
Propofol
Sedación

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las ventajas de la sedación en la ecocardiografía transesofágica (ETE) están bien establecidas, pero el número creciente de estudios de ETE limita la capacidad de los servicios de anestesiología. Analizamos la efectividad y la seguridad de un programa de sedación moderada a cargo de profesionales no anestesiólogos (PNA).

Métodos: Estudio descriptivo y prospectivo de pacientes consecutivos sometidos a ETE con sedación moderada por PNA y por anestesiología (PA) entre septiembre de 2018 y septiembre de 2019. Los pacientes fueron seleccionados con un algoritmo específico acordado con el Servicio de Anestesiología. Analizamos las indicaciones actuales de ETE, las tasas de complicaciones y los tiempos de recuperación asociados a la sedación.

Resultados: Realizamos 267 procedimientos a 252 pacientes (54% hombres, 69 años). Las principales indicaciones fueron cribado o seguimiento de intervencionismo cardiaco estructural percutáneo o quirúrgico (47,9%), endocarditis (28,5%) e ictus (20,6%). Los pacientes del grupo PNA fueron más jóvenes (59 frente a 71 años), menos hipertensos (43% frente al 61%), con menor neumopatía (4% frente al 24%), menor riesgo de vía aérea difícil (1% frente al 22%) y menor comorbilidad (escala ASA $\geq$ III 13% frente al 77%). Las complicaciones fueron mayores en el grupo PA (26% frente al 9%), principalmente respiratorias leves. Los eventos se asociaron con la presencia de neumopatía y mayores grados de ASA. El tiempo de recuperación fue significativamente mayor en el grupo PA (20 min frente a 15 min).

Conclusiones: Las indicaciones de ETE están cambiando y comportan estudios de mayor duración y complejidad. La sedación moderada con propofol realizado por PNA es segura en pacientes seleccionados, con tiempos de recuperación adecuados.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Transesophageal echocardiography (TEE) is an essential diagnostic procedure in cardiology with a low complication rate in the adult population.[1] However, the poor tolerance of the procedure in non-sedated patients made it necessary to carry out studies that were very focused on the pathology being sought, especially when the indications were sources of systemic embolism and suspected endocarditis.[2,3] In the last decade, the clinical profile of patients and the complexity of procedures seem to have changed. The demand for TEE studies has increased in parallel to the rise of interventional percutaneous procedures in Cardiology, usually applied in elderly patients with high comorbidity.

Moderate sedation during TEE provides comfort and amnesia from the procedure and should be available to all patients. This level of sedation also improves the quality of the studies: by creating a state of calm and cooperation, more complex and detailed examinations can be performed.

Midazolam[4] and propofol[5] are generally used for sedation in these procedures, being the depressant effects on the cardiovascular and respiratory systems the main concern regarding patient safety. Usually, this sedation requires the collaboration of anesthesiologists, familiar with the management of these drugs and their potential adverse effects.

The growing requirement for sedation in outpatient procedures may exceed the capacity of anesthesiology services, which has led to new approaches in which sedation is performed by non-anesthesiologist professionals (NAP) specifically trained for this purpose. Different Anesthesiology Societies, aware of this situation, have developed specific recommendations to regulate the training and adequate facilities to carry out NAP sedation.[6–8] Our center has developed a pilot program of training and support in sedation with propofol administered by NAP. The objective of this work is to analyze the implementation and safety of this program in patients undergoing TEE.

Methods

Inclusion criteria

We conducted a descriptive, prospective, non-randomized and single-center study of consecutive patients undergoing TEE in

our Cardiac Imaging Unit from September 2018 to September 2019. All patients were aged > 18 years and signed the informed consents. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was accepted as a protocol assistance in the Quality Care Program of our hospital, and has not required approval by the Ethics Committee.

Non-anesthesiologist staff training program

Prior to its start, an analysis of the workspace and the necessary material to carry out the program was made. Following international guidelines for procedural sedation and analgesia in adults,[8] the training focused on:

1. Assessment of the airway and comorbidities that could affect sedation.
2. Competence in recognizing the different levels of sedation.
3. Knowledge of the most commonly used drugs in sedation and advanced life support training with special focus on advanced airway management.
4. Competence in recognizing total recovery of consciousness required to leave the monitoring area.

Finally, practical skills were acquired through supervised live cases. Training program lasted for 1 week.

Study variables

The baseline characteristics of the patients and the presence of a priori pathologies associated with events during sedation, such as underlying lung disease (asthma, chronic obstructive pulmonary disease or sleep-apnea) or severe valvular disease were recorded. Adverse events throughout the sedation procedure until recovery were recorded on a sedation form. These events were classified as respiratory (pulse oximetry oxygen saturation < 90%, need for endotracheal intubation [EI]), hemodynamic (hypotension < 90 mmHg, need for cardiopulmonary resuscitation), arrhythmic (bradycardia < 40 bpm or sustained new tachyarrhythmia), digestive (non-self-limited digestive bleeding) and neurological events (new-onset focal neurological deficits). The monitoring of the procedure and its complications were recorded in a sedation in TEE register for publication in the patient's medical history.

Study protocol

With the objective of planning sedation, this program designed a decision-making algorithm to perform a preanesthetic evaluation. AP sedation was performed if any of the following criteria was present. Otherwise, sedation was performed by NAP:

- Age > 70 years-old
- Morbid obesity with BMI > 40 kg/m^2
- Left ventricle ejection fraction < 30%
- Chronic liver disease Child C
- Complex studies in American Society of Anesthesiology Physical Status Classification (ASA) III or ASA IV
- Chronic lung disease (sleep-apnea, chronic obstructive pulmonary disease or asthma)
- Chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate < 30 ml/min

For the sedation procedure the use of propofol was prioritized. The target was to keep patients in a moderate degree of sedation, also called conscious sedation, which enables spontaneous ventilation with preserved cardiovascular function.[9] In all cases of NAP sedation an anesthesiologist was previously informed and available to provide support or switch to AP sedation if needed.

After the TEE, patients were transferred to a recovery area. The modified Aldrete[10] post-anesthetic recovery score was used to authorize discharge, considering a score > 9/10 points in hospitalized patients and > 17/18 points in outpatients to finish the procedure. The time to reach the adequate Aldrete score was recorded as recovery time.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as absolute frequencies and percentages. Quantitative variables are expressed as mean ± interquartile range [IQR, 25–75%]. Quantitative variables distribution assessed using the Shapiro–Wilk test showed a significant violation of normality assumption. To compare variables between the 2 groups, Chi-square and Fisher test were performed for categorical variables and Wilcoxon test for quantitative variables.

A logistic regression model was performed to explain the independent association between events, sedation group and ASA grade. Selected multivariate model had moderate discrimination (area under the curve 0.62) and moderate calibration (*P* value for the Hosmer–Lemsehow test = .12). The results are expressed as odds ratios (OR), with their 95% confidence intervals (95%CI). In all hypothesis tests, the null hypothesis was rejected with a type I error or alpha error < 0.05. Stata 12.1 software was used for all analysis.

Results

Between September 2018 and September 2019, a total of 267 TEE were performed under sedation in 252 patients (Table 1). 54% were men and median age was 69 years. Main indications were percutaneous or surgical intervention (45.3%), endocarditis screening (28.5%) and stroke study (20.6%). Repeated TEE were mainly performed in endocarditis monitoring (55.2%), planning and follow up of structural procedures (31%) and thrombosis (10.3%).

Out of the total study sample 28 patients with NAP sedation criteria were sedated by AP (discordant AP sedation) and conversely, 28 of the patients with AP sedation criteria were sedated by NAP (discordant NAP sedation), as detailed in Table 2.

Procedure sedation results are summarized in Table 3. Baseline vital signs were similar in both groups. Propofol was the main drug used (85% NAP vs 98% AP) at a similar mean dose of 1.71 mg/kg and combined with midazolam in 68% of cases. The event rate was higher in the AP sedated group.

Table 1 – Baseline characteristics.

Baseline characteristics	Global (*n* = 267)	NAP group (*n* = 75)	AP group (*n* = 192)	*P*
Age, years	69 [58–78]	59 [46–72]	71 [63–80]	**.001**
Male sex, n (%)	144 (53.9)	38 (50.67)	106 (55.21)	.503
Weight, kg	71 [62–83]	72 [64–82]	71 [62–83]	.919
BMI, kg/m²	26.1 [23.2–29.4]	25.8 [23.4–29.1]	26.2 [23.2–29.4]	.938
HTN	149 (55.8)	32 (42.3)	117(60.9)	**.007**
Lung disease	49 (18.3)	3 (4)	46 (24.0)	**.001**
Renal failure	29 (11.0)	2 (2.7)	27 (14.1)	**.007**
Renal impairment eGFR < 30 mL/min	12 (4.5)	1 (1.3)	11 (5.7)	.119
AD prediction	44 (16.5)	1 (1.3)	43 (22.4)	**.001**
Heart disease	159 (59.6)	44 (58.7)	115 (59.9)	.854
Valvulopathy	100 (37.5)	21 (28)	79 (41.2)	**.046**
EF < 30% n (%)	17 (6.4)	1 (1.3)	16 (8.3)	**.036**
ASA				
I	21 (7.9)	15 (20)	6 (3.1)	**.001**
II	89 (33.3)	50 (66.7)	39 (20.3)	
III	129 (48.3)	10 (13.3)	119 (62.0)	
IV	28 (10.5)	0 (0)	28 (14.6)	
TEE indication				
Structural planning	87 (32.6)	19 (25.3)	68 (35.4)	**.001**
Endocarditis	76 (28.5)	12 (16)	64 (33.3)	
Stroke	55 (20.6)	33 (44)	22 (11.5)	
Planning surgery	17 (6.4)	4 (5.3)	13 (6.8)	
Structural control	17 (6.4)	4 (5.3)	13 (6.8)	
EC	3 (1.1)	0 (0)	3 (1.6)	
Prosthetic thrombosis	6 (2.3)	2 (2.7)	4 (2.1)	
Other thrombosis	5 (1.9)	1 (1.3)	4 (2.1)	
Mass studies	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.5)	

AD, airway difficult; AP, anesthesiology professionals; ASA, American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System Scale; BMI, body mass index; EC, electrical cardioversion; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HTN, hypertension; NAP, non-anesthesiologist professionals; TEE, transesophageal echocardiography.
Data are expressed as no. (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]. *P* values<.05 are bolded.

The overall event rate was 21% and respiratory and global hemodynamics events were 16.5% and 4.5%, respectively. EI or cardiopulmonary resuscitation maneuvers were not necessary in any case. The rate of digestive or neurological events in both groups was 0%.

Global event rate was associated with the presence of previous lung disease and with ASA grade ≥ III. The other variables included in the algorithm as well as significant differences in baseline characteristics and discordant NAP group sedation were not associated with events (Table 4). In the multivariate analysis, sedation by NAP group had a tendency to reduce events (OR, 0.49; 95%CI, 0.18–1.3) regardless of ASA degree (Table 5).

Urgent Anesthesiology support was required in only one case, due to difficulty in the introduction of the TEE probe. Recovery time after sedation was 20 min in the AP group, and 15 min in the NAP group.

Discussion

Most relevant findings of the study

Update in the transesophageal echocardiography indications

The results of our study confirm a change in the indication for TEE studies, with a high demand for those aimed at planning and evaluating percutaneous and surgical interventional procedures (45.3% of all studies). These studies are usually more extensive and detailed, as they require a methodical and careful assessment that should not depend on the patient's tolerance. Moreover, many of these patients would need follow-up studies; in this sense, a pleasant memory by means of sedation facilitates this continuity.

Safety of moderate sedation with propofol by NAP

Our work shows the safety of a TEE program with moderate propofol sedation designed in collaboration with the Anesthesiology department and carried out by NAP, based on the appropriate selection of patients and identification of those with a higher risk of complications.

The safety of midazolam in TEE studies is well known from two randomized trials. The first, by the group by Aeschbacher et al.[11] and including 200 patients, demonstrated the safety of midazolam with only 3% of desaturation episodes (SpO_2 < 90%). The other was performed by Blondheim et al.[12] on 62 patients, showing an incidence of respiratory events of 23%. None of the patients in these studies required EI and in both there were statistically significant differences in terms of tolerance to the procedure facilitated by sedation.

Safety with the use of propofol in TEE has been less well characterized. There are 2 studies with few patients. The

Table 2 – Characteristics of discordant cases.

Baseline characteristics	Global (*n* = 56)	Discordant NAP sedation (*n* = 28)	Discordant AP sedation (*n* = 28)
Age, years	*67 [61–74]*	*74 [69–78]*	*63 [54–66]*
Male sex	*27 (48.21)*	*10 (35.71)*	*17 (60.71)*
Weight, kg	*71.5 [64–84]*	*71 [64–80]*	*72 [63.5–89]*
BMI, kg/m²	*26.18[23.53–29.89]*	*26.97 [24.12–31.40]*	*25 [23.47–28.88]*
HTN	*34 (60.71)*	*20 (71.43)*	*14 (50)*
Lung disease	*3 (5.36)*	*3 (10.71)*	*0*
Renal failure	*3 (5.36)*	*2 (7.14)*	*1 (3.57)*
Renal impairment eGFR < 30 ml/min	*1 (1.79)*	*1 (3.57)*	*0*
AD prediction	*1 (1.79)*	*1 (3.57)*	*0*
Heart disease	*27 (48.21)*	*17 (60.71)*	*10 (35.71)*
Valvulopathy	*13 (23.21)*	*13 (46.43)*	*0*
EF < 30%	*1 (1.79)*	*1 (3.57)*	*0*
ASA			
I	3 (5.36%)	1 (3.57%)	2 (7.14%)
II	30 (53.57%)	18 (64.29%)	12 (42.86%)
III	23 (41.07%)	9 (32.14%)	14 (50%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TEE indication			
Structural planning	11 (19.64)	9 (32.14)	2 (7.14)
Endocarditis	19 (33.93)	6 (21.43)	13 (46.43)
Stroke	12 (21.3)	7 (25)	5 (17.86)
Planning surgery	3 (5.36)	3 (10.71)	0 (0)
Structural control	7 (12.5)	2 (7.14)	5 (17.86)
EC	2 (3.57)	0 (0)	2 (7.14)
Other thrombosis	2 (3.57)	1 (3.57)	1 (3.57)

AD, airway difficult; AP, anesthesiology professionals; ASA, American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System Scale; BMI, body mass index; EC, electrical cardioversion; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HTN, hypertension; NAP, non-anesthesiologist professionals; TEE, transesophageal echocardiography.
Data are expressed as no. (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range].

Table 3 – Sedation procedure.

	Global (*n* = 267)	NAP group (*n* = 75)	AP group (*n* = 192)	*P*
SBP basal, mmHg	129 [115–145]	128 [121–143]	129 [112–146]	.806
HR basal, bpm	73 [65–82]	69 [64–78]	74 [65–84]	.059
SpO_2 basal	97 [96–98]	97 [96–98]	97 [95–98]	.104
Propofol	253 (94.76)	64 (85.33)	189 (98.44)	**.001**
Midazolam	196 (73.41)	61 (81.33)	135 (70.31)	.067
Propofol + midazolam	182 (68.16)	50 (66.67)	132(68.75)	.743
Alfentanyl	21 (7.87)	11 (14.67)	10 (5.21)	**.010**
Propofol dose, mg/kg	1.71 [1.25–2.33]	1.62 [1.1–2.33]	1.77 [1.32–2.33]	.151
Midazolam dose, mg	1 [0–2]	1 [1–2]	1 [0–2]	.128
Events	56 (20.97)	7 (9.33)	49 (25.52)	**.004**
Respiratory	44 (16.48)	7 (9.33)	37 (19. 27)	.049
Hemodynamic	12 (4.49)	0 (0)	12 (6.25)	.022
Digestive	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Neurological	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Recovery time, minutes	15 [15–30]	15 [15–20]	20 [15–30]	**.010**

AP, anesthesiology professionals; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; NAP, non-anesthesiology professionals.
Data are expressed as no. (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]. *P* values < .05 are bolded.

first, from Ferson et al.,[13] compared 8 patients with NAP-administered midazolam and 34 patients AP-administered propofol. It identified a rate of respiratory events (SpO_2 < 90%) between the midazolam and the propofol group of 12.5% vs 17.6% and a striking rate of incomplete studies of 37.5% vs 0%. The second study, by Toman et al.,[5] compared 3 therapies: midazolam (M), midazolam-alfentanil (MA), and propofol (P), administered by AP. They observed a respiratory event rate

Table 4 – Group features with events.

	Events ($n = 56$)	No events ($n = 211$)	*P*
Age, years	70 [61–79]	69 [57–78]	.763
HTN	35 (0.63)	114 (54.02)	.257
Lung disease	17 (30.36)	32 (15.17)	**.010**
Renal failure	6 (10.71%)	23 (10.90)	.968
Renal impairment eGFR < 30 ml/min	3 (5.3)	9 (4.3)	.726
AD prediction	9 (16.07)	35 (16.59)	.926
Valvulopathy	26 (46.43)	74 (35.07)	.120
EF < 30%	6 (10.71)	11 (5.21)	.142
ASA ≥ III	43 (76.69)	114 (54.03)	**.003**
Midazolam	38 (67.86)	158 (74.88)	.292
Alfentanyl	1 (0.02)	19 (0.09)	.091
Discordant AP sedation	3 (5.36)	25 (11.85)	.160
Discordant NAP sedation	5 (8.93)	23 (10.90)	.669

AD, airway difficult; AP, anesthesiology professionals; ASA, American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System Scale; EF, ejection fraction; eGFR, glomerular filtration rate; HTN, hypertension; NAP, non-anesthesiology professionals.
Data are expressed as no. (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]. *P* values < .05 are bolded.

Table 5 – Multivariate analysis of events related to sedation group and ASA grade.

	OR	95%IC	*P*
Sedation by cardiologists	0.49	0.18–1.31	.154
ASA group			
I	1	–	–
II	0.73	0.24–2.26	.588
III	1.22	0.48–3.12	.682
IV	1	–	–

ASA, American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System Scale.

(SpO_2 < 90%) of 13.3% vs 0.03% vs 16.7% in M, MA and P, respectively, without statistically significant differences.

In this line, our work provides information on the incidence of events with the use of midazolam + propofol for TEE procedures performed by NAP, which was found to be around 21% globally, 16.5% for respiratory events and 4.5% for hemodynamic events. All complications were mild and did not require invasive rescue procedures such as EI, nor hospitalization. Events were mainly related to the presence of previous lung disease and higher comorbidity, as reflected by an ASA degree ≥ III. Therefore, our findings underscore that patient selection is key to achieving a low complication rate when sedation is performed by non-anesthesiologists.

Protocol safety and efficacy

There was a crossover of 56 patients between the two initially defined groups, probably due to errors in the functioning of the circuit in its first year. Characteristics of the discordant patients are detailed in Table 2. Safety in the group of 56 discordant patients, and particularly in the subgroup of 28 patients assigned to AP sedation but sedated by NAP was tested. The global prevalence of complications in the 56-patients discordant group was 3%, whereas the prevalence of complications in the discordant subgroup sedated by NAP was 1.87%. We did not detect a significant increase in complications in misclassified patients.

Clinical implications

The results of this study show the expansion of TEE in cardiac imaging units, with a new profile of patients with advanced heart disease directed to percutaneous or surgical intervention. This may require the reorganization of the units to respond to new demands, including the establishment of collaboration circuits between medical specialties as well as the incorporation of cardiac imaging specialists trained in the interventionist field. Also, our safety data support the expansion of propofol sedation in TEE procedures performed by NAPs in selected patients.

Limitations

Our work is a registry of patients included in a pilot sedation program with a selection algorithm that results in two clearly differentiated groups. This may limit the comparability of results between the 2 groups. However, safety data, events and recovery time are similar to previously published work.

Moreover, a standardized definition and classification of adverse events has not been used, thus limiting the comparison with other studies.

Conclusions

Moderate propofol sedation in transesophageal echocardiography procedures performed by trained non-anesthesiologist personnel is safe after adequate patient selection. The creation of these collaboration agreements between specialists could serve to extend sedation to all patients undergoing TEE in a safe and protocolized manner, increasing the efficiency of available resources and reducing waiting lists and healthcare pressure on Cardiology and Anesthesiology services.

What is known about the subject?

- Main indications for TEE studies are stroke and endocarditis.
- Sedation for TEE studies with midazolam is safe but less deep..
- Sedation with propofol is deeper, with a higher complication rate.
- The safety level of sedation with propofol performed by cardiologists for TEE studies is unknown.

Does it contribute anything new?

- Main indications for TEE in our center are planning and follow-up studies for percutaneous and surgical cardiac interventions.
- Sedation with propofol performed by cardiologists for TEE studies is safe in selected patients with advanced heart disease.
- Previous lung disease and ASA grade ≥ III were related to a higher risk of events.

Funding

None.

Authors' contributions

C.H. Li: concept/design, data analysis/interpretation, drafting article, critical revision of article, approval of article, statistics, data collection; V. González-Salvado: data analysis/interpretation, drafting article; E. Bertolí: drafting article, data collection; D. Viladés: drafting article, data analysis/interpretation; M. Descalzo: data analysis/interpretation; F. Carreras: data analysis/interpretation; R. Leta: data analysis/interpretation; J. Cinca: critical revision of article; H. Capellades: data collection, concept/design; L. Cueva: concept/design; and P. Paniagua: drafting article, concept/design.

Conflicts of interest

None.

REFERENCES

1. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1115–1127.
2. Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Transesophageal echocardiography. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:856–863.
3. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:557–576.
4. Khalid O, Srivastava R, Mulhall A, Paladugu A, Stoddard M, Lippmann S. Conscious sedation: for a TEE, is it always required? *Echocardiography*. 2010;27:74–76.
5. Toman H, Erkılınc A, Kocak T, et al. Sedation for transesophageal echocardiography: comparison of propofol, midazolam and midazolam-alfentanil combination. *Med Glas*. 2016;13:18–24.
6. Gross JB, Bailey PL, Caplan RA, et al. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 1996;84:459–471.
7. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2016;71:85–93.
8. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:6–24.
9. Arnal Velasco D, Romero García E, Martínez Palli G, Muñoz Corsini L, Rey Martínez M, Postigo Morales S. Patient safety recommendations for out of operating room procedure sedation. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2016;63:577–587.
10. Aldrete JA. Modifications to the postanesthesia score for use in ambulatory surgery. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses*. 1998;13:148–155.
11. Aeschbacher BC, Portner M, Fluri M, Meier B, Lüscher TF. Midazolam premedication improves tolerance of transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1998;81:1022–1026.
12. Blondheim DS, Levi D, Marmor AT. Mild sedation before transesophageal echo induces significant hemodynamic and respiratory depression. *Echocardiography*. 2004;21:241–245.
13. Ferson D, Thakar D, Swafford J, Sinha A, Sapire K, Arens J. Use of deep intravenous sedation with propofol and the laryngeal mask airway during transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:443–446.

11.4- Anexo 4. Four mitraClips® deployed in a mitral valve.

Autores: Li CH, Arzamendi D, Serra A.

Revista: Revista Española de Cardiología
IF (2014): 3.792 (Q2)

Referencia: Rev Esp Cardiol. 2014;67(5):405. doi:10.1016/j.recesp.2013.09.020

PMID: 24774734.

Imagen en cardiología

Cuatro MitraClips® en una válvula mitral

Four MitraClips® Deployed in a Mitral Valve

Chi-Hion Li*, Dabit Arzamendi y Antonio Serra

Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

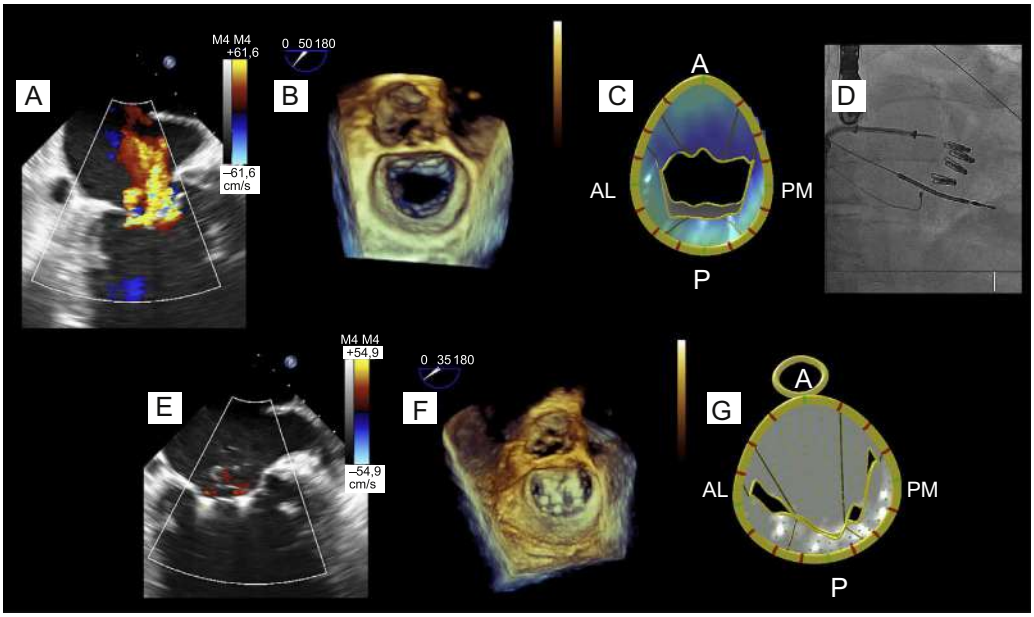


Figura.

Presentamos un caso excepcional de tratamiento con cuatro dispositivos MitraClip® en un paciente varón de 72 años afecto de una miocardiopatía isquémica. Se presentó en 1985 con un infarto anterior no revascularizado. En 2004 sufrió 2 episodios coronarios agudos, y una coronariografía mostró oclusión de la arteria descendente anterior. El estudio isotópico mostró ligera isquemia anterolateral, con necrosis apical e inferior, para lo que se decidió un manejo conservador. Durante el seguimiento presentó remodelado ventricular negativo, reducción importante de la fracción de eyección y una insuficiencia mitral secundaria importante. Tras la terapia de resincronización mejoró su capacidad funcional, aunque transitoriamente, por lo que se le remitió para la valoración de MitraClip®.

Partiendo de una válvula mitral con área de 5 cm^2, gradiente medio basal de 2 mmHg y regurgitación de grado III-IV (figuras A-C), tras el implante de cuatro clips (figura D) quedó sin regurgitación (figura E) y con un gradiente medio final de 4 mmHg sin incremento de las presiones de llenado en la aurícula izquierda (el patrón Doppler de las venas pulmonares pasó de una inversión de la onda sistólica de llenado auricular antes del procedimiento a su normalización). Las figuras B y C muestran la apertura valvular mitral antes del procedimiento en ecocardiografía transesofágica tridimensional (figura B) y en un modelo esquemático (figura C). Tras el implante de los cuatro MitraClips®, observamos la unión de la zona central con la apertura de los 2 orificios laterales característicos de este procedimiento, con representación en la ecocardiografía transesofágica tridimensional (figura F) y en el modelo esquemático (figura G).

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Li ha recibido fondos para la investigación de Abbott Vascular.

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: cli@santpau.cat (C.H. Li).
On-line el 23 de enero de 2014

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

0300-8932/$ – see front matter © 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.09.020

11.5- Anexo 5. Percutaneous Mitral Valve Repair: Outcome Improvement with Operator Experience and a Second-Generation Device.

Autores: Freixa X, Estévez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Millán X, Amat-Santos I, Regueiro A, Nombela-Franco L, Pascual I, Cid B, López-Mínguez JR, Hernández- Antolín RA, Cruz-González I, Andraka L, Goicolea J, Ruíz- Quevedo V, Díez JL, Berenguer A, Baz JA, Pan M, Benito-González T, Briales JHA, **Li CH,** Sanchis L, Serrador A, Jiménez-Quevedo P, Avanzas P, Salido L, Fernández-Vázquez F, Hernández-García JM, Arzamendi D.

Revista: Journal of Clinical Medicine
IF (2021): 4.964 (Q2)

Referencia: J Clin Med. 2021 Feb 12;10(4):734. DOI: 10.3390/jcm10040734.

PMID: 33673247

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Percutaneous Mitral Valve Repair: Outcome Improvement with Operator Experience and a Second-Generation Device

Xavier Freixa [1], Rodrigo Estévez-Loureiro [2], Fernando Carrasco-Chinchilla [3], Xavier Millán [4], Ignacio Amat-Santos [5], Ander Regueiro [1], Luis Nombela-Franco [6], Isaac Pascual [7,*], Belen Cid [8], José Ramón López-Mínguez [9], Rosa Ana Hernández-Antolín [10], Ignacio Cruz-González [11], Leire Andraka [12], Javier Goicolea [13], Valeriano Ruíz-Quevedo [14], Jose Luís Díez [15], Alberto Berenguer [16], José Antonio Baz [17], Manuel Pan [18], Tomas Benito-González [2], Juan H. Alonso Briales [3], Chi Hion Li [4], Laura Sanchis [1], Ana Serrador [5], Pilar Jiménez-Quevedo [6], Pablo Avanzas [7], Luisa Salido [10], Felipe Fernández-Vázquez [2], José Maria Hernández-García [3] and Dabit Arzamendi [4]

1 Hospital Clinic de Barcelona, Institut Clínic Cardiovascular, 08036 Barcelona, Spain; xavierfreixa@hotmail.com (X.F.); anderregueiro@gmail.com (A.R.); lsanchis@clinic.cat (L.S.)
2 Hospital Universitario de León, 24071 León, Spain; roiestevez@hotmail.com (R.E.-L.); tomasbenito@outlook.com (T.B.-G.); ffernandez@secardiologia.es (F.F.-V.)
3 Hospital Universitario Virgen de la Victoria, 29010 Málaga, Spain; fernandocarrascochinchilla@gmail.com (F.C.-C.); juanhalonso62@gmail.com (J.H.A.B.); josemaria2509@gmail.com (J.M.H.-G.)
4 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain; xmillanalvarez@gmail.com (X.M.); ch.pedroli@gmail.com (C.H.L.); dabitarza@gmail.com (D.A.)
5 Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain; ijamat@gmail.com (I.A.-S.); aserradorf@gmail.com (A.S.)
6 Hospital Clínico de San Carlos, 28040 Madrid, Spain; luisnombela@yahoo.com (L.N.-F.); patropjq@gmail.com (P.J.-Q.)
7 Hospital Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; avanzas@gmail.com
8 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, 15706 Santiago de Compostela, Spain; belcid77@hotmail.com
9 Hospital Universitario Infanta Cristina, 06080 Badajoz, Spain; lopez-minguez@hotmail.com
10 Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain; rhernandez_antolin@hotmail.com (R.A.H.-A.); luisasalido@hotmail.com (L.S.)
11 Hospital Clínico Universitario de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; cruzgonzalez.ignacio@gmail.com
12 Hospital Civil de Basurto, 48013 Basurto, Spain; Leire.andrakaikazuriaga@osakidetza.eus
13 Hospital Puerta de Hierro, 28222 Madrid, Spain; j_goicolea@hotmail.com
14 Complejo Hospitalario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; valeriano.ruiz.quevedo@navarra.es
15 Hospital La Fe de Valencia, 46026 Valencia, Spain; diez_jlu@gva.es
16 Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; berenguer_alb@gva.es
17 Complejo Hospitalario Universidad de Vigo, 36310 Vigo, Spain; joseantoniobaz@gmail.com
18 Hospital Reina Sofía de Córdoba, 14004 Córdoba, Spain; manuelpanalvarez@gmail.com
* Correspondence: ipascua@live.com; Tel.: +34-985-18-5000

check for updates

Citation: Freixa, X.; Estévez-Loureiro, R.; Carrasco-Chinchilla, F.; Millán, X.; Amat-Santos, I.; Regueiro, A.; Nombela-Franco, L.; Pascual, I.; Cid, B.; López-Mínguez, J.R.; et al. Percutaneous Mitral Valve Repair: Outcome Improvement with Operator Experience and a Second-Generation Device. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 734. https://doi.org/10.3390/jcm10040734

Academic Editor: Emmanuel Andrès

Received: 21 December 2020
Accepted: 5 February 2021
Published: 12 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Background and aim: Recent randomized data comparing percutaneous mitral valve repair (PMVR) versus optimal medical treatment in patients with functional MR (FMR) seemed to highlight the importance of the learning curve not only for procedural outcomes but also for patient selection. The aim of the study was to compare a contemporary series of patients undergoing PMVR using a second-generation Mitraclip device (Mitraclip NT) with previous cohorts treated with a first-generation system. Methods: This multicenter study collected individual data from 18 centers between 2012 and 2017. The cohort was divided into three groups according to the use of the first-generation Mitraclip during the first (control-1) or second half (control-2) or the Mitraclip NT system. Results: A total of 545 consecutive patients were included in the study. Among all, 182 (33.3%), 183 (33.3%), and 180 (33.3%) patients underwent mitral repair in the control-1, control-2, and NT cohorts, respectively. Procedural success was achieved in 93.3% of patients without differences between groups. Major adverse events did not statistically differ among groups, but there was a higher rate of pericardial effusion in the control-1 group (4.3%, 0.6%, and 2.6%, respectively; $p = 0.025$). The composite endpoint of death, surgery, and admission for congestive heart failure (CHF) at 12

months was lower in the NT group (23.5% in control-1, 22.5% in control-2, and 8.3% in the NT group; $p = 0.032$). Conclusions: The present paper shows that contemporary clinical outcomes of patients undergoing PMVR with the Mitraclip system have improved over time.

Keywords: transcatheter mitral valve repair; mitral regurgitation; MitraClip

1. Introduction

Percutaneous mitral valve repair (PMVR) with the Mitraclip system has been growing over the last years. With more than 200,000 implants worldwide, the therapy seems to be settling down as one of the available tools for mitral regurgitation (MR) treatment in several reference centers. Initial data from the randomized EVEREST II trial [1,2] and other international registries showed consistent and promising results with the use of Mitraclip for functional (FMR) and degenerative MR (DMR) patients [3–7]. However, recent data from the MITRA-FR [8] and COAPT trials [9], two randomized trials comparing Mitraclip versus optimal medical treatment in FMR patients, showed opposite results. Whereas MITRA-FR showed no clinical benefit with the use of Mitraclip, COAPT showed a significant reduction in mortality and congestive heart failure (CHF) admissions. In fact, clinical improvement after PMVR is related to several factors such as the clinical status of the patient before the intervention, the presence of comorbidities, or the MR degree before and after the procedure [10,11]. All these factors, somehow linked to the overall learning curve of the procedure, seemed to differ between these two randomized trials and might explain the differences in clinical outcomes.

PMVR with Mitraclip is a demanding procedure that requires advanced interventional and imaging skills. The device has experienced some technical improvements intended to ease its use, improve MR reduction, and reduce the number of complications [12]. In addition, patient selection seems to be moving to those that can present a higher benefit from MR correction such as those with a non-terminal cardiac condition [13,14]. For all these reasons, overall outcomes after Mitraclip implantation seem to be improving during the last years. The present paper aims to compare a contemporary series of patients undergoing Mitraclip with a second-generation device (NT system) with a previous cohort treated with first-generation Clip (MitraClip1G). The present manuscript tries to explore if the implemented design improvements in the NT system along with the growing experience and patient selection have had a relevant impact on clinical and echocardiographic outcomes.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

This multicenter study collected individual data from the Spanish Mitraclip Registry. Patients who underwent PMVR with Mitraclip between 2012 and 2017 from 18 centers in Spain were included in the registry. For the purpose of our study, the cohort was divided according to the use of the first-generation Mitraclip (control group) or the Mitraclip NT system (NT cohort). In addition, in order to evaluate the specific effects of the learning curve, the control group (first-generation Mitraclip) was divided into two halves on the basis of the date of implantation (control-1 and control-2).

The indication for MitraClip was agreed upon by a multidisciplinary team comprising cardiologists, cardiac imaging experts, cardiac surgeons, and anesthetists. Demographics, baseline and procedural characteristics, left-ventricular ejection fraction LVEF, and clinical/echocardiographic outcomes at follow-up results were prospectively collected in an online dedicated, shared, and prospective database at each participating center. Most of the procedures were performed under general anesthesia and guided by transesophageal echocardiogram (TEE) and fluoroscopy/angiography. Periprocedural complications were noted during the index hospitalization. The study was conducted in accordance with the institutional ethics committee of each participating center, and all patients provided signed

informed consent for the procedure. In order to balance follow-up data among groups, all events were analyzed up to 12 months after the index procedure.

2.2. Post-Procedural Care

Antithrombotic management was based on an individualized protocol. Patients receiving warfarin or direct oral anticoagulants prior to clip placement continued on an identical warfarin regimen after the intervention. In the remainder of patients, single or dual antiplatelet treatment was prescribed according to local consensus; however, in general, acetylsalicylic acid (75–150 mg/day) was prescribed for 3–6 months and clopidogrel (75 mg/day) was prescribed for 4 weeks. Clinical and echocardiographic follow-up was performed at discharge, 3–6 months and 12 months post procedure.

Echocardiographic data at follow-up were reported by participating centers. Mitral regurgitation was graded according to the American Society of Echocardiography guidelines [1].

2.3. Endpoints and Definitions

We compared the study groups using the following endpoints: (1) primary composite endpoint: freedom from death, MR surgery after clip and hospital admission for CHF within the first year after the procedure; (2) procedural success: MR reduction to grade $\leq$2+ (moderate) after clip implantation [1,2]; (3) procedural time: time from anesthesia induction to the end of the procedure; (4) device time: time from the insertion of the delivery system to clip delivery system removal.

2.4. Statistical Analysis

Results are presented as the mean $\pm$ standard deviation for continuous normally distributed variables, as the median (interquartile range) for continuous non-normally distributed data, and as percentages for categorical data. Analysis of normality was performed with the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Categorical data and proportions were compared using a χ^2 test or Fisher's exact test as required. Comparisons of continuous variables were analyzed using an unpaired *t*-test and the Mann–Whitney U-test as appropriate. Survival analysis and survival curves were calculated using the Kaplan–Meier method, and a comparison was obtained with the log-rank test. Multivariable analysis was estimated using the Cox proportional hazards regression model. Considering the variable follow-up among patients, survival curves were constructed at 1 year follow-up as it was a meaningful timeline value, as well as had a sufficient number of patients to perform a valid analysis.

A *p*-value less than 0.05 was considered significant. All data were analyzed with R statistical software, version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Results

A total of 545 consecutive patients with MR who underwent PMVR with Mitraclip were included in the study. Among all, 182 (33.3%), 183 (33.3%), and 180 (33.3%) underwent mitral repair with the first-generation Mitraclip (control-1 and control-2 groups) and Mitraclip NT (NT cohort), respectively. No significant baseline clinical and echocardiographic differences were observed between both groups, but a higher proportion of females, older patients, atrial fibrillation, DMR, and higher Society of Thoracic Surgeons. (STS) score was identified in the NT group (Table 1).

Procedural characteristics are shown in Table 2. Patients in the NT group presented shorter device and procedural times, as well as a lower number of implanted clips. In addition, immediate residual MR after Mitraclip implantation was lower in the NT group. Procedural success was achieved in 93.3% of patients without differences between groups. Post-procedural in-hospital clinical outcomes and major adverse events did not statistically differ among groups, but there was a higher rate of pericardial effusion in the control-

1 group (Table 3). Patients in the NT group presenter shorter hospital admissions as compared to those in the control group.

Table 1. Baseline characteristics.

	Total $N = 545$	**Control-1** $N = 182$	**Control-2** $N = 183$	**NT Cohort** $N = 180$	p
Age	72.7 ± 10.8	70.1 ± 11.5	73.9 ± 9.4	74.2 ± 10.9	<0.001
Gender male (*n* (%))	385 (70.6)	139 (76.4)	131 (71.6)	115 (63.9)	0.031
BMI (kg/m^2) (*n* = 526/171/355)	27.2 ± 4.7	27.4 ± 5.0	26.6 ± 4.4	27.5 ± 4.5	0.154
BSA (*n* = 526/171/355)	1.81 ± 0.19	1.83 ± 0.21	1.80 ± 0.19	1.80 ± 0.18	0.104
Hypertension	373 (68.4)	118 (64.8)	126 (68.9)	129 (71.7)	0.372
Diabetes mellitus	181 (33.2)	55 (30.2)	63 (34.4)	63 (35.0)	0.570
COPD	119 (21.8)	43 (23.6)	38 (20.8)	38 (21.1)	0.771
Atrial fibrillation	300 (55.0)	88 (48.4)	101 (55.2)	111 (61.7)	0.039
Coronary artery disease	280 (51.4)	29 (15.9)	32 (17.5)	99 (55.0)	0.870
Recent myocardial infarction (<90 days)	29 (5.3)	6 (3.3)	10 (5.5)	13 (7.2)	0.249
Coronary artery bypass graft	89 (16.3)	29 (15.9)	32 (17.5)	28 (15.6)	0.870
Previous percutaneous intervention	189 (34.7)	58 (31.9)	65 (35.5)	66 (36.7)	0.605
STS score	4.3 (2.1–7.5)	3.8 (1.5–6.7)	4.2(2.2–7.5)	4.7 (3.0–8.3)	0.020
LVEF, %	39.1 ± 15.8	36.9 ± 15.3	39.6 ± 16.0	38.3 ± 15.7	0.071
sPAP	52 (41–62)	53 (42–65)	54 (44–61)	50 (40–62)	0.413
LVEDV (mL)	76 (51–151)	87 (58–182)	73 (49–141)	83 (55–155)	0.173
Regurgitant orifice area (mm^2)	25.3 ± 26.3	28.9 ± 26.3	25.1 ± 26.7	21.5 ± 25.7	0.248
NYHA functional Class					
- I	3 (0.6)	0	3 (1.7)	0	0.026
- II	50 (9.8)	25 (14.7)	11 (6.3)	14 (8.4)	
- III	356 (69.7)	114 (67.1)	127 (73.0)	115 (68.9)	
- IV	102 (20.0)	31 (18.2)	33 (19.0)	38 (22.8)	

Table 1. *Cont.*

	Total N = 545	Control-1 N = 182	Control-2 N = 183	NT Cohort N = 180	p
MR severity (*n* = 496/162/334)					
- None	0	0	0	0	
- Mild	0	0	0	0	
- Moderate	2 (0.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0.771
- Moderate to severe	97 (19.6)	31 (18.6)	34 (20.4)	32 (19.8)	
- Severe	397 (80.0)	135 (80.8)	133 (79.6)	129 (79.6)	
MR etiology					
- Functional	333 (66.5)	126 (75.0)	118 (69.0)	89 (54.9)	
- Degenerative	97 (19.4)	26 (15.5)	29 (17.0)	42 (25.9)	0.003
- Mixed	71 (14.2)	16 (9.5)	24 (14.0)	31 (18.1)	

BMI, body mass index; BSA, body surface area; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CHF, cardiac heart failure; LVEDV Left end diastolic volume; LVEF, left-ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association; sPAP, systolic pulmonary pressure; STS, Society of Thoracic Surgeons.

3.1. Clinical Follow-Up

After a median follow-up of 12 (6.9–12) and 6 (2.3–9.7) months in the control and NT group, respectively, 87% of the patients were alive (86.0% in control-1, 77.5% in control-2, and 96.7% in the NT group; $p = 0.167$). None of the patients in the NT group underwent mitral surgery at follow-up (1.6% in control-1, 1.6% in control-2, and 0% in the NT group; $p = 0.436$). The reason for mitral valve surgery at follow-up was the presence of a residual severe mitral regurgitation in all cases. Overall, 12.1% of patients required at least one hospital admission for CHF at 12 months. Importantly, patients in the NT group presented a trend toward a lower need for admissions than those in the control group (14.8% in control-1, 16.5% in control-2, and 5% in the NT group; $p = 0.061$). The composite endpoint of death, surgery, and admission for CHF was lower in the NT group (23.5% in control-1, 22.5% in control-2, and 8.3% in the NT group; $p = 0.032$) (Figure 1). When analyzing FMR and DMR patients separately, only those with FMR presented a trend toward significant differences in the composite endpoint among both control groups and the NT cohort.

Table 2. Procedural characteristics.

	Total N = 545	Control-1 N = 182	Control-2 N = 183	NT Cohort N = 180	p
Procedural success	454 (93.6)	155 (85.2)	156 (85.2)	143 (93.7)	0.237
Number of clips (mean ± SD)	1.47 ± 0.71	1.65 ± 0.71	1.54 ± 0.66	1.36 ± 0.61	<0.001
Device time (min)	80 (60–100)	100 (60–150)	80 (60–100)	60 (45–92)	<0.001
Procedural time (min)	131 (106–180)	150 (120–240)	120 (100–173)	120 (100–163)	<0.001
MR pre clip					
- None	0	0	0	0	
- Mild	0	0	0	0	
- Moderate	1 (0.2)	1 (0.6)	0	0	0.221
- Moderate to severe	106 (21.2)	28 (16.4)	40 (23.8)	38 (23.5)	
- Severe	394 (78.6)	142 (83.0)	128 (76.2)	124 (76.5)	
MR post clip					
- None	24 (4.8)	8 (4.7)	6 (3.6)	10 (6.3)	
- Mild	278 (55.7)	78 (45.3)	96 (57.1)	104 (65.4)	
- Moderate	166 (33.3)	73 (42.4)	58 (34.5)	35 (22.0)	0.003
- Moderate to severe	18 (3.6)	5 (2.9)	5 (3.0)	8 (5.0)	
- Severe	13 (2.6)	8 (4.7)	3 (1.8)	2 (1.3)	
- Mitral gradient pre-clip	0.61 ± 1.16	0.57 ± 1.33	0.60 ± 1.16	0.71 ± 1.17	0.349
- Mitral gradient post-clip	2.29 ± 1.82	2.27 ± 1.71	2.19 ± 1.86	2.52 ± 1.74	0.056

MR, mitral regurgitation.

Table 3. In-hospital outcomes.

	Total N = 545	Control-1 N = 182	Control-2 N = 183	NT Cohort N = 180	p
Partial or total clip detachment	8 (1.7)	2 (1.2)	3 (2.0)	3 * (1.9)	0.837
Cordal rupture	7 (1.5)	2 (1.2)	2 (1.3)	3 (1.9)	0.857
Cordal entrapment	5 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)	0.810
Femoral pseudoaneurysm	7 (1.5)	3 (1.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	0.903
Femoral arteriovenous istula	4 (0.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0.819
Transfusion	27 (5.7)	11 (6.7)	10 (6.5)	6 (3.9)	0.501
Vascular surgery	2 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0.999
Pericardial effusion	12 (2.5)	7 (4.3)	1 (0.6)	4 (2.6)	
- Medical treatment	8 (1.7)	4 (2.4)	0	4 (2.6)	0.025
- Pericardiocentesis	3 (0.6)	3 (1.8)	0	0	
- Surgery	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0	
Air embolism	5 (1.1)	0	2 (1.3)	3 (1.9)	0.112
In-hospital death	11 (2.3)	5 (3.0)	5 (3.1)	1 (0.7)	0.199
Length of stay (days)	4 (2–7)	5 (3–7)	4 (2–6)	3 (2–6)	0.016

* Only one total leaflet clip detachment.

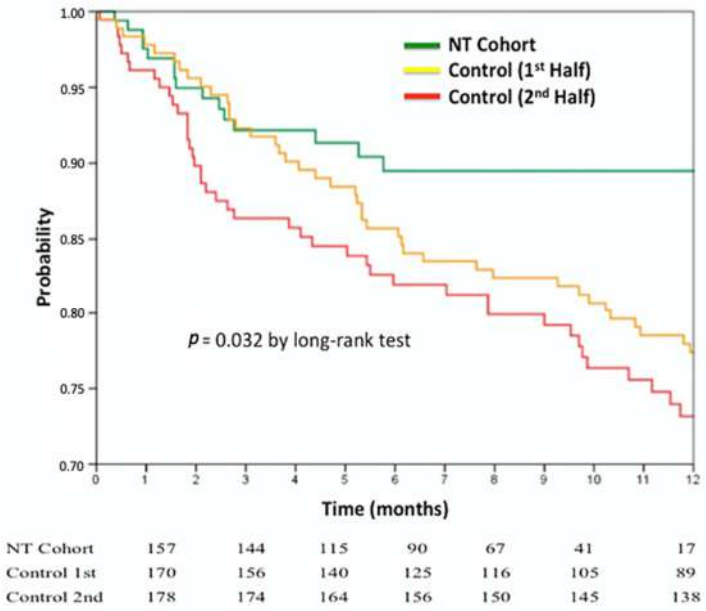


Figure 1. Freedom from death, surgery, and CHF admission.

In a multivariable analysis including the three clip groups, age, gender, MR etiology, atrial fibrillation, and STS score, the only group with higher death, surgery, or hospital admission for CHF at 12 months was the second half of the control group (hazard ratio (HR) 2.036; 95% confidence interval (CI) 1.013–4.091; $p = 0.046$).

From the clinical perspective, there was a relevant clinical improvement before and after the intervention (Figure 2). At 12 months follow-up, 78.5%, 73.4%, and 80.8% of the patients in control-1, control-2, and NT group, respectively, presented functional class 1 or 2 (New York Heart Association, NYHA) without significant differences between groups.

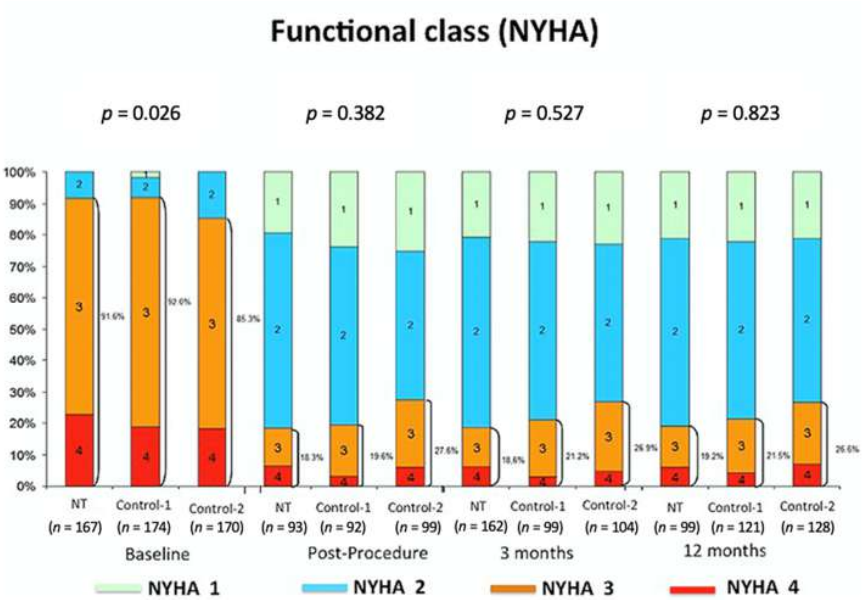


Figure 2. Functional class New York Heart Association (NYHA) at follow-up.

3.2. Echocardiographic Follow-Up

As shown in Figure 3, there was a significant reduction in the degree of MR before and after the implantation of Mitraclip. Nonetheless, despite a constant numerical difference in favor of a lower degree of MR in the NT group, no significant statistical differences at 3 and 12 months were observed. At 12 months, residual MR ≥3+ was present in 21.4% of patients in the NT group, 25.7% of patients in the control-1 group, and 35.5% of patients in the control-1 group.

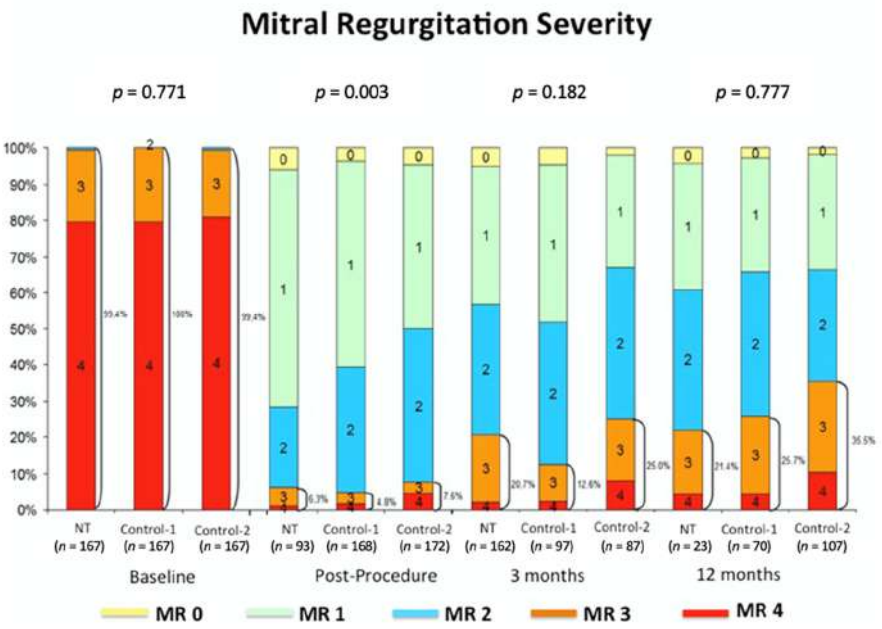


Figure 3. MR severity at follow-up.

4. Discussion

The main findings of the present study were as follows: (1) patients in the NT group presented a lower rate of the composite endpoint of death, surgery, and admission for CHF at 1 year; (2) procedural success was high in all groups without significant differences between them; (3) no differences in procedural MAEs were observed among groups; (4) residual MR after the procedure was lower in the NT cohort although this difference was not seen at 12 months.

Overall results for the main clinical outcomes are in agreement with previous published series and registries [3–7]. In the European Sentinel Registry [6], procedural success was achieved in 95% of cases, whereas in-hospital and 1 year mortality were 2.9% and 15.3%, respectively. At 1 year, 22.8% of patients had at least one admission for CHF and 6% of patients had severe (4+) residual MR. The Italian registry (GRASP) [3] reported a rate of 24.2% for the composite endpoint (death, surgery, and CHF admission) at 12 months with 25% of patients presenting a residual MR $\geq$3+ by this period. In the German registry (TRAMI) [4], procedural success was achieved in 94% and mortality rate was 20.3% at 1 year. The ACCESS European Union (EU) registry showed a mortality rate at 30 days and 12 months of 3.4% and 18.2%, respectively, and 21.1% of patients presented residual MR $\geq$3+ at 12 months. In contrast, our clinical outcomes clearly differed with those published in the MITRA-FR, a randomized trial in FMR patients comparing the first-generation Mitraclip and optimal medical treatment [8]. Surprisingly, the mortality (24.3%) and CHF admissions (54.6%) at 1 year almost doubled the reported rates in several international registries. Along with our results, MITRA-FR results probably reflected the pivotal role of patient selection in FMR patients [15]. In contrast to MITRA-FR, COAPT patients were on maximal medical treatment before the procedure, baseline MR severity was higher, LV enlargement was lower, and both acute and 12 month residual MR after Mitraclip were lower All these factors translated into better mortality (29.1%) and CHF admission (35.7%) rates at 24 months compared to optimal medical treatment alone [9].

The present manuscript tries to explore if the implemented design improvements in the NT system along with the growing experience and patient selection had a relevant impact on clinical and echocardiographic outcomes. Interestingly, a recent published registry of 231 patients (79 with the NT system) showed no differences in clinical and echocardiographic outcomes both in hospital and at 12 months follow-up [12]. In contrast, in our series, the NT cohort presented a lower rate of the composite of death, surgery, and admission for CHF at 1 year as compared to the control group. This difference was mainly driven by a reduction in the need for CHF admissions after the procedure and might translate not only the effects of device design improvement but also the learning curve for both procedural and patient selection aspects [11,15,16]. In fact, as shown in Table 1, the main difference in patient selection was the higher rate of DMR in the NT group. Although there were no differences among groups when analyzing only DMR patients, the higher proportion of DMR patients in the NT group may explain the better clinical outcomes in the whole cohort (DMR + FMR). In addition, immediate results after clip implantation showed a lower degree of residual MR with the NT system (Table 2) that, despite not being present at 12 months, may explain the aforementioned observations. Other factors that might reflect the technical design advantages of the NT system, as well as the learning curve, were the lower number of implanted clips and the shorter procedural and device times (Table 2). The specific impact of the learning curve was explored in the control group as patients were divided into two halves according to the date of procedure. As shown in Figure 1, the "learning curve" effect was not seen among the two halves of the control group as depicted by the lack of differences in the primary endpoint. Certainly, the actual impact of both patient selection and procedural learning curve on the study results is very hard to ascertain in a multicenter registry. In any case, regardless of the individual role of every factor (NT design, learning curve, and patient selection), the present paper provides the clinical and echocardiographic outcomes of a contemporary series (NT cohort) compared to a more classic one (control cohort). According to our results, clinical outcomes

of patients undergoing mitral repair seem to be improving over the years. In the NT group, the rate of the composite endpoint was 8.3% at 1 year, whereas mortality, surgery, or CHF admissions were 3.3%, 0%, and 5% respectively.

There was a higher prevalence of patients with DMR in the NT cohort (25.9% versus 16.2% in controls). Importantly, the differences in the composite endpoint in favor of the NT group were mainly seen in FMR patients. It is known that patients with FMR and advanced CHF have a worse prognosis despite a successful intervention and this might be the reason why patient selection has changed in order to avoid patients with FMR and advanced cardiomyopathies [11]. In fact, the observed high rates of mortality and CHF admissions at 1 year with FMR in the MITRA-FR trial might somehow reflect the initial experience with the therapy in France [8].

This study had inherent limitations due to it being an observational study without an external adjudication event committee. The results were obtained from an online database prospectively collected in each participating center. No specific information on baseline and post-procedural medical treatment was available. However, this was a post hoc non-prespecified analysis and, even with multivariate analysis, some confounding factors could influence the results. In addition, there is a relevant difference in the number of patients at risk during follow-up among the first-generation and NT cohorts that might have had a potential impact on the final results. Lastly, since the number of cases differed between centers and some centers started the program after 2016, the "learning curve" effect among the control and NT groups might be unbalanced. Additionally, the absence of some specific anatomical or clinical variables regarding the potential differences in the selection of patients might have biased the interpretation of results.

5. Conclusions

The present paper shows that clinical outcomes of patients undergoing percutaneous mitral repair with the Mitraclip NT system could be better in comparison with control first-generation cohorts. Further series comparing initial and current experience will be needed to confirm our results.

Author Contributions: Conceptualization, X.F., R.E.-L., I.P., D.A.; methodology, All authors.; software, all authors.; validation, all authors.; formal analysis, all authors; investigation, all authors.; resources, all authors.; data curation, all authors.; writing—original draft preparation, X.F., R.E.-L., I.P., D.A.; writing—review and editing, all authors.; visualization, all authors.; supervision, all authors.; project administration, all authors.; No funding acquisition. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The present study/manuscript did not receive any source of funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and this study was approved by the local Ethical Committee (reference 2020/026).).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to Spanish Mitraclip Registry statement.

Conflicts of Interest: X.F., R.E., I.C., F.C., P.L., I.P., and D.A. are proctors for Abbott Medical.

References

1. Feldman, T.; Kar, S.; Elmariah, S.; Smart, S.C.; Trento, A.; Siegel, R.J.; Apruzzese, P.; Fail, P.; Rinaldi, M.J.; Smalling, R.W.; et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66*, 2844–2854. [CrossRef] [PubMed]
2. Feldman, T.; Foster, E.; Glower, D.D.; Kar, S.; Rinaldi, M.J.; Fail, P.S.; Smalling, R.W.; Siegel, R.; Rose, G.A.; Engeron, E.; et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1395–1406. [CrossRef] [PubMed]
3. Grasso, C.; Capodanno, D.; Scandura, S.; Cannata, S.; Immè, S.; Mangiafico, S.; Pistritto, A.; Ministeri, M.; Barbanti, M.; Caggegi, A.; et al. One- and Twelve-Month Safety and Efficacy Outcomes of Patients Undergoing Edge-to-Edge Percutaneous Mitral Valve Repair (from the GRASP Registry). *Am. J. Cardiol.* **2013**, *111*, 1482–1487. [CrossRef] [PubMed]

4. Baldus, S.; Schillinger, W.; Franzen, O.; Bekeredjian, R.; Sievert, H.; Schofer, J.; Kuck, K.-H.; Konorza, T.; Möllmann, H.; Hehrlein, C.; et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: Initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur. J. Hear. Fail.* **2012**, *14*, 1050–1055. [CrossRef] [PubMed]
5. Maisano, F.; Franzen, O.; Baldus, S.; Schäfer, U.; Hausleiter, J.; Butter, C.; Ussia, G.P.; Sievert, H.; Richardt, G.; Widder, J.D.; et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 1052–1061. [CrossRef] [PubMed]
6. Nickenig, G.; Estevez-Loureiro, R.; Franzen, O.; Tamburino, C.; Vanderheyden, M.; Lüscher, T.F.; Moat, N.; Price, S.; Dall'Ara, G.; Winter, R.; et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: In-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64*, 875–884. [CrossRef] [PubMed]
7. Carrasco-Chinchilla, F.; Arzamendi, D.; Romero, M.; de Carlos, F.G.; Alonso-Briales, J.H.; Li, C.H.; Mesa, M.D.; Arnold, R.; Frutos, A.M.S.; Pan, M.; et al. Initial experience of percutaneous treatment of mitral regurgitation with MitraClip(R) therapy in Spain. *Rev. Esp. Cardiol.* **2014**, *67*, 1007–1012. [CrossRef] [PubMed]
8. Obadia, J.F.; Messika-Zeitoun, D.; Leurent, G.; Iung, B.; Bonnet, G.; Piriou, N.; Lefèvre, T.; Piot, C.; Rouleau, F.; Carrié, D.; et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2297–2306. [CrossRef]
9. Stone, G.W.; Lindenfeld, J.; Abraham, W.T.; Kar, S.; Lim, D.S.; Mishell, J.M.; Whisenant, B.; Grayburn, P.A.; Rinaldi, M.; Kapadia, S.R.; et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2307–2318. [CrossRef] [PubMed]
10. Kalbacher, D.; Schäfer, U.; Bardeleben, R.S.V.; Eggebrecht, H.; Sievert, H.; Nickenig, G.; Butter, C.; May, A.E.; Bekeredjian, R.; Ouarrak, T.; et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int. J. Cardiol.* **2019**, *277*, 35–41. [CrossRef] [PubMed]
11. Grasso, C.; Ince, H. The MitraClip system: Strategies for optimal patient selection and optimised results. *EuroIntervention* **2016**, *12*. [CrossRef] [PubMed]
12. Kebler, M.J.; Whörle, J.; Rpttbauer, W.; Markovic, S. Procedural and Clinical Results of the New Mitraclip NT after Percutaneous Edge to Edge Repair of Mitral Valve Regurgitation. *Int. J. Cardiovac. Res.* **2018**, *7*. [CrossRef]
13. Godino, C.; Scotti, A.; Taramasso, M.; Adamo, M.; Russo, M.; Chiarito, M.; Melillo, F.; Beneduce, A.; Pivato, C.A.; Arrigoni, L.; et al. Two-year cardiac mortality after MitraClip treatment of functional mitral regurgitation in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *269*, 33–39. [CrossRef] [PubMed]
14. Keßler, M.; Seeger, J.; Muche, R.; Wöhrle, J.; Rottbauer, W.; Markovic, S. Predictors of rehospitalization after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by MitraClip implantation. *Eur. J. Heart Fail.* **2019**, *21*, 182–192. [CrossRef] [PubMed]
15. Hamm, K.; Zacher, M.; Hautmann, M.; Gietzen, F.; Halbfaß, P.; Kerber, S.; Diegeler, A.; Schieffer, B.; Barth, S. Influence of experience on procedure steps, safety, and functional results in edge to edge mitral valve repair-a single center study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2016**, *90*, 313–320. [CrossRef] [PubMed]
16. Ledwoch, J.; Franke, J.; Baldus, S.; Schillinger, W.; Bekeredjian, R.; Boekstegers, P.; Hink, U.; Kuck, K.-H.; Ouarrak, T.; Möllmann, H.; et al. Impact of the learning curve on outcome after transcatheter mitral valve repair: Results from the German Mitral Valve Registry. *Clin. Res. Cardiol.* **2014**, *103*, 930–937. [CrossRef] [PubMed]

11.6- Anexo 6. Transcatheter mitral repair according to the cause of mitral regurgitation: real-life data from the Spanish MitraClip registry.

Autores: Pascual I, Arzamendi D, Carrasco-Chinchilla F, Fernández-Vázquez F, Freixa X, Nombela-Franco L, Avanzas P, Serrador Frutos AM, Pan M, Cid Álvarez AB, Hernández-Antolín RA, Andraka Ikazuriaga L, Cruz-González I, Díez Gil JL, Alcasena Juango MS, Berenguer Jofresa A, Alonso-Briales JH, **Li CH**, Benito González T, Regueiro A, Armijo G, León V, Amat-Santos IJ, Romero M, Trillo Nouche R, Fernández-Golfín C, Ruiz Gómez L, Campos- Arjona R, Millán X, Garrote Coloma C, Sanchis L, Jiménez-Quevedo P, Morís C, Hernández-García JM, Serra A, Pérez de Prado A, Estévez-Loureiro R.

Revista: Revista Española de Cardiología
IF (2020): 4.753 (Q2)

Referencia: Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Aug;73(8):643-651. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2019.07.018.
PMID: 31732437.

Rev Esp Cardiol. 2020;73(8):643–651

Artículo original

Reparación mitral transcatéter según la etiología de la insuficiencia mitral: datos de la vida real procedentes del registro español de MitraClip

Isaac Pascual[a,b,c], Dabit Arzamendi[d], Fernando Carrasco-Chinchilla[e], Felipe Fernández-Vázquez[f], Xavier Freixa[g], Luis Nombela-Franco[h], Pablo Avanzas[a,b,c,*], Ana María Serrador Frutos[i], Manuel Pan[j], Ana Belén Cid Álvarez[k], Rosa Ana Hernández-Antolín[l], Leire Andraka Ikazuriaga[m], Ignacio Cruz-González[n], José Luis Díez Gil[o], María Soledad Alcasena Juango[p], Alberto Berenguer Jofresa[q], Juan H. Alonso-Briales[e], Chi Hion Li[d], Tomás Benito González[f], Ander Regueiro[g], Germán Armijo[h], Víctor León[a,b], Ignacio J. Amat-Santos[i], Miguel Romero[j], Ramiro Trillo Nouche[k], Covadonga Fernández-Golfín[l], Lara Ruiz Gómez[m], Rafael Campos-Arjona[e], Xavier Millán[d], Carmen Garrote Coloma[f], Laura Sanchis[g], Pilar Jiménez-Quevedo[h], César Morís[a,b,c], José María Hernández-García[e], Antonio Serra[d], Armando Pérez de Prado[f] y Rodrigo Estévez-Loureiro[r]

[a] *Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España*
[b] *Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias, España*
[c] *Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España*
[d] *Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
[e] *Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España*
[f] *Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de León, León, España*
[g] *Servicio de Cardiología, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*
[h] *Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España*
[i] *Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España*
[j] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
[k] *Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, CIBERCV, Santiago de Compostela, A Coruña, España*
[l] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*
[m] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España*
[n] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España*
[o] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, España*
[p] *Área Clínica del Corazón, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España*
[q] *Servicio de Cardiología, Hospital General de Valencia, Valencia, España*
[r] *Área de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España*

Historia del artículo:
Recibido el 27 de abril de 2019
Aceptado el 19 de julio de 2019
On-line el 20 de septiembre de 2019

Palabras clave:
MitraClip
Reparación de la válvula mitral transcatéter
Insuficiencia mitral grave
Etiología

RESUMEN

Introducción y objetivos: La reparación de la válvula mitral transcatéter (RVMT) con el sistema MitraClip es un tratamiento para los pacientes con insuficiencia mitral (IM) grave de alto riesgo quirúrgico. El objetivo principal fue analizar los resultados del RVMT en pacientes con IM grave, según la etiología.
Métodos: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico con inclusión de pacientes consecutivos. El objetivo primario fue el combinado de mortalidad por todas las causas y reingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca al año. Se compararon las características clínicas y del procedimiento y los eventos para cada grupo de IM. Se realizó un análisis multivariable para determinar las variables asociadas con el objetivo primario.
Resultados: Se incluyó a 558 pacientes; 364 (65,2%) tenían etiología funcional; 111 (19,9%), degenerativa, y 83 (14,9%), mixta. La media de edad fue 72,8 ± 11,1 años y eran varones el 70,3%. Respecto al objetivo primario, hubo 95 (17%) eventos en toda la serie. No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en el número de eventos del objetivo primario: 11 (11,3%) en la IM degenerativa, 71 (21,3%) en la funcional y 13 (18,1%) en la mixta (p = 0,101). Los predictores independientes fueron la clase funcional (p = 0,029), la revascularización quirúrgica previa (p = 0,031), el EuroSCORE II (p = 0,003), la diabetes mellitus (p = 0,037) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (p = 0,015).
Conclusiones: Este trabajo confirma con datos de la práctica clínica la seguridad y la eficacia de la RVMT independientemente de la etiología de la IM y se documentan los principales factores asociados con el pronóstico durante el primer año de seguimiento.
© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Avda. de Roma s/n, 33011 Oviedo, Asturias, España.
Correo electrónico: avanzas@gmail.com (P. Avanzas).

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.014
0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Transcatheter mitral repair according to the cause of mitral regurgitation: real-life data from the Spanish MitraClip registry

Keywords:
MitraClip
Transcatheter mitral valve repair
Severe mitral regurgitation
Etiology

ABSTRACT

Introduction and objectives: Transcatheter mitral valve repair (TMVR) with MitraClip is a therapeutic option for high surgical risk patients with severe mitral regurgitation (MR). The main objective of this study was to analyze differences in outcomes in patients with severe MR according to the cause of MR.
Methods: Observational, multicenter, and prospective study with consecutive patient inclusion. The primary endpoint was the combination of all-cause mortality and new readmissions due to heart failure after 1 year. We compared clinical and procedural characteristics and the event rate for each MR group. We performed a multivariate analysis to identify predictive variables for the primary endpoint.
Results: A total of 558 patients were included: 364 (65.2%) with functional etiology, 111 (19.9%) degenerative and 83 (14.9%) mixed. The mean age was 72.8 ± 11.1 years and 70.3% of the sample were men. There were 95 (17%) events in the overall sample. No significant differences were found in the 3 groups in the number of primary outcome events: 11 (11.3%) in degenerative MR, 71 (21.3%) in functional MR, and 13 (18.1%) in mixed MR ($P = .101$). Independent predictors were functional class ($P = .029$), previous surgical revascularization ($P = .031$), EuroSCORE II ($P = .003$), diabetes mellitus ($P = .037$), and left ventricular ejection fraction ($P = .015$).
Conclusions: This study confirms the safety and efficacy of TMVR with MitraClip irrespective of MR etiology in real-life data and shows the main factors related to prognosis during the first year of follow up.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardiaca
IM: insuficiencia mitral
IMD: insuficiencia mitral degenerativa
IMF: insuficiencia mitral funcional
IMM: insuficiencia mitral mixta
RVMT: reparación de la válvula mitral transcatéter

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral (IM) es una valvulopatía cuya prevalencia va en aumento. La IM grave se asocia con una progresiva dilatación del ventrículo izquierdo aparición de insuficiencia cardiaca (IC). Los pacientes sintomáticos tienen unas tasas de mortalidad anual superiores al 5% sin intervención[1,2]. La actuación sobre la IM varía dependiendo del mecanismo fisiopatológico: en la IM primaria u orgánica está afectado alguno de los componentes del aparato mitral (velos, cuerdas o músculos papilares) y se recomienda una reparación/sustitución valvular cuando haya síntomas, dilatación ventricular, hipertensión pulmonar o fibrilación auricular[3,4]. En la IM secundaria, los componentes del aparato mitral están íntegros pero, debido a una dilatación ventricular o del anillo, se produce falta de coaptación de los velos. Estos pacientes suelen presentar disfunción ventricular, y la mayoría recibe tratamiento médico. Solo se considera el tratamiento quirúrgico cuando precisan revascularización coronaria concomitante[3–5].

La irrupción de las técnicas de reparación de la válvula mitral transcatéter (RVMT) ha ampliado el abanico terapéutico en el tratamiento de la IM grave. El sistema MitraClip (Abbott; Menlo Park, California, Estados Unidos) es una opción terapéutica cada vez más extendida para los pacientes con IM grave de alto riesgo quirúrgico o inoperables[4,5]. El tratamiento de pacientes con IM grave de origen degenerativo con RVMT con MitraClip se ha demostrado seguro y eficaz[6]. Presenta buenos resultados clínicos, con una reducción de la gravedad de la IM algo inferior a largo plazo comparado con la conseguida por el tratamiento quirúrgico, pero con mayor seguridad, y mejora la clase funcional y la calidad de vida[7,8].

Mientras que la evidencia inicial con MitraClip se produjo en el campo de la IM degenerativa, la mayoría de los pacientes tratados en los registros internacionales presentaban IM funcional. En este grupo se observó una mejora de la clase funcional en más del 75% de los casos[9–12]. Esto llevó a comparar la RVMT junto con tratamiento óptimo frente a solo tratamiento óptimo en 2 estudios aleatorizados diferentes. Mientras que en 1 de ellos (COAPT), el grupo de RVMT más tratamiento médico óptimo mostró una reducción significativa de la mortalidad y los reingresos por IC, en el otro no se obtuvieron diferencias significativas (MITRA-FR)[13,14].

El objetivo principal de este estudio es analizar las diferencias en mortalidad por todas las causas y reingresos hospitalarios por IC al año de los pacientes con IM degenerativa, funcional y mixta tratados con RVMT con el sistema MitraClip.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio observacional y multicéntrico. Los datos obtenidos proceden del Registro Español de MitraClip, que está avalado por la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista (SHCI) de la Sociedad Española de Cardiología e incluye de manera prospectiva a pacientes consecutivos tratados con MitraClip desde el 1 de junio de 2012. La inclusión de pacientes tratados con MitraClip en el Registro Español es una posibilidad que se ofrece a todos los miembros de la SHCI que practiquen la técnica. En este estudio se analizan los datos de los pacientes incluidos hasta el 1 de julio de 2018, procedentes de 16 hospitales españoles. La indicación de RVMT con MitraClip se estableció como la mejor opción terapéutica tras la evaluación de cada caso por el equipo multidisciplinario *(Heart Team)* de cada centro.

Para el objetivo del estudio se definieron 3 grupos según la etiología de la IM[3,4]: IM degenerativa (IMD) o primaria, en la que hay una afección directa y estructural de alguno de los componentes del aparato mitral; IM funcional (IMF) o secundaria,

cuando los velos y las cuerdas son estructuralmente normales, pero hay desequilibrio entre las fuerzas de cierre y de sujeción en la válvula, secundario a las alteraciones en la geometría del VI, y por último, IM mixta (IMM), cuyo mecanismo etiológico es principalmente funcional, pero en la que se observa degeneración de los velos que podría tener implicaciones para la reparación percutánea.

Se diseñó una base de datos centralizada específica para la inclusión prospectiva y consecutiva de todas las variables demográficas, ecocardiográficas, de procedimiento y de seguimiento de los pacientes.

Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

Descripción del procedimiento y del dispositivo

El dispositivo MitraClip es un sistema de tratamiento percutáneo para la IM que se basa en la técnica quirúrgica propuesta previamente por Alfieri[6,7]. El sistema consiste en un clip de cromocobalto con 2 brazos y 2 fijadores que se usan para atrapar ambos velos mitrales para crear una válvula de doble orificio. El dispositivo se implanta por vía transeptal y mediante control ecocardiográfico y fluoroscópico se avanza su sistema liberador hasta colocarlo en el punto de máxima insuficiencia. El uso de la ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real es esencial para guiar el procedimiento y además posibilita intentar el tratamiento de válvulas morfológicamente complejas. Una vez que se confirma mediante ecocardiografía transesofágica que ambos velos se han introducido en los brazos del sistema, se puede cerrar el dispositivo y comprobar el resultado de la reducción de la IM mediante ecocardiografía transesofágica. Si el resultado es aceptable, el clip puede ser liberado, y si no lo es, se procede a su reapertura y recolocación para un nuevo intento. El implante se realiza en la sala de hemodinámica con anestesia general para poder obtener una imagen adecuada de la válvula mitral e incluir adecuadamente los velos en el dispositivo[6,7].

Definición de las variables

El éxito del procedimiento se definió como el correcto implante de al menos 1 clip con reducción de la IM hasta grado menor o igual que moderado (2 +). El tiempo del procedimiento se definió como la duración desde la inducción anestésica hasta el final del procedimiento. El tiempo de implante del dispositivo se consideró desde la inserción del sistema de liberación hasta su retirada. La hemorragia relacionada con el procedimiento y su gravedad se definieron según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)[15]. La clase funcional se definió según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA).

La reparación mitral percutánea se definió como urgente cuando se realizó durante un ingreso por IC aguda e inestabilidad clínica, ya fuera por episodios recurrentes de edema agudo de pulmón que precisaran medicación intravenosa o por el desarrollo de *shock* cardiogénico.

La gravedad de la IM, en el diagnóstico como en la evaluación tras el procedimiento y durante el seguimiento, se determinó según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología[4,16].

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio fue el combinado de mortalidad por cualquier causa y reingreso por IC durante el primer año de seguimiento.

Los objetivos secundarios fueron el análisis tras la RVMT de la clase funcional y la gravedad de la IM según la etiología de esta.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absoluta (n) y relativa (%). En las variables cuantitativas, se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov; en caso de ajustarse a la distribución normal, se expresan como media ± desviación estándar, y como mediana [intervalo intercuartílico] en caso contrario. Para responder a los objetivos del estudio, los análisis se realizaron comparando las 3 etiologías de IM (IMD, IMF e IMM). Las diferencias entre estos grupos en las variables cualitativas se calcularon como diferencia de porcentajes con la prueba de la χ^2 de Pearson; en caso de encontrar un 20% o más de celdas con frecuencias esperadas < 5, se realizó la corrección de razón de verosimilitud. La comparación entre los 3 grupos para las variables cuantitativas continuas se analizó mediante ANOVA de un factor, con análisis *post hoc* de comparaciones múltiples de Bonferroni, o con el test de Kruskal-Wallis según la distribución de la variable.

Para estudiar el tiempo al evento mortalidad, así como rehospitalización por IC y al igual que para el combinado de mortalidad o rehospitalización a lo largo de 12 meses de seguimiento, se utilizó el estimador no paramétrico de supervivencia de Kaplan-Meier, con el que se obtuvieron las medianas de supervivencia, el gráfico de las curvas de supervivencia y el *log-rank test* para comparar la supervivencia libre del evento entre los grupos según el tipo de etiología de la IM.

Finalmente, se analizaron los predictores independientes del objetivo primario del estudio mediante la regresión de Cox de riesgos proporcionales, calculando en todos los casos los valores de la *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), ajustando por edad, sexo, tipo de IM y las variables que obtuvieron $p < 0{,}1$ en el análisis univariante, empleando un modelo de pasos sucesivos hacia delante (modelo *stepwise forward*). Se estableció un nivel de seguridad en las pruebas estadísticas del 95% ($p < 0{,}05$).

Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.0 (IBM Corp.; Armonk, New York, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales de la población

Se incluyó a 558 pacientes, de los que 364 (65,2%) tenían IMF; 111 (19,9%), IMD y 83 (14,9%), IMM. Las características basales se muestran en la tabla 1. La media de edad fue 72,8 ± 11,1 años y los varones eran el 70,3%. Los pacientes con IMD tenían más edad, más cirugía cardiaca previa y un riesgo quirúrgico más alto que los pacientes con IMF. Entre los pacientes con IMF y con IMM, hubo mayor proporción de varones, cardiopatía isquémica y revascularización percutánea y quirúrgica previas, y peor fracción de eyección.

Procedimiento

Las características del procedimiento se muestran en la tabla 2. El procedimiento fue exitoso en el 93% de los casos, sin diferencias significativas según la etiología de la IM. Tampoco hubo diferencias significativas en la duración del procedimiento —si bien el grupo de IMF presentó tiempos más largos— ni en el número de clips

Tabla 1
Características basales de la muestra

	Total (n = 558)	IMD (n = 111)	IMF (n = 364)	IMM (n = 83)	p
Edad (años)	72,8 ± 11,1	79,2 ± 8,2	70,2 ± 11,3	75,4 ± 9,5	< 0,001
Sexo					< 0,001
Varones	392 (70,3)	61 (55,0)	278 (76,4)	53 (63,9)	
Mujeres	166 (29,7)	50 (45,0)	86 (23,6)	30 (36,1)	
Peso (kg)	74,2 ± 15,3	71,5 ± 15,7	75,0 ± 15,5	74,2 ± 13,5	0,113
IMC	27,1 ± 4,7	27,2 ± 5,4	27,0 ± 4,4	27,8 ± 4,8	0,381
IMC ≥ 30	134 (24,0)	33 (29,7)	78 (21,4)	23 (27,7)	0,139
Cirugía cardiaca previa	108 (19,4)	22 (19,8)	61 (16,8)	25 (30,1)	0,028
Clase funcional NYHA					0,662
II	64 (11,5)	11 (9,9)	45 (1,4)	8 (9,6)	
III	382 (68,5)	77 (69,4)	251 (69,0)	54 (65,1)	
IV	112 (20,1)	23 (20,7)	68 (18,7)	21 (25,3)	
Anuloplastia mitral	10 (1,8)	2 (1,8)	8 (2,2)	0	0,19
Cirugía aórtica	27 (4,8)	7 (6,3)	13 (3,6)	7 (8,7)	0,128
Cardiopatía isquémica	303 (54,3)	37 (33,3)	211 (58,0)	55 (66,3)	< 0,001
Infarto de miocardio reciente (< 90 días)	33 (5,9)	1 (0,9)	26 (7,1)	6 (7,2)	0,044
Revascularización quirúrgica	97 (17,4)	13 (11,7)	68 (18,7)	16 (19,3)	0,21
TAVI	20 (3,6)	7 (6,3)	8 (2,2)	5 (6,0)	0,064
Revascularización percutánea	208 (37,3)	18 (16,2)	156 (42,9)	34 (41,0)	< 0,001
EuroSCORE II (%)	4,8 (2,7-9,5)	5,3 (3,5-9,0)	4,4 (2,4-8,7)	7,0 (3,3-13,8)	0,001
Puntuación STS	4,0 [1,8-6,9]	4,7 [2,4-7,5]	3,3 [1,5-6,5]	4,7 [3,2-8,1]	0,006
EPOC	124 (22,2)	34 (30,6)	72 (19,7)	18 (21,7)	0,053
Accidente cerebrovascular	47 (8,4)	8 (7,2)	32 (8,8)	7 (8,4)	0,874
Hipertensión pulmonar grave (≥ 60 mmHg)	143 (25,6)	32 (28,8)	85 (23,3)	26 (31,3)	0,216
Diabetes mellitus tipo 2	194 (34,7)	31 (27,9)	132 (36,2)	31 (37,3)	0,241
HTA	399 (71,4)	83 (74,8)	249 (68,2)	67 (80,7)	0,051
Fumador	129 (23,1)	19 (17,1)	90 (24,7)	20 (24,1)	0,249
Dislipemia	311 (55,6)	55 (49,5)	200 (54,8)	56 (67,5)	0,039
Insuficiencia renal (creatinina > 2,5 g/dl)	27 (5,2)	6 (5,7)	15 (4,4)	6 (7,7)	0,488
Fibrilación auricular	323 (57,8)	77 (69,4)	199 (54,5)	47 (56,6)	0,021
FEVI < 30%	142 (25,4)	3 (2,7)	131 (36,0)	8 (9,6)	< 0,001
FEVI (%)	40,0 ± 14,9	57,1 ± 13,0	34,2 ± 11,4	42,4 ± 12,3	< 0,001
Hemodiálisis	15 (2,7)	4 (3,6)	8 (2,2)	3 (3,6)	0,627

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IMD: insuficiencia mitral degenerativa; IMF: insuficiencia mitral funcional; IMM: insuficiencia mitral mixta; NYHA: *New York Heart Association;* STS: *Society of Thoracic Surgeons*; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.
Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar, media (intervalo) o mediana [intervalo intercuartílico].

implantados. En el 5% de los pacientes la indicación de RVMT fue urgente, sin diferencias significativas según el tipo de IM.

En la tabla 3 se muestran las complicaciones derivadas del procedimiento y las acontecidas durante la estancia hospitalaria. En 13 pacientes se observó derrame pericárdico relacionado con el procedimiento, 4 con IMD, 8 con IMF y 1 con IMM. De ellos, 4 pacientes precisaron pericardiocentesis (2 con IMD y 2 con IMF). Solo 1 paciente del grupo de IMF precisó tratamiento quirúrgico para el derrame pericárdico. Hubo hemorragias clínicamente relevantes (tipo BARC 3 a o 3 b) en el 3,1% (9 pacientes). La mortalidad hospitalaria fue del 2,5% (14 pacientes), significativamente superior en los grupos de IMF e IMM que en el de IMD (el 3 y el 3,6% frente a 0; p = 0,041).

Se produjeron 14 muertes hospitalarias: 11 pacientes tenían IMF y 3, IMM. Las causas de muerte hospitalaria en el grupo de IMF fueron: 7 por IC refractaria, 2 por sepsis (una de origen urinario y otra de origen respiratorio), 1 ictus y 1 fallo multiorgánico. En el grupo de IMM, las causas fueron: 2 por IC refractaria y 1 por insuficiencia respiratoria. No hubo muertes hospitalarias en el grupo de IMD.

Objetivo primario

A los 12 meses de seguimiento, el número total de eventos del objetivo primario del estudio fue de 95 (18,9%) en toda la serie: 11 (11,3%) en el grupo de IMD, 71 (21,3%) en el grupo de IMF y 13 (18,1%) en el grupo de IMM, sin diferencias significativas entre los 3 grupos (p = 0,101). La mortalidad por todas las causas en toda la serie a los 12 meses de seguimiento fue del 14% (78 pacientes), distribuida según la etiología de la IM de la siguiente forma: 13 pacientes (11,7%) en el grupo de IMD, 57 (15,7%) en el de IMF y 8 (9,6%) en el de IMM, sin diferencias entre los 3 grupos (p = 0,728). El porcentaje de reingresos por IC en toda la serie a los 12 meses fue del 18% (101 pacientes): 13 (11,7%) en el grupo de IMD, 77 (21,2%) en el de IMF y 11 (13,3%) en el de IMM, diferencia que resultó superior desde el punto de vista estadístico en el grupo de IMF

Tabla 2
Características del procedimiento

	Total (n = 558)	IMD (n = 111)	IMF (n = 364)	IMM (n = 83)	p
Procedimiento exitoso	524 (93,9)	108 (96,4)	337 (92,6)	80 (96,4)	0,201
Número de clips implantados	1,54 ± 0,67	1,64 ± 0,71	1,53 ± 0,68	1,46 ± 0,59	0,175
Duración del procedimiento (min)	135 (107-183)	131 (119-204)	139 (106-185)	120 (102-163)	0,144
Tiempo de implante (min)	80 (60-105)	80 (60-100)	90 (60-120)	60 (50-92)	0,012
Grado de la insuficiencia mitral antes del clip					0,018
III	130 (23,3)	15 (13,5)	91 (25,0)	24 (28,9)	
IV	428 (76,7)	96 (86,5)	273 (75,0)	59 (71,1)	
Grado de la insuficiencia mitral tras el clip					0,120
0	24 (4,5)	5 (4,7)	16 (4,5)	3 (3,8)	
I	300 (55,8)	49 (45,8)	198 (56,1)	53 (67,9)	
II	182 (33,8)	47 (43,9)	116 (32,9)	19 (24,4)	
III	19 (3,5)	5 (4,7)	13 (3,7)	1 (1,3)	
IV	13 (2,4)	1 (0,9)	10 (2,8)	2 (2,6)	
Gradiente mitral antes del clip (mmHg)	1,68 ± 1,25	1,65 ± 1,19	1,65 ± 1,30	1,80 ± 1,14	0,799
Gradiente mitral tras el clip (mmHg)	3,17 ± 1,35	3,39 ± 1,17	3,09 ± 1,41	3,23 ± 1,13	0,182
Indicación urgente	28 (5,0)	5 (4,5)	19 (5,2)	4 (4,8)	0,952

IMD: insuficiencia mitral degenerativa; IMF: insuficiencia mitral funcional; IMM: insuficiencia mitral mixta.
Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 3
Complicaciones del procedimiento y durante la estancia hospitalaria

	Total (n = 558)	IMD (n = 111)	IMF (n = 364)	IMM (n = 83)	p
Desprendimiento del clip (parcial o completo)	10 (1,8)	4 (3,6)*	4 (1,1)	2 (2,4)	0,232
Trombosis de catéter	3 (0,5)	0	2 (0,5)	1 (1,2)	0,426
Rotura de cuerda subvalvular	8 (1,4)	2 (1,8)	5 (1,4)	1 (1,2)	0,932
Atrapamiento del clip en aparato subvalvular	5 (0,9)	1 (0,9)	3 (0,8)	1 (1,2)	0,950
Hematoma en sitio de punción	24 (4,3)	8 (7,2)	15 (4,1)	1 (1,2)	0,100
Seudoaneurisma	9 (1,6)	2 (1,8)	6 (1,6)	1 (1,2)	0,941
Fístula arteriovenosa	4 (0,7)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (2,4)	0,181
Cirugía vascular	2 (0,4)	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0,980
Hemorragia (criterios BARC)					0,142
0	443 (79,4)	84 (75,7)	293 (80,5)	66 (79,5)	
1	99 (17,7)	24 (21,6)	64 (17,6)	11 (13,3)	
2	7 (1,3)	2 (1,8)	3 (0,8)	2 (2,4)	
3a	7 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,5)	4 (4,8)	
3b	2 (0,4)	0	2 (0,5)	0	
Derrame pericárdico	13 (2,3)	4 (3,6)	8 (2,2)	1 (1,2)	0,531
Muerte durante el ingreso hospitalario	14 (2,5)	0	11 (3,0)	3 (3,6)	0,041

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium;* IMD: insuficiencia mitral degenerativa; IMF: insuficiencia mitral funcional; IMM: insuficiencia mitral mixta.
Los valores expresan n (%).
* Solo un desprendimiento de velos completo.

(p = 0,047). Obsérvense las curvas de supervivencia a 12 meses para el evento combinado (figura 1A), la mortalidad por todas las causas (figura 1B) y los reingresos por IC, según la etiología de la IM (figura 1C).

La tabla 4 y la tabla 5 muestran respectivamente los análisis univariante y multivariante del evento combinado a los 12 meses. Las variables predictoras del objetivo primario del estudio fueron la clase funcional (p = 0,029), la revascularización quirúrgica previa (p = 0,031), el EuroSCORE II (p = 0,003), la diabetes mellitus (p = 0,037) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (p = 0,015). Se completó el seguimiento del 79,93% de la muestra.

Objetivos secundarios

En cuanto a la evolución de la clase funcional de la NYHA (figura 2), hubo una clara mejoría a los 3 meses, que se mantenía al año, momento en el cual el 75,1% de los pacientes estaban en NYHA

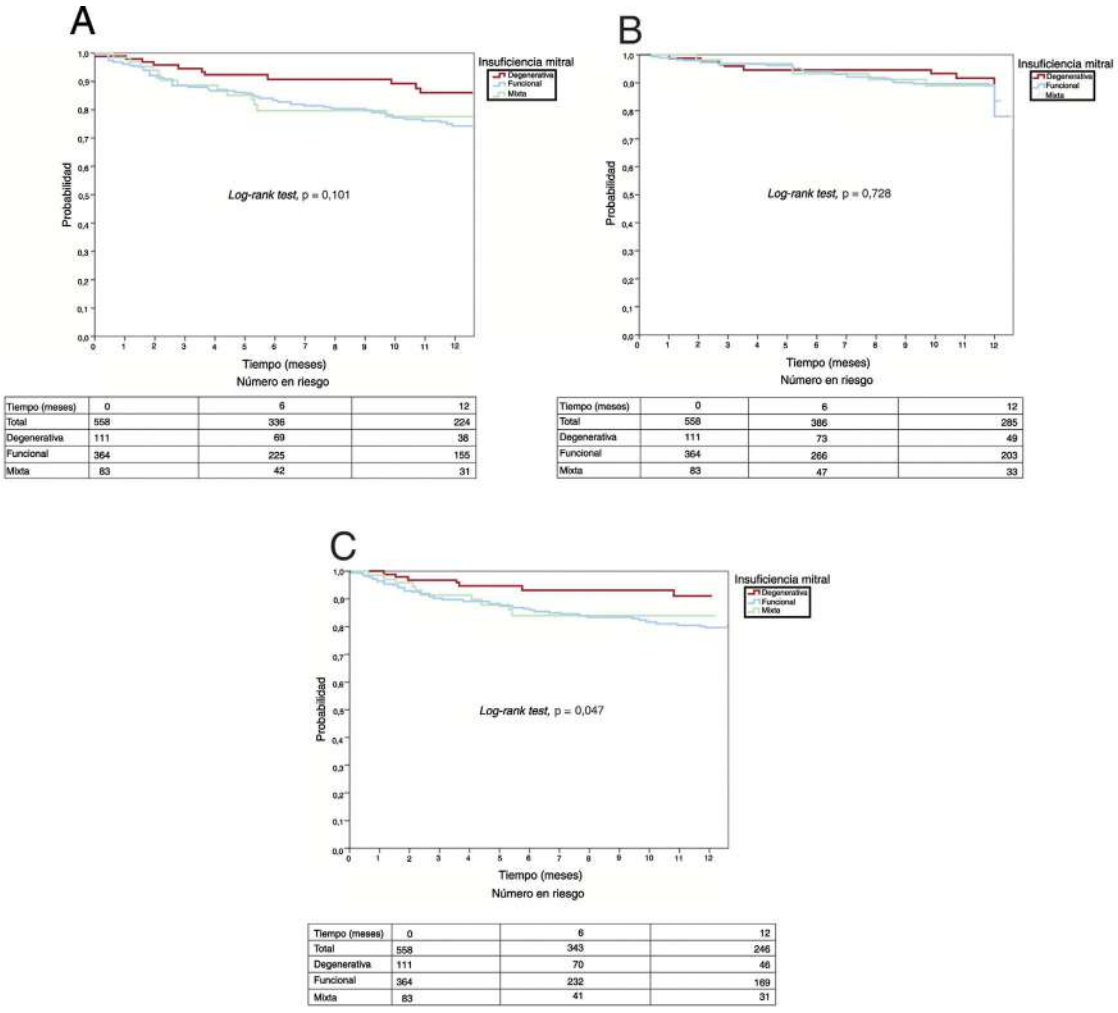


Figura 1. Curvas de supervivencia a 12 meses para el evento combinado (A), mortalidad por todas las causas (B) y reingresos por insuficiencia cardiaca (C), según la etiología de la insuficiencia mitral.

I o II. Esta mejoría está presente en todos los grupos etiológicos de IM. En la figura 3 se expone la evolución del grado de IM. Se muestra una reducción significativa del grado de IM a los 3 meses, que se mantiene a los 12 meses. Al final del seguimiento, el 73,2% de los pacientes presentaban IM de grado $\leq$ II. Esta mejoría está presente en todos los grupos etiológicos de IM.

DISCUSIÓN

Este proyecto colaborativo entre 16 hospitales españoles se ha desarrollado siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología al respecto de la RVMT, mediante un registro auspiciado por dicha entidad y con datos de la vida real de pacientes con IM grave sintomática tratados mediante RVMT con MitraClip.

En nuestra serie se muestra la seguridad y la eficacia de la RVMT con MitraClip en una población con alto riesgo, con una mejoría persistente de la clase funcional y reducción del grado de IM. Respecto al objetivo primario del estudio, se mostró la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes etiologías de IM, si bien es cierto que se detecta una tendencia a un peor pronóstico en la IMF y en la IMM que en la IMD.

En nuestra serie, el porcentaje de pacientes con IMF es mayor que con IMD. Este dato está en consonancia con los datos publicados por otros registros de ámbito europeo (el 71% en el TRAMI[9], el 77% en el ACCES-EU[10], el 76% en el GRASP[11] y el 72% en el Sentinel[12]), en un reflejo del amplio uso en nuestro medio de este tratamiento para la IM grave de etiología funcional (aproximadamente 2 tercios con IMF frente a 1 tercio con IMD). Esto es diferente a lo comunicado en el ámbito norteamericano, donde hasta la fecha, la RVMT se ha empleado predominantemente en la IMD[6–8].

El perfil clínico de los pacientes de nuestra serie es similar al comunicado en series europeas previas. En grupo de IMD tiene más edad, mientras que en el grupo de IMF hubo mayores porcentajes de varones, cardiopatía isquémica y revascularización percutánea y enfermedad pulmonar obstructiva crónica[9–12].

Creemos que es importante resaltar el elevado éxito general del procedimiento (94%), similar entre los diferentes tipos de IM. La tasa de éxito del procedimiento es superior a la publicada en el primer ensayo (EVEREST II[8]), pero comparable con los resultados de otros registros posteriores y más contemporáneos (97%[9], 91%[10], 100%[11] y 95%[12]). Junto con la tan baja tasa de complicaciones mayores relacionadas con el procedimiento, esto refleja la aplicabilidad de la evidencia previa a nuestro entorno[9-12]. La acumulación de mayor experiencia de los equipos en la realización del procedimiento ha tenido un papel clave en la mejora de los resultados.

En nuestra serie no hubo diferencias significativas en el número de clips implantados según las etiologías de la IM. En series previas se ha indicado un mayor número de clips en el tratamiento de la IM degenerativa con volúmenes regurgitantes mayores, aunque

Tabla 4
Análisis univariante del objetivo primario del estudio (mortalidad o rehospitalización a 12 meses)

	HR	IC95%	p
Etiología de la insuficiencia mitral			0,110
IMD	1	—	
IMF	1,977	1,047-3,730	0,036
IMM	1,793	0,803-4,002	0,154
Edad (años)	0,987	0,971-1,003	0,113
Sexo masculino	0,932	0,601-1,444	0,751
IMC	0,992	0,950-1,036	0,721
Implante de dispositivo NT (NT frente a otro)	0,682	0,412-1,130	0,682
Clase funcional NYHA (II frente a III/IV)	1,500	1,056-2,131	0,024
Cirugía cardiaca	1,372	0,853-2,206	1,192
Cardiopatía isquémica	1,057	0,711-1,571	0,784
Infarto de miocardio	0,373	0,092-1,513	0,167
Revascularización quirúrgica	2,285	0,928-5,626	0,072
Revascularización percutánea	1,104	0,730-1,668	0,640
EuroSCORE II	1,030	1,011-1,049	0,002
Puntuación STS	1,019	0,989-1,049	0,212
EPOC	1,395	0,886-2,198	0,151
Accidente cerebrovascular	0,686	0.279-1,688	0,413
Hipertensión pulmonar grave (≥ 60 mmHg)	0,923	0,573-1,487	0,741
Diabetes mellitus tipo 2	1,744	1,171-2,597	0,006
HTA	0,897	0,590-1,363	0,610
Fumador	1,274	0,798-2,033	0,310
Hipercolesterolemia	0,967	0,650-1,439	0,868
Insuficiencia renal previa (creatinina > 2,5 g/dl)	1,111	0,486-2,544	0,803
Creatinina	1,114	0,885-1,403	0,359
Fibrilación auricular	0,885	0,595-1,315	0,545
FEVI	0,975	0,961-0,991	0,002
FEVI < 30%	1,533	1,010-2,326	0,045
Hemodiálisis	1,756	0,645-4,780	0,270
Inotrópicos	1,661	0,985-2,803	0,057
Número de clips	0,764	0,551-1,059	0,107

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio;* HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; IMD: insuficiencia mitral degenerativa; IMF: insuficiencia mitral funcional; IMM: insuficiencia mitral mixta; NYHA: *New York Heart Association;* STS: *Society of Thoracic Surgeons*.

Tabla 5
Análisis multivariante del objetivo primario del estudio (mortalidad o rehospitalización a los 12 meses)

	HR	IC95%	p
Clase funcional NYHA (clase II frente a III/IV)	3,641	1,143-11,601	0,029
Revascularización quirúrgica previa	2,720	1,098-6,742	0,031
EuroSCORE II	1,030	1,010-1,050	0,003
Diabetes mellitus tipo 2	1,560	1,027-2,369	0,037
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	0,981	0,967-0.996	0,015

HR: *hazard ratio;* IC95%: intervalo de confianza del 95%; NYHA: *New York Heart Association.*

también se ha documentado la posibilidad de tratar adecuadamente con un solo clip estados muy evolucionados de IM[16]. La adecuada selección de los pacientes es clave para seleccionar qué número de clips emplear[17,18].

La reducción de la IM tras el implante en nuestra serie fue significativa tanto en la IMD como en la IMF, en consonancia con lo comunicado en los principales ensayos clínicos[7,13,14] y registros internacionales[9–12]. Nuestros datos muestran que a los 12 meses la reducción de la IM se mantiene en un grado ≤ II en el 73,2% de los pacientes. Este porcentaje concuerda con lo comunicado en el primer registro europeo[10] y otros más recientes[11].

La supervivencia libre del evento combinado fue del 77,1% de toda la serie. No hubo diferencias significativas (p = 0,101) entre los diferentes grupos: el 85,8% con IMD, el 74,5% con IMF y el 77,7% con IMM.

La ausencia de diferencias entre los grupos de IMD y de IMF para este objetivo combinado ya la publicaron Nickenig et al.[12] y, del mismo modo que en nuestra serie, había una tendencia a peor pronóstico con la IMF. En nuestro trabajo, la tasa de eventos para el objetivo primario fue superior en el grupo de IMF (21,3%) que en el de IMD (11,3%). Este hecho se debe interpretar en el contexto del tamaño muestral y el seguimiento de este estudio; estudios más amplios y con mayor seguimiento podrían encontrar diferencias significativas.

Esta tendencia podría explicarse por la existencia de un perfil de mayor riesgo en la IMF (más comorbilidades y peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo) que en la IMD. Si bien hay cierta tendencia a un peor pronóstico en el grupo de IMF y mixta respecto a la IMD, esto no redunda en una diferencia significativa para el evento combinado.

Respecto a la mortalidad por todas las causas al año de seguimiento hallada en nuestra serie, es muy similar a la de algunos registros actuales europeos (15,3%[12] y 14,4%[11]) y algo inferior a otros en el mismo medio (19,2%[10] y 20,3%[9]), probablemente por las diferentes características clínicas de los pacientes incluidos.

Nuestros datos van en la misma dirección de los hallazgos de un reciente metanálisis en el que la mortalidad por todas las causas total fue del 16%, sin diferencias entre IMD e IMF (HR = 1,26; IC95%, 0,90-1,77; p = 0,18). Este trabajo también muestra la tendencia del grupo IMF a un peor pronóstico y mayor porcentaje de ingresos por IC[19].

Según la etiología de la IM, en el grupo de IMD de nuestra serie, la mortalidad por todas las causas al año fue del 11,7%, algo superior a la comunicada en el EVEREST II[7], lo cual se explica porque este estudio incluyó a pacientes con bajo riesgo que eran candidatos quirúrgicos.

Respecto a la IMF, en nuestra serie la mortalidad por todas las causas al año fue del 15,7%, que resulta inferior a la publicada recientemente en los 2 principales ensayos clínicos que comparan la RVMT con el tratamiento médico solo. Una de las posibles explicaciones son las características de mayor riesgo de los pacientes incluidos en estos ensayos. En el ensayo COAPT[13] la puntuación de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) media fue del 7,8% en el grupo de MitraClip, y más del 40% de los pacientes de este grupo tenían STS ≥ 8, mientras que en nuestra serie la mediana fue de 3,3 en el grupo de IMF. En este sentido, en el ensayo MITRA-FR[14], la media de EuroSCORE II en el grupo de MitraClip fue de 6,6, mientras que en nuestra serie fue de 4,4 en el grupo de IMF.

En este trabajo se presentan los datos referentes al tratamiento con MitraClip; no obstante, en el mercado hay otros dispositivos de reparación mitral percutánea con menos experiencia acumulada, que actúan en diferentes dianas terapéuticas del aparato valvular mitral, y que incluso pueden complementar el tratamiento con este MitraClip.

Limitaciones

Somos conscientes de que nuestro trabajo tiene algunas limitaciones. El número de pacientes que componen esta serie

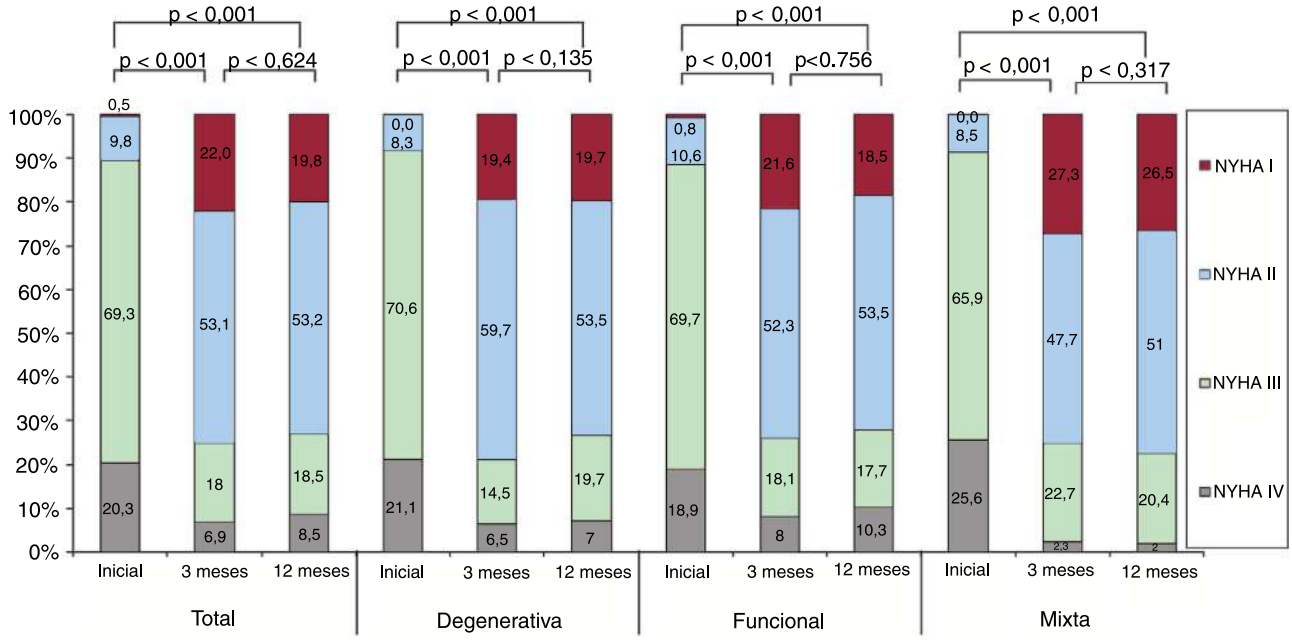


Figura 2. Evolución de la clase funcional de la NYHA en el seguimiento de toda la serie y de los distintos subgrupos según la etiología de la insuficiencia mitral. NYHA: *New York Heart Association*.

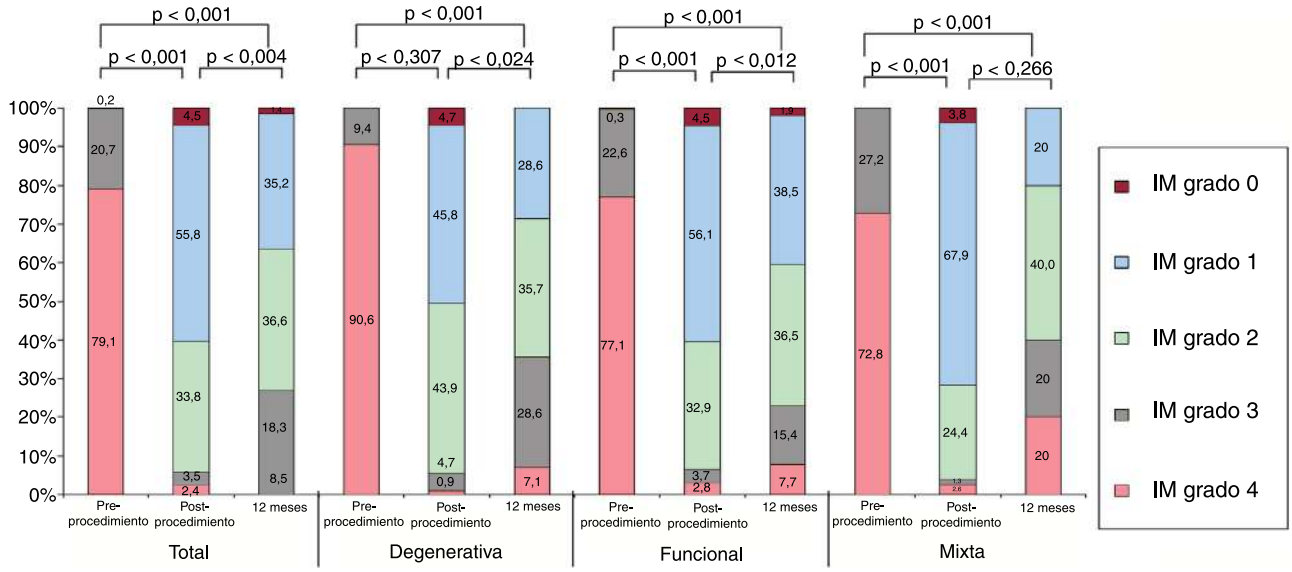


Figura 3. Evolución del grado de IM en el seguimiento de toda la serie y de los distintos subgrupos según la etiología de la IM. IM: insuficiencia mitral.

es pequeño y el seguimiento no es muy largo. Al ser un estudio observacional, no hay evidencia de que tenga potencia suficiente para detectar diferencias significativas en el objetivo primario; asimismo, la diferente distribución de algunas variables entre los 3 grupos podría condicionar la potencial introducción de sesgos en el seguimiento. La clasificación de algunos casos como IM de etiología mixta es un aspecto controvertido y, aunque en un porcentaje de casos bajo, podría suponer la pérdida de casos de los otros 2 subgrupos. Para terminar, la ausencia de un laboratorio de imagen centralizado puede ser una limitación de este trabajo.

CONCLUSIONES

Esta es la mayor serie comunicada de pacientes con IM tratados mediante RVMT en España y supone la exposición del panorama

general del uso de la técnica en nuestro medio. En este trabajo se confirma, con datos de la vida real en España, la seguridad y la eficacia del tratamiento y se documentan los principales factores asociados con el pronóstico durante el primer año de seguimiento de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La RVMT con el dispositivo MitraClip es segura y eficaz tanto en etiología degenerativa como funcional. No se han documentado hasta la fecha diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes tratados con RVMT dependientes de la etiología de la IM.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este artículo contribuye a un mejor conocimiento del escenario de la IM grave y sintomática tratada mediante la RVMT en función de su etiología. En este trabajo se confirman la seguridad y la eficacia del tratamiento en nuestro medio y se documentan los principales factores asociados con el pronóstico durante el primer año de seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368:1005–1011.
2. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;91:538–543.
3. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:303–371.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739–2791.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:252–289.
6. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395–1406.
7. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:172–181.
8. 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;66:2844–2854.
9. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1050–1055.
10. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1052–1061.
11. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, et al. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). *Am J Cardiol.* 2013;111:1482–1487.
12. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:875–884.
13. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307–2318.
14. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297–2306.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–2747.
16. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al. MitraClip therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:569–576.
17. Paranskaya L, D'Ancona G, Bozdag-Turan I, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: perioperative and 1-year follow-up results using standard or multiple clipping strategy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:1224–1231.
18. Buzzatti N, Denti P, Scarfò IS, et al. Mid-term outcomes (up to 5 years) of percutaneous edge-to-edge mitral repair in the real-world according to regurgitation mechanism: A single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018. http://dx.doi.org/10.1002/ccd.28029.
19. Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, et al. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104:306–312.

11.7- Anexo 7. Transcatheter edge-to-edge mitral repair in the presence of mitral annulus calcification.

Autores: Fernández-Peregrina E, Pascual I, Freixa X, Tirado-Conte G, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Benito- González T, Asmarats L, Sanchís L, Jiménez-Quevedo P, Avanzas P, Caneiro-Queija B, Molina-Ramos AI, Fernández-Vázquez F, **Li CH**, Flores-Umanzor E, Sans-Roselló J, Nombela-Franco L, Arzamendi D.

Revista: Eurointervention
IF 2022: 6.2 (Q1)

Referencia: EuroIntervention 2022 Mar 18;17(16):1300-1309. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00205.
PMID: 34483091

EuroIntervention 2022;17:1300-1309 published online August 2021

Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with mitral annulus calcification

Estefanía Fernández-Peregrina[1,2], MD; Isaac Pascual[3], MD; Xavier Freixa[4], MD, PhD; Gabriela Tirado-Conte[5], MD; Rodrigo Estévez-Loureiro[6], MD, PhD; Fernando Carrasco-Chinchilla[7], MD; Tomás Benito-González[8], MD; Lluis Asmarats[1], MD, PhD; Laura Sanchís[4], MD; Pilar Jiménez-Quevedo[5], MD; Pablo Avanzas[3], MD, PhD; Berenice Caneiro-Queija[6], MD; Ana Isabel Molina-Ramos[7], MD; Felipe Fernández-Vázquez[8], MD, PhD; Chi-Hion Li[1], MD; Eduardo Flores-Umanzor[4], MD; Jordi Sans-Roselló[1,2], MD; Luis Nombela-Franco[5], MD, PhD; Dabit Arzamendi[1,2]*, MD, PhD

1. Department of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; 2. Department of Medicine, Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; 3. Heart Area, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; 4. Hospital Clinic de Barcelona, Institut Clinic Cardiovascular, Barcelona, Spain; 5. Cardiovascular Institute, Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain; 6. Interventional Cardiology Unit, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain; 7. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, CIBERCV, Málaga, Spain; 8. Department of Cardiology, University Hospital of León, León, Spain

Copyright EuroIntervention

KEYWORDS

- chronic heart failure
- mitral regurgitation
- mitral valve repair

Abstract

Background: MAC is commonly found in patients affected with MR, and it is associated with high morbidity, mortality and worse cardiac surgical outcomes. Transcatheter edge-to-edge repair could be an alternative treatment, although there is little evidence in this population.

Aims: The aim of this study was to analyse the safety, efficacy and durability of MitraClip implantation in patients affected with mitral regurgitation (MR) and mitral annulus calcification (MAC).

Methods: We analysed the outcomes of 61 suitable patients affected with severe MR and moderate or severe MAC (the "MAC" group) and 791 patients with no or mild MAC (the "NoMAC" group) treated with the MitraClip device.

Results: Procedural success was similar (91.8% vs 95.1%, p=0.268, in MAC and NoMAC, respectively), with a very low rate of complications. At one-year follow-up, 90.6% of MAC and 79.5% of NoMAC patients had MR grade ≤2 (p=0.129), 80% in both groups remained in NYHA Functional Class ≤II, and a significant reduction in cardiac readmissions was observed (65% vs 78% in MAC vs NoMAC, p=0.145). One-year mortality tended to be higher in MAC patients (19.7% vs 11.3%, p=0.050), with no difference in cardiovascular mortality (15.3% vs 9.2%, p=0.129).

Conclusions: MitraClip use in selected patients with moderate or severe MAC is safe, feasible and achieves good clinical and echocardiographic results at one-year follow-up.

**Corresponding author: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Carrer de Sant Quintí 89, 08025 Barcelona, Spain. E-mail: dabitarza@gmail.com*

© Europa Digital & Publishing 2022. All rights reserved.

SUBMITTED ON 01/03/2021 - REVISION RECEIVED ON 1st 24/05/2021 / 2nd 05/07/2021 / 3rd 05/08/2021 - ACCEPTED ON 17/08/2021

DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00205

Abbreviations

EDLVD	end-diastolic left ventricular diameter
EROA	effective regurgitant orifice area
ESLVD	end-systolic left ventricular diameter
LVEF	left ventricular ejection fraction
MAC	mitral annular calcification
MR	mitral regurgitation
NYHA	New York Heart Association
PCI	percutaneous coronary intervention
SPAP	systolic pulmonary artery pressure
TEE	transoesophageal echocardiography
TTE	transthoracic echocardiography

Introduction

Mitral annular calcification (MAC) is a chronic degenerative process of increasing prevalence in developed countries which can be present in up to 24% of patients referred for mitral valve surgery[1-3]. It has been associated with several conditions including age and female sex, and some cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia and smoking habit or chronic kidney disease. However, the mechanisms in which these conditions could lead to the development of MAC are still not clear. Clinically, MAC has been related to the presence of vascular disease, arrhythmia and mitral valve disease[1,2,4-8].

Anatomically, MAC is found most commonly in the posterior annulus, but calcification might extend beyond the annulus[1,9] to the leaflets and subvalvular apparatus. Surgery of the mitral valve in this setting remains a challenge, MAC being a strong predictor of mortality and worse cardiac surgical outcomes in previous surgical reports[1,10-18]. In recent years, surgical techniques have evolved in this field accomplishing better survival rates; however, there remains a non-negligible rate of post-operative complications[16,19]. The high morbidity of patients with MAC together with the surgical complexity have fuelled an urgent need for less invasive strategies for treating these patients.

Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system (Abbott Vascular) has been established as a valid alternative to surgery in high surgical risk patients with severe mitral regurgitation (MR)[20-26]. However, its efficacy in patients affected with MAC remains uncertain, given the paucity of data and the poor outcomes observed with the Alfieri surgical technique in this setting[27-29]. Moreover, these patients have been excluded from randomised clinical trials, based on the assumption that this calcification might extend to the leaflets or might induce high mitral gradients after edge-to-edge repair. Hence, we sought to analyse the safety and efficacy of the MitraClip system in patients who presented moderate or severe MAC and who were otherwise suitable candidates for this treatment, focusing on procedural success, durability and clinical benefit in a "real-world" setting.

Methods

The Spanish MitraClip multicentre registry prospectively included all consecutive patients with symptomatic MR grade ≥3 undergoing transcatheter mitral valve repair from June 2012 in 24 participating institutions. This study evaluated the data from all patients enrolled by seven of these participating institutions. All patients signed informed consent for the procedure and all studies were performed with the approval of the local ethics committee.

In all participant sites, patients were evaluated by a multidisciplinary team, which included a non-interventional cardiologist, an interventional cardiologist, a cardiothoracic surgeon and an anaesthetist. All patients deemed to be at high risk for surgery were considered for percutaneous repair. Anatomically, patients with calcification that extended to the margin of the leaflets, had short (<7 mm) or thick leaflets (>5 mm) or had a preprocedural mean gradient greater than 5 mmHg or a mitral area <4 cm² were declined for percutaneous repair.

BASELINE DEMOGRAPHICS AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS

Baseline demographic parameters included age, gender, weight and height, hypertension, diabetes mellitus, renal impairment and chronic haemodialysis, smoking, atrial fibrillation, previous cerebrovascular disease, ischaemic heart disease, New York Heart Association (NYHA) Functional Class, Society of Thoracic Surgeons (STS) score and heart failure hospitalisation during the previous year. Baseline echocardiographic parameters were based on preprocedural transthoracic echocardiography (TTE) and transoesophageal echocardiography (TEE) following the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations[30,31]. A categorical classification of MAC grade based on preprocedural echocardiography was used considering: 1) mild calcification of the annulus, when calcification was limited to less than one third of the annulus; 2) moderate calcification, when it involved one third to two thirds of the annulus, and 3) severe calcification, when it involved more than two thirds of the annulus or in case of a thickness >4 mm[7,9]. Two groups were defined according to the MAC grade: "NoMAC", when no or mild annulus calcification was present, and "MAC", when moderate or severe mitral annulus calcification was found.

PROCEDURAL SUCCESS AND COMPLEXITY

Technical success was defined as correct implantation of at least one clip and the absence of procedural mortality or emergent cardiovascular intervention related to the implantation of the device or vascular access[32]. Procedural success was defined as MR grade reduction to 2 or less[32]. Procedure duration, number of clips and acute complications were recorded in order to assess the complexity of the repair. Procedure duration was defined as the duration from anaesthetic induction to the end of the procedure. Procedure-related bleeding and its severity were defined according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria[32].

ECHOCARDIOGRAPHIC AND CLINICAL FOLLOW-UP

At follow-up, NYHA Class, MR grade, mean mitral gradient, systolic pulmonary artery pressure (SPAP), left ventricular ejection

Copyright EuroIntervention

fraction (LVEF) and left ventricular dimensions were recorded as well as the need for subsequent mitral valve surgery, heart failure rehospitalisation and mortality.

STATISTICAL ANALYSIS

Frequencies were calculated for categorical variables whereas mean±standard deviation (SD) or median (interquartile range) were calculated for numerical variables according to their distribution. Assessment of normality was performed using the Shapiro-Wilk test. Differences between groups were tested using the chi-square test for categorical variables and the Student's t-test, Kruskal-Wallis or Mann-Whitney U test for continuous variables. A 95% level of significance was applied in the statistical tests ($p<0.05$). The Kaplan-Meier survival estimator was used to determine the time to all-cause mortality, cardiovascular mortality and readmissions for heart failure at one-year follow-up. Data from the survival curves and event-free survival rates along with the log-rank test were used for comparison between groups. Multivariate analysis of the association of MAC grade was performed using Cox proportional hazards modelling. The Stata 13.1 statistical package was used for data analysis (StataCorp).

Results

BASELINE DEMOGRAPHICS AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS

The baseline characteristics of the two groups are shown in **Table 1**. A total of 852 patients were included. Of these, 256 (30%) presented some degree of MAC: 42 (5.5%) were found to have moderate MAC and 19 (2.5%) had severe MAC. Therefore, 61 patients were allocated to the MAC group and 791 to the NoMAC group. MAC patients were older (78.3±8.7 vs 72.8±10.4 years old, p=0.001) and mostly female (44.3% male in the MAC group vs 66% male in the NoMAC group, p=0.001), more frequently had a history of previous non-mitral valvular intervention (24.6% vs 11.3%, p=0.002) and presented worse NYHA Functional Class (95% vs 85% NYHA Class ≥3, p=0.037) and STS score (4 vs 3, p=0.027) at the time of repair. On the other hand, NoMAC patients were more commonly smokers (48.5% vs 29.5%, p=0.004). There were no differences between groups in relation to hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease or haemodialysis, previous stroke, ischaemic heart disease, rate of previous percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) as well as for the EuroSCORE II.

Echocardiographic analysis showed that MAC patients had smaller left ventricular diameters (end-diastolic left ventricular diameter [EDLVD] 53.1±8.9 vs 60.8±10.2 mm, $p<0.001$ and end-systolic left ventricular diameter [ESLVD] 34.9±10.6 vs 44.9±13.4 mm, $p<0.001$) and better LVEF (52.5±12.3 vs 40.4±15%, $p<0.001$). The mechanisms of MR were equally distributed between the groups (primary in 39.3% vs 30.1%, secondary in 41% vs 55%, and mixed in 19.7% vs 15.3% in the MAC and NoMAC groups, respectively). Most of the patients (90.2% of MAC patients and 85.7% of NoMAC patients) presented MR grade 4 at the time of repair, although the MAC group exhibited larger effective regurgitant orifice areas (EROAs) (0.7±0.3 vs 0.5±0.3 cm², p=0.002). MAC was mostly localised in the posterior annulus (77% of the patients) and, as expected, MAC patients had more challenging anatomies as they presented with greater subvalvular apparatus calcification (35.6% vs 4.9%, $p<0.001$), more eccentric jets (54.1% vs 31.3%, $p<0.001$), and higher baseline transvalvular gradients (2.3±1 vs 1.7±0.8 mmHg, $p<0.001$), compared to NoMAC patients.

PROCEDURAL OUTCOMES AND COMPLEXITY

Procedural data are shown in **Table 2**. Procedural success was similar in both groups (technical success: 95.1% vs 98.1%, p=0.144; procedural success: 91.8% vs 95.1%, p=0.268, in the MAC and NoMAC groups, respectively) without differences in procedural duration (144±61 vs 135±66 min, p=0.327, MAC vs NoMAC, respectively). Residual gradient was higher in MAC patients (3.0 vs 3.6 mmHg, p=0.001) being greater than 5 mmHg in 18.5% of them, in comparison to 5% of NoMAC patients, p=0.001 **(Figure 1A)**.

Procedural complications were infrequent and occurred in 4 MAC patients and 70 NoMAC patients, mostly vascular access bleeding (p=0.549). Conversion to surgery during index hospitalisation occurred in 2 patients (3.28%) in the MAC group and 5 patients (0.63%) in the NoMAC group (p=0.027). Seven in-hospital deaths were reported, 1 in the MAC group, the others in the NoMAC group (p=0.513). Three strokes occurred during the index hospitalisation, all in the noMAC group (p=0.504).

ECHOCARDIOGRAPHIC AND CLINICAL FOLLOW-UP

Median follow-up was 455 days (204-916) in the MAC group and 385 days (160-726) in the NoMAC group. At 30 days, most patients had experienced an improvement in MR severity of at least one grade (93% in both groups, p=0.576), as well as an improvement in NYHA Functional Class of at least one grade (82% in both groups, p=0.567), most (~80%) being in NYHA Functional Class ≤II (p=0.692) **(Figure 1B)**.

At one-year follow-up, 90.6% of MAC patients and 79.5% of NoMAC patients had residual MR grade 2 or less (p=0.129) **(Figure 1C)**. A reduction in SPAP was observed in both groups; there were no significant changes in LVEF between baseline and one-year follow-up echocardiogram **(Table 3)**. Mean gradient after clip implantation increased significantly in both groups between discharge and one-year follow-up **(Table 3)**. There was no association at Cox analysis between preprocedural mitral valve area, MR grade or LVEF changes with the increase of mean gradient at follow-up (hazard ratio [HR] 0.8, 95% confidence interval [CI]: 0.2-4.2, p=0.802; HR 1, 95% CI: 0.9-1.1, p=0.787; HR 0.92, 95% CI: 0.6-1.5, p=0.745, respectively). Only 9 patients (1.14%), all in the NoMAC group (p=0.250), required reintervention during follow-up: 1 underwent a heart transplant, 2 had a mitral valve replacement, and 6 had a redo transcatheter mitral valve repair.

Clinically, patients remained in NYHA Functional Class II or less in 80.5% and 78.5% of MAC and NoMAC patients,

Copyright EuroIntervention

Table 1. Baseline demographic and echocardiographic characteristics.

		Overall n=852	No/mild MAC n=791	Moderate/severe MAC n=61	*p*-value
Severe MAC (%)		19 (2.5)	0 (0)	19 (31.1)	N/A
Age, years		73.2±10.4	72.8±10.4	78.3±8.7	**0.001**
Sex, male (%)		549 (64.4)	522 (66)	27 (44.3)	**0.001**
BMI		27.1±4.8	27.1±4.8	27.7±5.3	0.304
Hypertension, n (%)		631 (74.2)	585 (74)	46 (75.4)	0.815
Diabetes mellitus, n (%)		363 (42.6)	339 (42.9)	24 (39.3)	0.593
GFR <60, n (%)		427 (50.3)	390 (49.5)	37 (60.7)	0.093
Smoking, n (%)		400 (47.1)	382 (48.5)	18 (29.5)	**0.004**
Haemodialysis, n (%)		22 (2.6)	20 (2.5)	2 (3.3)	0.722
Atrial fibrillation, n (%)		499 (58.6)	460 (58.2)	39 (63.9)	0.323
Previous stroke, n (%)		84 (9.9)	78 (9.9)	6 (9.8)	0.990
Ischaemic cardiomyopathy, n (%)		442 (51.9)	416 (52.7)	26 (42.6)	0.131
Previous PCI, n (%)		292 (34.4)	278 (35.2)	14 (23)	0.052
Previous CABG, n (%)		127 (15)	117 (14.9)	10 (16.4)	0.751
Previous valvular intervention, n (%)		104 (12.2)	89 (11.3)	15 (24.6)	**0.002**
NYHA Class, n (%)	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	**0.037**
	2	121 (14.3)	118 (15)	3 (5)	
	3	557 (65.9)	509 (64.8)	48 (80)	
	4	167 (19.8	158 (20.1)	9 (15)	
Previous year heart failure admission, n (%)		549 (64.6)	515 (65.2)	34 (56.7)	0.183
STS score		3 (2-6)	3 (2-6)	4 (3-7)	**0.027**
EuroSCORE II		5 (2.9-8.4)	4.9 (2.8-8.4)	5.6 (4-10.6)	0.260
LVEF (%)		41.3±15.2	40.4±15	52.5±12.3	**<0.001**
EDLVD, mm		60.2±10.3	60.8±10.2	53.1±8.9	**<0.001**
ESLVD, mm		43.9±13.5	44.9±13.4	34.9±10.6	**<0.001**
MR grade, n (%)	1-2	0 (0)	0 (0)	0(0)	0.336
	3	118 (14)	112 (14.3)	6 (9.9)	
	4	728 (86.1)	673 (85.7)	55 (90.2)	
MR mechanism, n (%)	Primary	261 (30.7)	237 (30.1)	24 (39.3)	0.108
	Secondary	458 (54)	433 (55)	25 (41)	
	Mixed	130 (15.3)	118 (15)	12 (19.7)	
Subvalvular apparatus calcification, n (%)		58 (7.1)	37 (4.9)	21 (35.6)	**<0.001**
Posterior leaflet restriction, n (%)		394 (46.5)	369 (46.9)	25 (41)	0.373
Eccentric jet, n (%)		266 (33)	233 (31.3)	33 (54.1)	**<0.001**
Multiple jets, n (%)		98 (12.4)	88 (12.1)	10 (16.4)	0.330
EROA, cm^2		0.5±0.2	0.5±0.3	0.7±0.3	**0.002**
Mitral mean gradient, mmHg		1.8±0.9	1.7±0.8	2.3±1	**<0.001**
Mitral valvular area, cm^2		5.3±1.2	5.3±1.3	4.9±0.9	0.088
Systolic pulmonary artery pressure, mmHg		50.7±17.1	50.7±16.8	50.4±20.7	0.903
Anterior leaflet thickness, mm		2.6 ±1.3	2.6±1.3	2.6±1.4	0.972
Posterior leaflet thickness, mm		2.4± 1.3	2.4±1.3	2.4±1.3	0.804
Anterior leaflet length, mm		21.1±6.3	21.2±6.2	19.8±6.9	0.082
Posterior leaflet length, mm		11.7±2.8	11.7±2.8	11.6±3.5	0.679
Coaptation length, mm		2.9±1.7	3±1.7	2.5±1.7	0.060
Coaptation height, mm		8.3±3.7	8.4±3.8	7±3.5	**0.008**

BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass grafting; EDLVD: end-diastolic left ventricular diameter; EROA: effective regurgitant orifice area; ESLVD: end-systolic left ventricular diameter; GFR: glomerular filtration rate; LVEF: left ventricular ejection fraction; MAC: mitral annular calcification; MR: mitral regurgitation; NYHA: New York Heart Association; PCI: percutaneous coronary intervention; STS: Society of Thoracic Surgeons

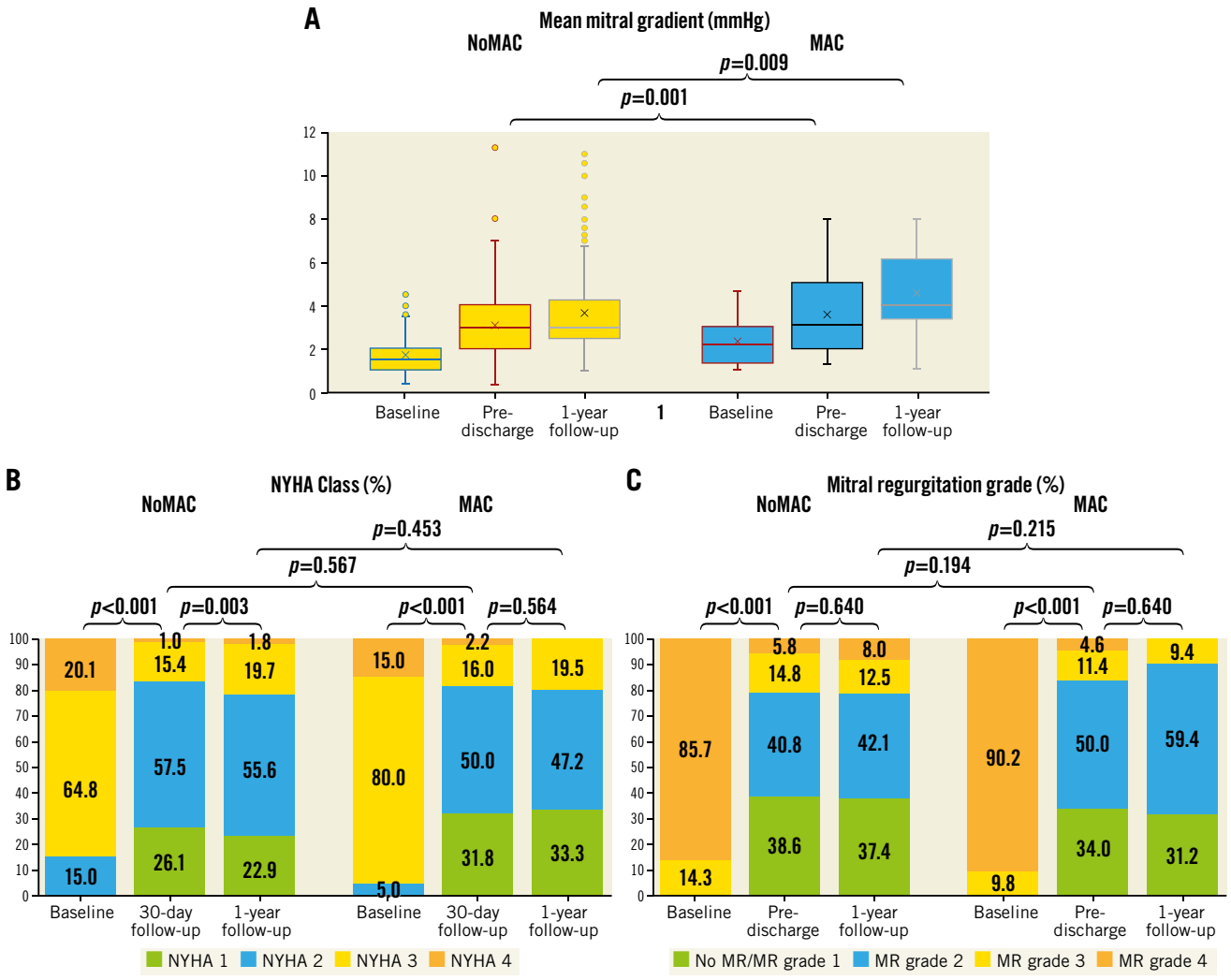


Figure 1. *Haemodynamic and clinical follow-up. A) Changes over time in mean mitral gradient during follow-up according to mitral annulus calcification (MAC) grade. B) Changes over time in New York Heart Association (NYHA) Functional Class during follow-up according to MAC grade. C) Changes over time in mitral regurgitation (MR) grade during follow-up according to MAC grade.*

Copyright

respectively (p=0.453) **(Figure 1B)**. Along with NYHA Class improvement, a global reduction in readmissions for heart failure within the year post MitraClip procedure was observed (21.3% vs 14.4%, p=0.145, for the MAC and NoMAC groups, respectively), translating into a reduction of almost 78% and 65%, respectively (p=0.145), as compared to the year before the procedure.

There were 11 patients in the MAC group for whom two years of follow-up data were available: 72.7% of them maintained an MR grade of 2 or less and an NYHA Class II or less. None of them required any additional mitral intervention during this period.

At one year, all-cause mortality was higher among MAC patients (19.7% vs 11.3%, p=0.050), with no differences in cardiovascular mortality (15.3% vs 9.2%, p=0.129). Of the 101 deaths within the first year of follow-up, 79 were cardiovascular and 22 were non-cardiovascular. Adjusted Cox model regression survival analysis showed that there was a marginal correlation of MAC with one-year all-cause mortality (HR 2, 95% CI: 0.9-4.3, p=0.070) but not with cardiovascular mortality (HR 2, 95% CI: 0.8-5.1, p=0.123) or unplanned cardiovascular readmission (HR 1.5, 95% CI: 0.8-3, p=0.210). Mean gradient of ≥5 mmHg at discharge was also not an independent predictor of all-cause or cardiovascular mortality (HR 2.1, 95% CI: 0.5-8.6, p=0.321, and HR 1.3, 95% CI: 0.5-3.2, p=0.624, respectively) or an independent predictor of unplanned cardiovascular rehospitalisation (HR 0.8, 95% CI: 0.31-2.00, p=0.633) in the MAC cohort.

As shown by Kaplan-Meier curves at one-year follow-up **(Figure 2)**, there was a higher all-cause mortality risk in MAC patients (p=0.030) with no significant differences between groups in cardiovascular mortality (p=0.159) and rehospitalisation due to heart failure (p=0.115).

Discussion

The main findings of this study are the following: 1) Transcatheter edge-to-edge repair with the MitraClip system in selected patients

Table 2. Procedural and in-hospital outcomes.

		Overall n=852	No/mild MAC n=791	Moderate/severe MAC n=61	*p*-value
Procedure duration, min		136±66	135±66	144±61	0.327
Technical success, n (%)		833 (97.9)	775 (98.1)	58 (95.1)	0.114
Procedural success, n (%)		807 (94.8)	751 (95.1)	56 (91.8)	0.268
Number of clips, n (%)	1	497 (56.7)	455 (57.9)	42 (68.9)	0.474
	2	290 (34.2)	275 (35)	15 (24.6)	
	3	57 (6.7)	53 (6.7)	4 (6.6)	
	≥4	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0)	
Partial/complete detachment, n (%)		19 (2.2)	19 (2.4)	0 (0)	0.224
Embolisation, n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	N/A
Chord rupture, n (%)		6 (0.7)	5 (0.6)	1 (1.7)	0.357
Conversion to surgery, n (%)		7 (0.8)	5 (0.6)	2 (3.3)	**0.027**
Major bleeding MVARC scale, n (%)		39 (4.6)	38 (4.8)	1 (1.6)	0.254
Cardiac tamponade, n (%)		7 (0.8)	7 (0.9)	0 (0)	0.461
Residual MR grade, n (%)	0	30 (3.6)	28 (3.6)	2 (3.3)	0.194
	1	446 (52.8)	420 (53.6)	26 (42.6)	
	2	308 (36.5)	281 (35.9)	27 (44.3)	
	3	45 (5.3)	42 (5.4)	3 (4.9)	
	4	15 (1.8)	12 (1.5)	3 (4.9)	
Residual mitral mean gradient, mmHg		3.1±1.6	3±1.3	3.6±1.3	**0.001**
In hospital mortality, n (%)		7 (0.8)	6 (0.8)	1 (1.6)	0.513
Stroke, n (%)		3 (0.4)	3 (0.4)	0	0.504

MAC: mitral annular calcification; MR: mitral regurgitation; MVARC: Mitral Valve Academic Research Consortium

Table 3. Echocardiographic changes over time compared by paired samples.

		Baseline (NoMAC= 791 MAC=61)	Discharge (NoMAC=785 MAC=59)	1-year follow-up (NoMAC=361 MAC=32)	*p*-value	Inter *p*-value
TDLVD, mm	NoMAC	60.8±10.2		58.8±10.5	**<0.001**	0.958
	MAC	53.1±8.9		54±9.1	0.060	
TSLVD, mm	NoMAC	44.9±13.4		44.2±14	0.815	0.765
	MAC	34.9±10.6		37.3±7	0.442	
LVEF, %	NoMAC	40.4±15		40.5±15	0.621	0.551
	MAC	52.5±12.3		52.8±15.9	0.563	
Systolic pulmonary artery pressure, mmHg	NoMAC	50.7±16.8		43.3±14.2	**<0.000**	0.055
	MAC	50.4±20.7		40±15.7	**0.017**	
Mitral mean gradient, mmHg	NoMAC	1.7±0.8	3±1.3		**<0.001**	**0.049**
	MAC	2.3±1	3.6±1.3		**<0.001**	
	NoMAC		3±1.3	3.6±1.7	**<0.001**	0.894
	MAC		3.6±1.3	4.6±2.1	**0.036**	
Residual MR, % ≤2	NoMAC	0	93.1		**<0.001**	0.446
	MAC	0	90.2		**<0.001**	
	NoMAC		93.1	78.7	0.815	0.778
	MAC		90.2	93.8	0.500	

LVEF: left ventricular ejection fraction; MAC: mitral annular calcification, NoMAC: no/mild mitral annular calcification; MR: mitral regurgitation; TDLVD: telediastolic left ventricular diameter; TSLVD: telesystolic left ventricular diameter

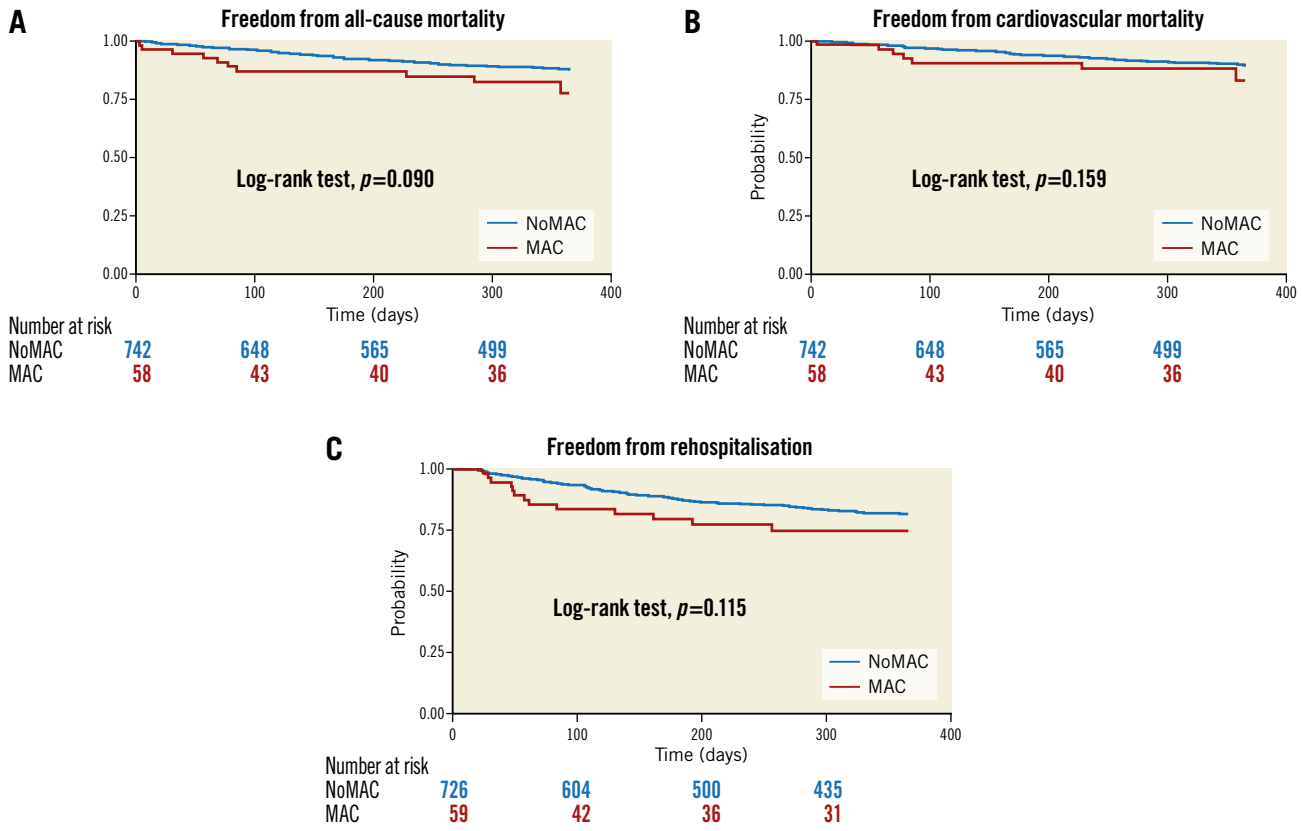
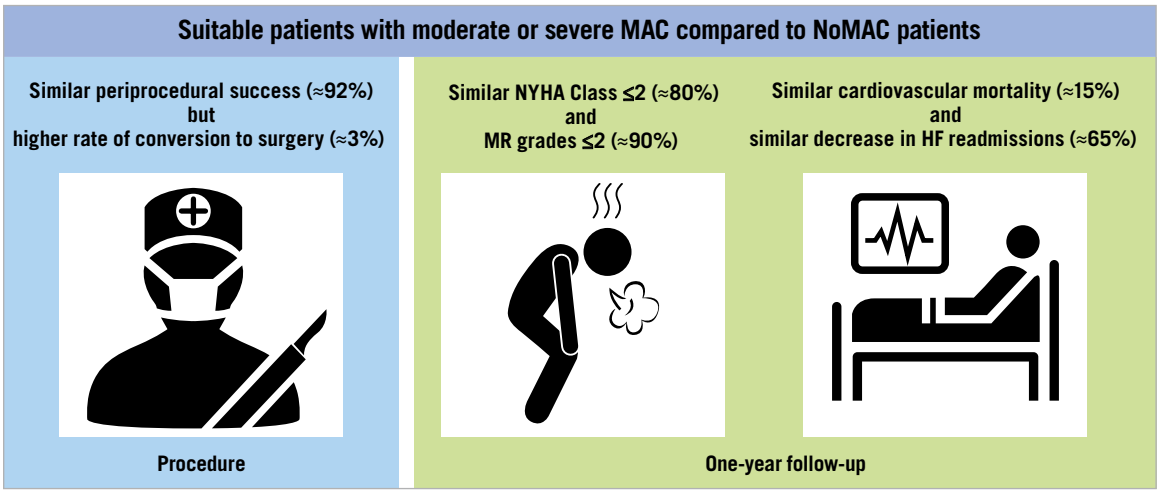


Figure 2. *One-year survival curves for the composite event (A) all-cause mortality, (B) cardiovascular-related mortality, and (C) freedom from heart failure rehospitalisation, according to MAC grade.*

Copyright EuroInt

with moderate or severe MAC is comparable to patients without MAC in terms of feasibility, as demonstrated by the high technical success rate and the low incidence of procedural complications, despite a higher rate of conversion to surgery. 2) At one-year follow-up, the durability of the repair in selected patients with moderate or severe MAC is similar to that in those without MAC. 3) As expected, mean mitral gradients after MitraClip implantation were higher in MAC patients but it this did not imply significantly worse outcomes in terms of mortality or unplanned cardiac readmissions. 4) Patients with moderate or severe MAC also benefitted clinically from this procedure, as they experienced significant and sustained improvement in symptoms and no significant differences in cardiovascular mortality at one year **(Central illustration)**.



Central illustration. *Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with mitral annulus calcification.*

Patients with severe MR and MAC represent a major surgical challenge as MAC implies complex surgery and a higher rate of post-operative complications and, in some series, repair failure[10-18]. Therefore, a need for less invasive and yet efficient alternative therapies arises. The MitraClip system has become an effective alternative to open heart surgery for treating MR in high surgical risk patients[20-26]. However, even though MAC patients are often turned down for mitral valve surgery, they are also typically excluded from randomised clinical trials and from early feasibility studies with transcatheter mitral valve replacement therapies.

To date, only one single-centre study has assessed the safety of mitral valve repair with the MitraClip system in patients with MAC[33]. A total of 28 patients with moderate or severe MAC were assessed, showing high procedural success and similar improvements in MR grade and Functional Class, as compared to patients with no or mild MAC.

To date, the present study constitutes the largest multicentre experience conducted with the MitraClip device in patients with significant concomitant MAC and MR. In our study, from a cohort of 852 patients, 61 patients were found to have moderate or severe MAC on the preprocedural echocardiogram, 19 (31%) of whom had severe MAC. From a clinical standpoint, MAC patients were older and had a more advanced Functional Class. They also exhibited higher preprocedural transvalvular gradients along with larger EROAs despite there being no differences in mitral valve area, potentially implying a greater MR in this group. However, this could also reflect a different haemodynamic situation, as these patients have smaller ventricles with higher LVEFs. Of note, percutaneous repair was feasible in the vast majority of patients, with 98% technical success and 95% procedural success, in line with previous studies with the MitraClip device[20-26]. Only 5 patients with moderate or severe MAC had an unsuccessful procedure: 2 of them experienced a posterior leaflet tear and massive MR that led to emergent cardiac surgery, and for the remaining 3 patients, a reduction in MR grade ≤2+ could not be achieved. Both patients who experienced a posterior leaflet tear presented moderate MAC with no extension to the subvalvular apparatus, neither of them had a short or restrictive posterior leaflet, or calcified or thin leaflets. As for the 3 patients in whom an MR grade ≤2 could not be achieved, 2 of them presented severe MAC and subvalvular apparatus calcification and a preprocedural mitral gradient of 3 mmHg and only a final MR grade 3 could be obtained with a final post-procedural gradient of 6 and 4 mmHg, respectively. The third patient had moderate MAC with no extension to the subvalvular apparatus but had multiple jets. In that patient, finally no clip was implanted, as a satisfactory reduction of MR grade could not be achieved. Larger studies are needed to determine predictors of success in this population. However, the overall the results obtained in this study are encouraging considering that patients with MAC exhibited more complex anatomies (increased subvalvular apparatus calcification and more eccentric jets) and higher MR grades.

As expected, immediate post-procedural gradients were significantly higher in MAC patients: ≥5 mmHg in 18.5% of them but <8 mmHg in all cases. Nonetheless, even although a residual gradient ≥5 mmHg has been previously described as a potential predictor of worse clinical outcomes, in our cohort it was not independently associated with an increase in all-cause or cardiovascular mortality or unplanned cardiac readmissions at follow-up, in line with the results obtained in the COAPT trial[34,35] (see also R. Halaby, Lack of association of mitral valve gradient after MitraClip with outcomes in functional mitral regurgitation: results from the COAPT trial. Presented at ACC.20 World Congress of Cardiology Virtual, March 29, 2020). The mean gradient after clip implantation also increased significantly in both groups between discharge and one-year follow-up **(Table 3)**. There are some possible explanations for this, e.g., improvement in LVEF or decrease in mitral valve area, but none of them could be proven in our cohort as we found no association at Cox analysis between the former variables and mean gradient at follow-up.

Importantly, in the MAC group, there were no cases of clip detachment, embolisation or stroke, and only one in-hospital death. However, there was a higher conversion to cardiac surgery (3.28%) during index hospitalisation than in the NoMAC group due, in the two patients that experienced this complication, to posterior leaflet tear that led to massive MR. Nonetheless, overall these results are remarkable considering the relatively higher periprocedural mortality rates observed in the early experience with transcatheter mitral valve replacement (up to 14% vs 1.6% in the MAC group of the present study), which may be considered as another interesting alternative in the presence of moderate or severe MAC and risk of left ventricular outflow tract obstruction[36-39].

Repair durability in this setting might have been considered an important concern. This is based on the absence of long-term durability data for transcatheter mitral valve repair in such patients and also on the basis of an unfavourable surgical predicate with the Alfieri technique in this setting, which resulted in higher gradients, reduced durability and increased need for reoperation[27]. Nonetheless, in our study, transcatheter mitral repair with the MitraClip device in MAC patients resulted in sustained clinical and echocardiographic improvements at one-year follow-up, with 80% of patients remaining at NYHA Functional Class I-II and with a residual MR ≤2 in 91% of MAC patients. Importantly, no reintervention was required in those patients within the first year after the MitraClip procedure (0% in the MAC group, 1.1% in the NoMAC group).

Overall, these findings translated into a substantial reduction in the number of heart failure-related rehospitalisations following the procedure, as compared to the number of admissions of these patients the year before the MitraClip procedure was performed, similar to the benefit observed in patients without MAC. This clinical and echocardiographic benefit was also maintained in the 11 MAC patients for whom two years of follow-up data were available: an NYHA Class I or II was still observed in 72.7% of them along with an MR grade of 2 or less in 72.7%, without

Copyright EuroIntervention

any additional mitral intervention during this period. These results reinforce the potential use of transcatheter edge-to-edge repair to treat symptomatic patients with high grade MR at increased surgical risk and severely calcified mitral valve annulus, in the absence of significant mitral stenosis or leaflet calcification.

There was a marginal correlation of all-cause mortality with MAC patients, even though MAC was not found to be an independent predictor for all-cause or cardiovascular mortality at one year. It is noteworthy that MAC patients are often elderly, with increased morbidity, mortality and cardiovascular disease, often making them ineligible for open heart surgery due to pre-existing comorbidities or technical reasons (high calcium burden). Hence, this association is probably due to a higher comorbidity burden in these patients, rather than the procedure itself, which carried a low rate (<2%) of in-hospital mortality.

Overall, use of the MitraClip device in patients with significant annular calcification resulted in significant clinical improvement with durable reduction of MR at one year. Our results highlight the safety and efficacy as well as the one-year durability of transcatheter edge-to-edge repair in patients with MAC. This constitutes a reasonable alternative to surgery in this subgroup of patients and may probably be considered the first choice therapy in patients ineligible for surgery and with favourable anatomy for percutaneous edge-to-edge repair.

Limitations

Our study had several limitations. First, it was a retrospective observational multicentre study which has limitations inherent to its nature. In addition, the grading of MAC was qualitative and based on echocardiography, with no centralised core laboratory adjudication of echocardiographic data or clinical events. Second, medical treatment before and after the procedure was not systematically recorded and may have influenced post-operative outcomes. Finally, the study population was limited to one specific type of transcatheter edge-to-edge repair device (MitraClip); therefore, the results may not be generalisable to other edge-to-edge therapies. Of note, the study was conducted in a highly selected MAC population and the procedures were performed in highly experienced centres. Thus, further research is required before generalising these results.

Conclusions

Percutaneous repair with the MitraClip system in patients with significant MAC and high surgical risk is safe and feasible, with sustained improvement in NYHA Functional Class and MR reduction at one year in the vast majority of patients (~80%). These results suggest that percutaneous edge-to-edge repair may be considered as a valid alternative to surgery in selected patients with severe MR and MAC, in the absence of significant mitral stenosis or leaflet calcification. Further evaluation in larger-scale trials is required to determine predictors of procedural success and long-term outcomes in MAC patients treated with the MitraClip system.

Impact on daily practice

MAC is a condition commonly found in patients affected with severe MR that is associated with a high morbidity and mortality and worse surgical outcomes. Therefore, the need for a less invasive and yet efficient alternative to surgery arises in this setting. In this study, transcatheter edge-to-edge repair with the MitraClip system in selected patients with moderate or severe MAC was found to be a safe and feasible alternative that achieved a significant reduction of MR grade and a substantial clinical improvement at one-year follow-up. Thus, MitraClip implantation emerges as a valid therapeutic option in this population, even though larger studies are needed in order to determine predictors of good clinical outcomes.

Conflict of interest statement

R.D. Estevez-Loureiro, L. Nombela-Franco, L. Sanchis, C-H. Li and D. Arzamendi have served as proctors for Abbott Vascular. X. Freixa, R. Estévez-Loureiro, and L. Nombela-Franco are consultants for Abbott Vascular and have received personal fees from Abbott. C-H. Li has received personal fees from Abbott. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Copyright EuroIntervention

References

1. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1934-41.

2. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JAC, Hamirani Y, Eng J, Fuster V, Kronmal RA, Halperin JL, O`Brien KD. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2013;166:904-12.

3. Fusini L, Ali SG, Tamborini G, Muratori M, Gripari P, Maffessanti F, Celeste F, Guglielmo M, Cefalú C, Alamanni F, Zanobini M, Pepi M. Prevalence of calcification of the mitral valve annulus in patients undergoing surgical repair of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2014;113:1867-73.

4. Faggiano P, Dasseni N, Gaibazzi N, Rossi A, Henei M, Pressman G. Cardiac calcification as a marker of subclinical atherosclerosis and predictor of cardiovascular events: a review of the evidence. *Eur J Prev Card.* 2019;26:1191-204.

5. Cavalcanti LRP, Pompeu MPBO, Perazoo AM, Escorel Neto AC, Gomes RAF, Weymann A, Zhigalov K, Ruhparwar A, Lima RC. Mitral Annular Calcification: Association with Atherosclerosis and Clinical Implications. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:9.

6. Carino D, Agostinelli A, El Qarra S, Gripshi F, Nicolini F. Mitral annulus calcification: current management and future challenges. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2019;27:565-72.

7. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, Boden-Albala B, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:617-23.

8. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Benjamin EJ, Framingham Heart Study. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:1492-6.

9. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, Seetha Rammohan HR, Fumo P, Pressman GS. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:1135-42.

10. Omnran AS, Woo A, David TE, Feindel C, Rakowski H, Siu S. Intraoperative transeophageal echocardiography accurately predicts mitral valve anatomy and suitability for repair. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:950-7.

11. Saran N, Greason KL, Schaff HV, Cicek SM, Daly RC, Maltais S, Stulak JM, Pochettino A, King KS, Dearani JA, Said SM. Does Mitral Valve Calcium in Patients Undergoing Mitral Valve Replacement Portend Worse Survival? *Ann Thorac Surg.* 2019;107:444-52.

12. Tomsic A, Hiemstra Y, van Brakel T, Versteegh MIM, Marsan NA, Klautz RJM, Palmen M. Outcomes of Valve Repair for Degenerative Disease in Patients With Mitral Annular Calcification. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:1195-201.

13. Feindel C, Tufail Z, David TE Ivanov J, Armstrong S. Mitral valve surgery in patients with extensive calcification of the mitral annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:177-82.

14. Okada Y. Surgical management of mitral annular calcification. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61:619-25.

15. Cammack PL, Edie RN, Edmunds LH Jr. Bar calcification of the mitral anulus. A risk factor in mitral valve operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:399-404.

16. Salhiyyah K, Kattach H, Ashoub A, Patrick D, Miskolczi S, Tsang G, Ohri SK, Barlow CW, Velissaris T, Livesey S. Mitral Valve replacement in severely calcified mitral valve annulus: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52:440-4.

17. Ben-Avi R, Orlov B, Sternik L, Kogan A, Kuperstien R, Shalabi A, Ram E, Lipey A, Raanani E. Short- and long-term results after prosthetic mitral valve implantation in patients with severe mitral annulus calcification. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2017;24:876-81.

18. David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Reconstruction of the mitral anulus. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1323-32.

19. Uchimuro T, Fukui T, Shimizu A, Takanashi S. Mitral Valve Surgery in Patients With Severe Mitral Annular Calcification. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:889-95.

20. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richjardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip Therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1052-61.

21. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395-406.

22. Kar S, Feldman T, Qasim A, Trento A, Kapadia S, Pedersen W, Lim DS, Kipperman R, Smalling RW, Bajwa T, Hermann HC, Hermiller JB, Lasala JM, Reisman M, Glower D, Mauri L, Whitlow P, EVEREST II Investigators. Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart.* 2019;105:1622-8.

23. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rionaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307-18.

24. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefebre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297-306.

25. Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, Magnuson EA, Baron SJ, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Abraham WT, Lindenfeld JA, Mack MJ, Stone GW, Cohen DJ; COAPT Investigators. Health Status after Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation; COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2123-32.

26. Ben-Shoshan J, Overtchook P, Buithieu J, Mousavi N, Martucci G, Spaziano M, de Varennes B, Lachapelle KL, Brophy J, Modine T, Baumbach A, Maisano F, Prendergast B, Tamburino C, Windecker S, Piazza N. Predictors of Outcomes Following Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1733-48.

27. Maisano F, Caldarola A, Blasio A, De Bonis M, La Canna G, Alfieri O. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1987-97.

28. De Bonis M, Lapenna E, Maisano F, Barili F, La Canna G, Buzzatti N, Pappalardo F, Calabrese M, Nisi T, Alfieri O. Long-term results (≤18 years) of the edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty in degenerative mitral regurgitation: implications for the percutaneous approach. *Circulation.* 2014;130:S19-24.

29. De Bonis M, Lapenna E, Pozzoli A, Giacomini A, Alfieri O. Edge-to-edge surgical mitral valve repair in the era of MitraClip: what if the annuloplasty ring is missed? *Curr Opin Cardiol.* 2015;30:155-60.

30. Lancelloti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Zamorano JL; European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307-32.

31. Galdersisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G; 2016-2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1301-10.

32. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J.* 2015;36:1878-91.

33. Cheng R, Tat E, Siegel R, Arsanjani R, Hussaini A, Makar M, Mizutani Y, Trento A, Kar S. Mitral annular calcification is not associated with decreased procedural success, durability of repair, or left ventricular remodeling in percutaneous edge-to-edge repair of mitral regurgitation. *EuroIntervention.* 2016;12:1176-84.

34. Patzelt T, Rudolph V, Eitel I, Saad M, Bamberg F, Schlensak C, Gawaz M, Boekstegers P, Schreieck J, Seizer P, Langer HF. Elevated mitral valve pressure gradient is predictive of long-term outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with degenerative mitral regurgitation (MR) but not in functional MR. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011366.

35. Neuss M, Schau T, Isotani A, Pilz M, Schöpp M, Butter C. Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After Mitraclip Implantation Deteriorates Long-Term Outcomes in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failures. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:931-9.

36. Sorajja P, Gössl M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, Burke RF, Schäfer U, Lisko JC, Riley RD, Guyton R, Dumonteil N, Berthoumieu P, Tchetche D, Blanke P, Cavalcante JL, Sun B. Novel Transcatheter Mitral Valve Prosthesis for Patients With Severe Mitral Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1431-40.

37. Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J, Dagenais F, Paradis JM, Bernier M, O'Connor K, Beaudoin J, Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J. Early Experience With Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013332.

38. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, George I, Chakravarty T, Mathur M, Holzhey D, Pershad A, Fang HK, O'Hair D, Jones N, Mahadevan VS, Dumonteil N, Rodés-Cabau J, Piazza N, Ferrari E, Ciaburri D, Nejjari M, DeLago A, Sorajja P, Zahr F, Rajagopal V, Whisenant B, Shah PB, Sinning JM, Witkowski A, Eltchaninoff H, Dvir D, Martin B, Attizzani GF, Gaia D, Nunes NSV, Fassa AA, Kerendi F, Pavlides G, Iyer V, Kaddissi G, Witzke C, Wudel J, Mishkel G, Raybuck B, Wang C, Waksman R, Palacios I, Cribier A, Webb J, Bapat V, Reisman M, Makkar R, Leon M, Rihal C, Vahanian A, O'Neill W, Feldman T. 1-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Mitral Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1841-53.

39. Muller DWM, Farivar RS, Jansz P, Bae R, Walters D, Clarke A, Grayburn PA, Stoler RC, Dahle G, Rein KA, Shaw M, Scalia GM, Guerrero M, Pearson P, Kapadia S, Gillinov M, Pichard A, Corso P, Popma J, Chuang M, Blanke P, Leipsic J, Sorajja P; Tendyne Global Feasibility Trial Investigators. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation: A Global Feasibility Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:381-91.

Copyright EuroIntervention

11.8- Anexo 8. Transcatheter Mitral Repair for Functional Mitral Regurgitation According to Left Ventricular Function: A Real- Life Propensity-Score Matched Study.

Autores: Pascual I, Carrasco-Chinchilla F, Benito-Gonzalez T, **Li CH**, Avanzas P, Nombela-Franco L, Pan M, Serrador Frutos A, Freixa X, Trillo-Nouche R, Hernández-Antolín RA, Andraka Ikazuriaga L, Cruz-Gonzalez I, López- Mínguez JR, Diez JL, Berenguer-Jofresa A, Sanchis J, Ruiz-Quevedo V, Urbano-Carrillo C, Dominguez JFO, Ortas-Nadal MR, Molina Navarro E, Carrillo X, Alonso-Briales JH, Fernández-Vázquez F, Asmarats Serra L, Hernandez-Vaquero D, Jimenez-Quevedo P, Mesa D, Rodríguez-Gabella T, Regueiro A, Martinez Monzonís A, Salido Tahoces L, Ruiz Gomez L, Trejo-Velasco B, Becerra-Muñoz VM, Garrote-Coloma C, Fernández Peregrina E, Lorca R, Agustín JA, Romero M, Amat-Santos IJ, Sabaté M, Alvarez ABC, Hernandez-Garcia JM, Gualis J, Arzamendi D, Moris C, Tirado-Conte G, Sánchez-Recalde A, Estevez-Loureiro R.

Revista: Journal of Clinical Medicine
IF (2020): 4.242 (Q1)

Referencia: J Clin Med. 2020 Jun 9;9(6):1792. DOI: 10.3390/jcm9061792.
PMID: 32526978;

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Transcatheter Mitral Repair for Functional Mitral Regurgitation According to Left Ventricular Function: A Real-Life Propensity-Score Matched Study

Isaac Pascual [1], Fernando Carrasco-Chinchilla [2], Tomas Benito-Gonzalez [3], Chi Hion Li [4], Pablo Avanzas [1], Luis Nombela-Franco [5], Manuel Pan [6], Ana Serrador Frutos [7], Xavier Freixa [8], Ramiro Trillo-Nouche [9], Rosa A. Hernández-Antolín [10], Leire Andraka Ikazuriaga [11], Ignacio Cruz-Gonzalez [12], Jose R. López-Mínguez [13], Jose L. Diez [14], Alberto Berenguer-Jofresa [15], Juan Sanchis [16], Valeriano Ruiz-Quevedo [17], Cristobal Urbano-Carrillo [18], Juan F. Oteo Dominguez [19], Maria R. Ortas-Nadal [20], Eduardo Molina Navarro [21], Xavier Carrillo [22], Juan H. Alonso-Briales [2], Felipe Fernández-Vázquez [3], Luis Asmarats Serra [4], Daniel Hernandez-Vaquero [1,*], Pilar Jimenez-Quevedo [5], Dolores Mesa [6], Tania Rodríguez-Gabella [7], Ander Regueiro [8], Amparo Martinez Monzonís [9], Luisa Salido Tahoces [10], Lara Ruiz Gomez [11], Blanca Trejo-Velasco [12], Victor M. Becerra-Muñoz [2], Carmen Garrote-Coloma [3], Estafanía Fernández Peregrina [4], Rebeca Lorca [1], Jose A. De Agustín [5], Miguel Romero [6], Ignacio J. Amat-Santos [7], Manel Sabaté [8], Ana B. Cid Alvarez [9], Jose M. Hernandez-Garcia [2], Javier Gualis [3], Dabit Arzamendi [4], Cesar Moris [1], Gabriela Tirado-Conte [5], Angel Sánchez-Recalde [10] and Rodrigo Estevez-Loureiro [23]

1 Heart Area, Asturias Central University Hospital, University of Oviedo, Instituto Investigación Sanitaria Principado de Asturias (ISPA), 33011 Oviedo, Spain; ipascua@live.com (I.P.); avanzas@gmail.com (P.A.); lorcarebeca@gmail.com (R.L.); cesarmoris@gmail.com (C.M.)

2 Cardiology Department, Virgen de la Victoria University Hospital, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), University of Málaga, CIBERCV, 29010 Málaga, Spain; fernandocarrascochinchilla@gmail.com (F.C.-C.); juanhalonso62@gmail.com (J.H.A.-B.); vmbecerram@gmail.com (V.M.B.-M.); josemaria2509@gmail.com (J.M.H.-G.)

3 Cardiology Department. University Hospital of León, 24008 León, Spain; tomasbenito@outlook.com (T.B.-G.); ffernandez@secardiologia.es (F.F.-V.); cgarrote@saludcastillayleon.es (C.G.-C.); javgua@hotmail.com (J.G.)

4 Cardiology Department, Santa Creu i Sant Pau Hospital, 08041 Barcelona, Spain; ch.pedroli@gmail.com (C.H.L.); LAsmarats@santpau.cat (L.A.S.); EFernandezPe@santpau.cat (E.F.P.); dabitarza@gmail.com (D.A.)

5 Cardiovascular Institute, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, 28040 Madrid, Spain; luisnombela@yahoo.com (L.N.-F.); patropjq@gmail.com (P.J.-Q.); albertutor@hotmail.com (J.A.D.A.); ipascualcalleja@yahoo.es (G.T.-C.)

6 Cardiology Department, Reina Sofía University Hospital, University of Córdoba (IMIBIC), 14004 Córdoba, Spain; manuelpanalvarez@gmail.com (M.P.); loladoctora@gmail.com (D.M.); mromero@grupocorpal.com (M.R.)

7 CIBERCV, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain; aserradorf@gmail.com (A.S.F.); tania.rdgz.gabella@gmail.com (T.R.-G.); ijamat@gmail.com (I.J.A.-S.)

8 Cardiology Department, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clinic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; xavierfreixa@hotmail.com (X.F.); anderregueiro@gmail.com (A.R.); masabate@clinic.cat (M.S.)

9 Cardiology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, CIBERCV, 15706 Santiago de Compostela, Spain; ramirotrillo@mac.com (R.T.-N.); hernandezdaniel@uniovi.es (A.M.M.); belcid77@hotmail.com (A.B.C.A.)

10 Cardiology Department, Ramon y Cajal University Hospital, 28034 Madrid, Spain; rhernandez_antolin@hotmail.com (R.A.H.-A.); luisasalido@hotmail.com (L.S.T.); Recalde@secardiologia.es (A.S.-R.)

11 Cardiology Department, Hospital Universitario de Basurto, 48013 Bilbao, Spain; Leire.andrakaikazuriaga@osakidetza.eus (L.A.I.); lararuiz7@hotmail.com (L.R.G.)

[12] Cardiology Department, University Hospital of Salamanca, IBSAL, Institute of Biomedical Research of Salamanca, University of Salamanca, CIBERCV, 37007 Salamanca, Spain; cruzgonzalez.ignacio@gmail.com (I.C.-G.); treejooblanca@hotmail.com (B.T.-V.)
[13] Cardiology Department, University Hospital of Badajoz, 06080 Badajoz, Spain; lopez-minguez@hotmail.com
[14] Cardiology Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, 46026 Valencia, Spain; diez_jlu@gva.es
[15] Cardiology Department, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; berenguer_alb@gva.es
[16] Cardiology Department, University Clinic Hospital of Valencia, University of Valencia, INCLIVA, CIBERCV, 46010 Valencia, Spain; sanchis_juafor@gva.es
[17] Cardiology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; valeriano.ruiz.quevedo@navarra.es
[18] Cardiology Department., Complejo Hospital Regional Universitario de Málaga, 29010 Málaga, Spain; cristobalurbano@gmail.com
[19] Cardiology Department, University Hospital Puerta de Hierro/Majadahonda, 28222 Madrid, Spain; jfoteod@hotmail.com
[20] Cardiology Department, University Hospital Miguel Servet, 50009 Zaragoza, Spain; charortasnadal@gmail.com
[21] Cardiology Department, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain; cardiomol03@gmail.com
[22] Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Barcelona, Spain; xcarrillosuarez@gmial.com
[23] Cardiology Department, Alvaro Cunqueiro University Hospital, 36213 Vigo, Spain; roiestevez@hotmail.com
* Correspondence: dhvaquero@gmail.com; Tel.: +34-985-108-000; Fax: +34-985-274-688

Received: 28 April 2020; Accepted: 1 June 2020; Published: 9 June 2020



Abstract: Background: Transcatheter mitral valve repair (TMVR) could improve survival in functional mitral regurgitation (FMR), but it is necessary to consider the influence of left ventricular ejection fraction (LVEF). Therefore, we compare the outcomes after TMVR with Mitraclip® between two groups according to LVEF. Methods: In an observational registry study, we compared the outcomes in patients with FMR who underwent TMVR with and without LVEF <30%. The primary endpoint was the combined one-year all-cause mortality and unplanned hospital readmissions due to HF. The secondary end-points were New York Heart Association (NYHA) functional class and mitral regurgitation (MR) severity. Propensity-score matching was used to create two groups with the same baseline characteristics, except for baseline LVEF. Results: Among 535 FMR eligible patients, 144 patients with LVEF <30% (group 1) and 144 with LVEF >30% (group 2) had similar propensity scores and were included in the analyses. The primary study endpoint was significantlly higher in group 1 (33.3% vs. 9.4%, $p = 0.002$). There was a maintained improvement in secondary endpoints without significant differences among groups. Conclusion: FMR patients with LVEF <30% treated with MitraClip® had higher mortality and readmissions than patients with LVEF ≥30% treated with the same device. However, both groups improved the NYHA functional class and MR severity.

Keywords: Mitraclip; functional mitral regurgitation; transcatheter; left ventricular ejection Fraction

1. Introduction

Mitral regurgitation (MR) has become the most common valvular disease. In fact, up to 1 in every 10 individuals aged 75 years or older present moderate or severe MR [1]. The etiology of MR can be either degenerative or functional. Unlike degenerative MR (DMR), in functional mitral regurgitation (FMR) the components of the mitral apparatus are preserved. Thus, FMR is defined as the mitral insufficiency with a lack of leaflet coaption due to annular dilatation or left ventricular (LV) remodeling [2,3].

In contrast to DMR, where mitral valve surgery can improve the prognosis [4–7], surgical treatment for FMR has not shown to improve functional status or survival [8,9]. Therefore, invasive treatment (either surgical or percutaneus) may be considered in those patients with chronic severe FMR that remain symptomatic despite optimal medical management, when revascularization is not indicated [6,7].

Over the past few years, transcatheter mitral "edge to edge" valve repair (TMVR) using MitraClip® (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA) system has emerged as a safe and effective treatment option for both high-risk DMR and FMR [10–12].

The latest evidence in the treatment of FMR, which classically has had a very poor prognosis and no specific treatment, has placed this entity in the frontline of clinical debates. Whereas the first two randomized control trials for FMR—comparing TMVR plus medical therapy versus medical therapy alone—confirmed a high rate of procedural success, different clinical results in follow-up were found between both studies [13,14]. The patients in both studies have different baseline characteristics. Therefore, finding the key variable that predicts a good result is of the utmost importance [15].

The presence of significant FMR in heart failure patients has been associated with increased morbidity and mortality [16–18]. Although correction through percutaneous repair can improve survival significantly, the greatest controversy remains around the time of the intervention. If it is carried out in very advanced stages of the disease, it may not be effective [13,14,19].

Left ventricular ejection fraction (LVEF) is one of the most powerful classic independent predictors of survival in heart failure, as well as one of the variables on which the indication of treatment for both degenerative and functional mitral insufficiency depends on [6,7,20]. Even though FMR has been considered not only a marker but also an independent risk factor for adverse events, it is necessary to take into account the influence of LVEF in this context [18,21].

The cut-off point, LVEF = 30%, is the limit indicated by the guidelines to predict the outcome after surgical repair. In line with the surgical point of view in the guidelines, (LVEF) below 30% could also modify the outcome in TMVR [6,7].

Therefore, our aim was to analyze the differences in one-year all-cause mortality and unplanned hospital readmissions due to heart failure in a cohort of FMR patients treated by TVMR according to their LVEF.

2. Methods

We performed our study using a registry-based analysis involving patients with severe FMR patients who underwent TMVR using MitraClip®.

Data were obtained from the Spanish MitraClip Registry. This registry is a contemporary prospective clinical-practice registry, and it was endorsed by the Interventional Cardiology Association of the Spanish Society of Cardiology and prospectively included consecutive patients treated with MitraClip from 1 June 2012, to 1 March 2020, from 23 Spanish hospitals. The indication for TMVR was established after multidisciplinary team evaluation (Heart Team) in each center.

A specialized centralized database was designed for the prospective and consecutive inclusion of all of the patients' demographic, echocardiographic, procedural, and follow-up variables.

All included patients signed a dedicated informed consent form. This study was approved by the local Ethical Committee (reference 2020/026).

2.1. Study Population

For the purpose of this study, we included all patients in the registry with severe FMR treated with TMVR using MitraClip® (Abbott; Menlo Park, CA, USA) [3,6,7].

FMR etiology was defined as the one shows structurally normal leaflets and chordae but an imbalance between the closing and tethering forces in the valve, secondary to alterations in left ventricular geometry. Degenerative and Mixed MR etiologies were excluded [3,6,7].

In all participant centers, patients with moderate-severe or severe (3 to 4+) FMR, symptomatic despite guideline-directed optimal medical therapy, were evaluated by a multidisciplinary Heart Team

(comprising interventional cardiologists, cardiac surgeons, heart failure specialized cardiologists and cardiac imaging specialists) [6,7]. Informed consent for the procedure was obtained from all patients and TMVR was performed with the MitraClip® edge to edge technique as reported elsewhere [22].

To understand the differences in mortality and unplanned hospital readmissions due to heart failure according to their LVEF, the sample was divided into two groups according to LVEF. Group 1 was composed by patients with severely impaired LVEF (LVEF less to 30%) and group 2 by patients with LVEF ≥30%. Both groups were prospectively followed-up. There were no losses in follow-up.

2.2. Variable Definitions

Procedural success was defined as the proper implantation of at least one clip and reduction of the severity of the MR to a grade less than or equal to moderate (2+). The severity of MR, not only for the diagnosis but also for the follow-up, was evaluated by experts cardiac imaging specialists, according to the European Society of Cardiology (ESC) guideline criteria [6,7].

Procedural time was defined as the duration from anesthetic induction to the end of the procedure. Device implantation time was calculated from the insertion of the release system until its removal.

Procedure-related bleeding and its severity were defined according to the criteria of the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [23].

Functional class was defined according to the classification of the New York Heart Association (NYHA).

2.3. Study Outcomes

The primary endpoints of the study were (1) the combined 1-year all-cause mortality and unplanned hospital readmissions due to HF, (2) 1-year all-cause mortality and (3) unplanned hospital readmissions due to HF.

The secondary end-points were (1) functional class after TMVR and (2) MR severity after 1-year follow up.

2.4. Statistical Analysis

Absolute (*n*) and relative (%) frequencies were calculated for qualitative variables. For quantitative variables, Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the variables. Quantitative variables were expressed as mean ± standard deviation if normally distributed and as median (interquartile range) if not. The differences in the qualitative variables were calculated as a percentage difference with the Pearson chi-square test; if 20% or more of cells had expected frequencies <5, likelihood ratio correction was performed.

Propensity score matching was used to create two groups with the same baseline characteristics. We estimated propensity scores and matched for LVEF groups (<30% or ≥30%), using nearest-neighbor matching without replacement. The propensity score is a conditional probability of having a particular exposure given a set of baseline measured covariates. Covariates were chosen based on theorical knowledge: age (stratified by intervals of 10 years: <60; 60–69; 70–79; ≥80), sex, BMI (stratified <25 kg/m^2, 25–29.99 kg/m^2, and ≥30 kg/m^2), hypertension, diabetes mellitus and previous ischemic heart disease.

The matching ratios for the order of formation LVEF groups were 1:1. After the matching, both groups were confirmed to be similar in baseline characteristics using mean standardized differences, which has proved to be the best way, since it does not depend on sample size. Then, outcomes were compared among the groups [24,25].

To evaluate one-year mortality and unplanned readmissions for HF between both groups, Kaplan–Meier survival estimator was used. In conjunction with the stratified log-rank test, the median survival and the survival curves were used to compare the event-free survival rates among the groups. Differences in other quantitative variables were compared with the one-way ANOVA (using post-hoc

Bonferroni analysis for multiple comparisons) or the Kruskal–Wallis test according to the distribution of the variable. Differences in other qualitative variables were compared with the Pearson chi-square test.

For data analysis, the SPSS version 23.0 statistical package was used (IBM Corp.; Armonk, New York, NY, USA).

3. Results

Study Population

During the study period, there were 946 patients included in the registry and available for analysis. We identified 535 patients with FMR who met the inclusion criteria (Figure 1), of whom a total of 396 (74%) were men and 139 (26%) were women. The mean age was 71.0 ± 10.8 years old, with an average BMI of 27.2 ± 4.5 kg/m^2.

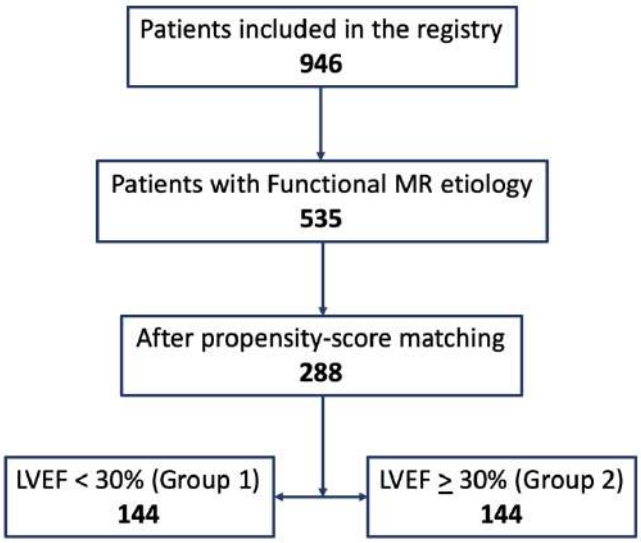


Figure 1. Flow chart of the design of the study.

In the global series, before propensity score matching, there were significant differences between the two groups in several of the baseline variables (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics in the global series and among both groups according to the left ventricular ejection fraction (LVEF).

Variable	Total FMR Group n = 535	FE < 30% n = 229 (42.8%)	FE ≥ 30% n = 306 (57.2%)	p
Age (years)	71.0 ± 10.8	68.1 ± 11.7	73.2 ± 9.7	<0.001
Sex (n (%))				
Men	396 (74.0)	174 (76.30)	222 (72.5)	0.370
Women	139 (26.0)	55 (24.0)	84 (27.5)	
BSA (m^2)	1.82 ± 0.20	1.83 ± 0.23	1.76 ± 0.38	0.012
BMI (kg/m^2)	27.2 ± 4.5	26.6 ± 4.4	27.6 ± 4.5	0.050
BMI ≥ 30 kg/m^2	124 (23.2)	44 (19.2)	80 (26.1)	0.060
LVEF, %	34.3 ± 12.5	23.5 ± 6.4	42.1 ± 9.9	-
Type 2 Diabetes Mellitus	189 (35.3)	79 (34.5)	110 (35.9)	0.728
Ischemic Heart Disease	302 (56.4)	115 (50.2)	187 (61.1)	0.012
Hypertension	372 (69.5)	140 (61.1)	232 (75.8)	<0.001
Previous Cardiac Surgery	89 (16.6)	30 (13.1)	59 (19.3)	0.058
Hemodyalisis	9 (1.7)	3 (1.3)	6 (2.0)	0.739
Creatinine (mg/dL)	1.37 ± 0.57	1.34 ± 0.51	1.40 ± 0.61	0.268

Table 1. *Cont.*

Variable	Total FMR Group $n = 535$	FE < 30% $n = 229$ (42.8%)	FE ≥ 30% $n = 306$ (57.2%)	p
eGFR (mL/min)	62.2 ± 25.8	62.8 ± 23.2	61.7 ± 27.6	0.763
NYHA Class				
I	12(2.2)	4(1.7)	8(2.6)	
II	59(11.0)	22(9.6)	37(12.1)	0.348
III	355 (66.4)	149 (65.1)	206 (67.3)	
IV	109 (20.4)	54 (23.6)	55 (18.0)	
STS Score	3.7 (1.8–6.7)	3.2 (1.6–6.4)	3.6 (2.1–6.8)	0.135
Active Endocarditis	4 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.0)	0.639
TAPSE	14.9 ± 6.7	15.6 ± 5.5	14.4 ± 7.3	0.109
Dyslipidemia	305 (57.0)	131 (57.2)	174 (56.9)	0.937
Critical Preoperative Status	28 (5.2)	16 (7.0)	12 (3.9)	0.115
Extracardiac Arteriopathy	73 (13.6)	32 (14.0)	41 (13.4)	0.848
Unstable Angina	16 (3.0)	7 (3.1)	9 (2.9)	0.938
Permanent Atrial Fibrilation	313 (58.5)	123 (53.7)	190 (62.1)	0.052
Urgent Cardiac Surgery	49 (9.2)	19 (8.3)	30 (9.8)	0.550
Smoker	154 (28.8)	59 (25.8)	95 (31.0)	0.182
COPD	111 (20.7)	45 (19.7)	66 (21.6)	0.588
Recent Myocardial Infarction	41 (7.7)	17 (7.4)	24 (7.8)	0.857
Permanent Pacemaker	74 (13.8)	32 (14.0)	42 (13.7)	0.934
Stroke	58 (10.8)	26 (11.4)	32 (10.5)	0.741
Percutaneous revacularization	210 (39.3)	85 (37.1)	125 (40.8)	0.382
CABG	88 (16.4)	23 (10.0)	65 (21.2)	0.001
Cardiac Resyncronization	83 (15.5)	51 (22.3)	32 (10.5)	<0.001
Autoimplantable cardiodefibrilator	178 (33.3)	109 (47.6)	69 (22.5)	<0.001
Prior TAVI	13 (2.4)	7 (3.1)	6 (2.0)	0.415
Poor Morbility	52 (9.7)	23 (10.0)	29 (9.5)	0.827
Previous Heart Transplantation	29 (5.4)	14 (6.1)	15 (4.9)	0.540
Prior Mitral Annuloplasty	10 (1.9)	3 (1.3)	7 (2.3)	0.528
Aortic Surgery	15 (2.8)	3 (1.2)	12 (3.9)	0.070
Technical Procedural Success	502 (93.8)	214 (93.4)	288 (94.1)	0.751

BMI, body mass index; BSA, Body surface area; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; TAVI, transcatheter aortic valve implantation. Recent MI is defined as happening between 7 and 30 days ago. Poor morbidity was an indirect measure of frailty based on the medical history (slowness, weakness, exhaustion, wasting and malnutrition, poor endurance and inactivity or loss of independence).

Values represent *n* (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range).

With the use of the propensity score, 144 patients who underwent TMVR with a LVEF <30% (group 1) were matched with 144 LVEF ≥30% (group 2) (global matched group 288, Table S1 supplementary material). The flow chart of the design of the study is shown in Figure 1.

After matching, the mean standardized differences were less than 10% for all variables, indicating marginal differences between the two groups (Table 2).

Table 2. Baseline characteristics of propensity score matched group and among both groups according to the LVEF.

	Matched Group $n = 288$	FE < 30% (Group 1) $n = 144$	FE ≥ 30% (Group 2) $n = 144$	p
Age (years)	71.5 ± 9.8	71.3 ± 10.5	71.8 ± 9.1	0.676
Sex (*n* (%))				
Men	228 (79.2)	114 (79.2)	114 (79.2)	-
Women	60 (20.8)	30 (20.8)	30 (20.8)	
BSA (m^2)	1.75 ± 0.36	1.79 ± 0.19	1.71 ± 0.48	0.140
BMI (kg/m^2)	26.5 ± 4.2	26.4 ± 4.0	26.6 ± 4.3	0.736
BMI ≥ 30 kg/m^2	54 (18.8)	27 (18.8)	27 (18.8)	-

Table 2. *Cont.*

	Matched Group $n = 288$	FE < 30% (Group 1) $n = 144$	FE ≥ 30% (Group 2) $n = 144$	p
LVEF, %	32.9 ± 11.8	24.2 ± 5.9	41.6 ± 9.6	-
Type 2 Diabetes Mellitus	96 (33.3)	48 (33.3)	48 (33.3)	-
Ischemic Heart Disease	186 (64.6)	93 (64.6)	93 (64.6)	-
Hypertension	204 (70.8)	102 (70.8)	102 (70.8)	-
Previous Cardiac Surgery	53 (18.4)	25 (17.4)	28 (19.4)	0.648
Hemodyalisis	7 (2.4)	2 (1.4)	5 (3.5)	0.447
Creatinine (mg/dL)	1.39 ± 0.61	1.38 ± 0.49	1.41 ± 0.71	0.643
eGFR (mL/min)	65.1 ± 29.0	63.0 ± 24.8	67.1 ± 32.6	0.433
NYHA Class				
I	5 (1.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	
II	28 (9.7)	11 (7.6)	17 (11.8)	0.115
III	190 (66.0)	93 (64.6)	97 (67.4)	
IV	65 (22.6)	39 (27.1)	26 (18.1)	
STS Score	3.9 (1.3–6.8)	3.7 (1.9–7.2)	3.5 (1.5–6.5)	0.511
Active Endocarditis	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1
TAPSE	14.7 ± 6.8	15.1 ± 6.3	14.8 ± 7.7	0.274
Dyslipidemia	169 (58.7)	88 (61.1)	81 (56.3)	0.402
Critical Preoperative Status	13 (4.5)	8 (5.6)	5 (3.5)	0.394
Extracardiac Arteriopathy	46 (16.0)	21 (14.6)	25 (17.4)	0.520
Unstable Angina	10 (3.5)	5 (3.5)	5 (3.5)	1
Permanent Atrial Fibrilation	163 (56.6)	80 (55.6)	83 (57.6)	0.721
Urgent Cardiac Surgery	22 (7.6)	9 (6.3)	13 (9.0)	0.375
Smoker	83 (28.8)	43 (29.9)	40 (27.8)	0.696
Chronic obstructive pulmonary disease	56 (19.4)	29 (20.1)	27 (18.8)	0.766
Recent Myocardial Infarction	22 (7.6)	10 (6.9)	12 (8.3)	0.825
Permanent Pacemaker	44 (15.3)	22 (15.3)	22 (15.3)	1
Stroke	34 (11.8)	18 (12.5)	16 (11.1)	0.715
Percutaneous revacularization	129 (44.8)	67 (46.5)	62 (43.1)	0.554
CABG	54 (18.8)	20 (13.9)	34 (23.6)	0.035
Cardiac Resyncronization	42 (14.6)	26 (18.1)	16 (11.1)	0.095
Autoimplantable Cardiodefibrilator	91 (31.6)	61 (42.4)	30 (20.8)	<0.001
Prior TAVI	8 (2.8)	6 (4.2)	2 (1.4)	0.282
Poor Morbility	26 (9.0)	13 (9.0)	13 (9.0)	1
Previous Heart Transplantation	14 (4.9)	7 (4.9)	7 (4.9)	1
Prior Mitral annuloplasty	4 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	1
Surgery Aorta	7 (2.4)	2 (1.4)	5 (3.5)	0.447
Technical Procedural Success	271 (94.1)	135 (93.8)	136 (94.4)	0.803

BMI, body mass index; BSA, Body surface area; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; TAVI, transcatheter aortic valve implantation. Recent MI is defined as happening between 7 and 30 days ago. Poor morbidity was an indirect measure of frailty based on the medical history (slowness, weakness, exhaustion, wasting and malnutrition, poor endurance and inactivity or loss of independence).

Values represent *n* (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range).

There were no significant differences among groups regarding the variables associated with the procedure (Table 3).

Table 3. Procedure-related variables.

	Matched Group *n* = 288	FE < 30% (Group 1) *n* = 144	FE ≥ 30% (Group 2) *n* = 144	*p*
Procedural success, *n* (%)	271 (94.1)	135(93.8)	136 (94.4)	0.803
Number of clips implanted, *n*	1.49 ± 0.64	1.48 ± 0.64	1.50 ± 0.64	0.744
Procedural duration, min	140 (115–180)	141 (118–192)	136 (105–179)	0.413
Implantation time, min	80 (60–107)	82 (59–108)	70 (60–108)	0.677
Degree of mitral regurgitation post clip, *n* (%)				
0	17 (5.9)	9 (6.3)	8 (5.6)	0.955
I	176 (61.1)	86 (59.7)	90 (62.5)	
II	81 (28.1)	41 (28.5)	40 (27.8)	
III	8 (2.8)	5 (3.5)	3 (2.1)	
IV	6 (2,1)	3 (2.1)	3 (2.1)	
Transmitral gradient after the clip, mmHg	3.05 ± 1.68	3.06 ± 1.49	3.04 ± 1.84	0.923
Clip detachment (partial or complete),	8 (2.8)	5 (3.5)	3 (2.1)	0.723
Catheter thrombosis, *n* (%)	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1
Subvalvular chordal rupture *n* (%)	3 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.999
Clip entanglement in subvalvular apparatus, *n* (%)	0	0	0	-
Puncture site hematoma, *n* (%)	10 (3.5)	5 (3.5)	5 (3.5)	1
Arteriovenous fistula, *n* (%)	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0.999
Valvular surgery, *n* (%)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0.999
Hemorrhage (BARC criteria)				
0	250 (86.8)	133 (92.4)	117 (81.3)	0.590
1	32 (11.1)	9 (6.3)	23 (16.0)	
2	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	
3a	1 (0.3)	0	1 (0.7)	
3b	3 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	
Pericardial leak	5 (1.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	0.685
Urgent indication, *n* (%)	19 (6.6)	10 (6.9)	9 (6.3)	0.812

Values represent *n* (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range).

4. Outcomes

4.1. Primary Endpoint

The number of events for the primary study endpoint at 12 months of follow-up in group 1 was 48 (33.3) and 28 (19.4) in group 2, and the difference among both groups was statistically significant ($p = 0.002$). The number of events for the combined endpoint at 12 moths in the global matched group was 76 (26.4%).

The all-cause mortality was distributed according to LVEF as follows: 25 patients (17.4%) in group 1 and 10 patients in group 2 (6.9%). Significant differences were found among both groups for this outcome ($p = 0.005$). The all-cause mortality in the global matched group was 12.2% (35 patients). There were 27 (9.4%) patients who died due to cardiac causes and four (1.4) of them suffered arrhythmic death. There were 8 (2.8%) non-cardiac deaths during the follow up (three Sepsis, three Cancer, one multiorganic failure and one suicide). The causes of death across the groups are detailed in Table 4.

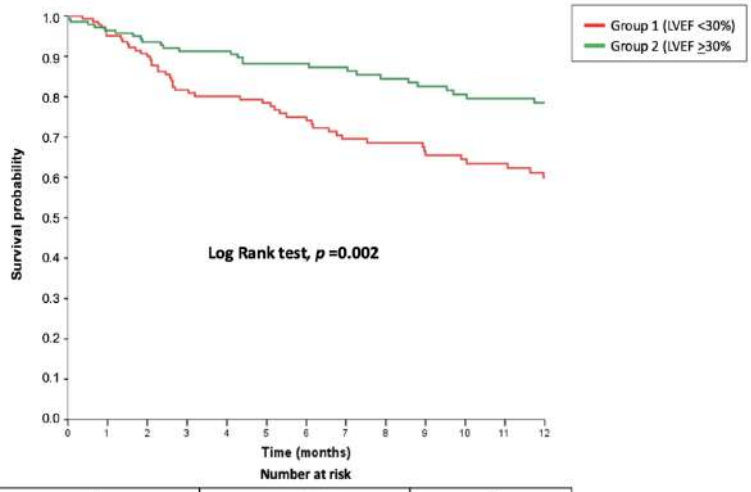
The proportion of unplanned readmissions for HF was 18.4% in the global matched group. The proportion as 20.8% in the in group 1 (30 patients), whereas it was 16.0% (23 patients) in group 2 ($p = 0.114$).

Median time to first readmission was 2.7 (1.5–6.0) in group 1 and 2.8 (1.2–7.3) in group 2 ($p = 0.921$). Figure 2 shows the 12-month survival curves for the composite endpoint (Figure 2A), all-cause mortality (Figure 2B), and readmissions for HF (Figure 2C), according to LVEF.

Table 4. Causes of death.

	Matched Group $n = 288$	FE < 30% (Group 1) $n = 144$	FE ≥ 30% (Group 2) $n = 144$	p
Deaths	35 (12.2)	25 (17.4)	10 (6.9)	0.007
Cardiac death	27 (9.4)	20 (13.9)	7 (4.9)	0.009
Arrhythmic death	4 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	0.622
Non cardiac death	8 (2.8)	5 (3.5)	3 (2.1)	0.723

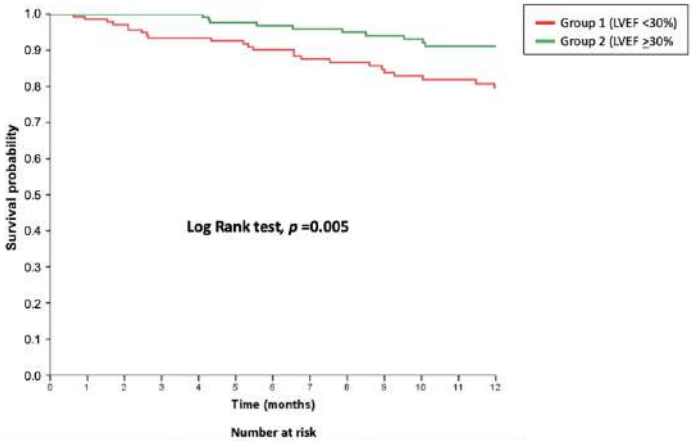
Median time to death was 5.5 (2.3–9.0) months in group 1 and 7.2 (4.3–9.7) months in group 2 ($p = 0.333$).



Number at risk

Time (months)	0	6	12
Total	288	183	122
Group 1 (LVFE <30%)	144	83	49
Group 2 (LVFE ≥30%)	144	100	73

(**A**)

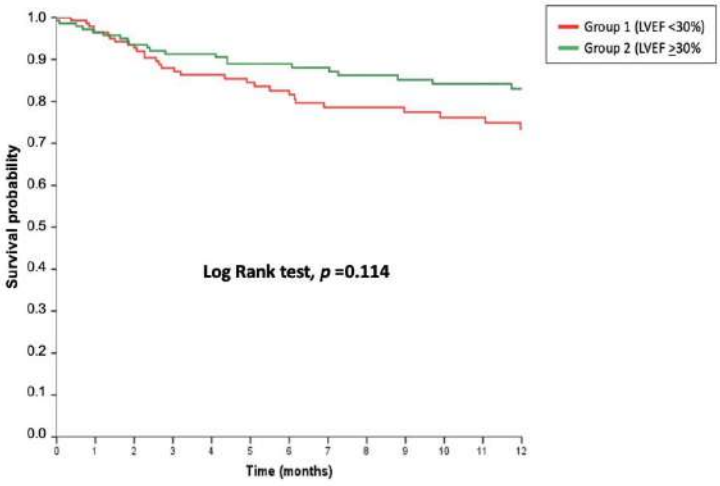


Number at risk

Time (months)	0	6	12
Total	288	216	155
Group 1 (LVFE <30%)	144	105	69
Group 2 (LVFE ≥30%)	144	111	86

(**B**)

Figure 2. *Cont.*



Number at risk

Time (months)	0	6	12
Total	288	183	123
Group 1 (LVFE <30%)	144	83	50
Group 2 (LVFE ≥30%)	144	100	73

(**C**)

Figure 2. Twelve-month survival curves for the composite event (**A**) Composite event (death/unplanned hospitalization), all-cause mortality. (**B**) All-cause mortality and readmission for heart failure (**C**) Readmission for heart failure according to LVEF groups.

4.2. Secondary Endpoints

Changes over time in the NYHA functional class are shown in Figure 3. There was a clear improvement at three months. This was maintained at 12 months of follow-up in both groups. At the end of follow-up, the proportion of patients in class ≤ NYHA II was 67.6% in the group 1 and 71.6% in the group 2, without significant differences among them ($p = 0.774$).

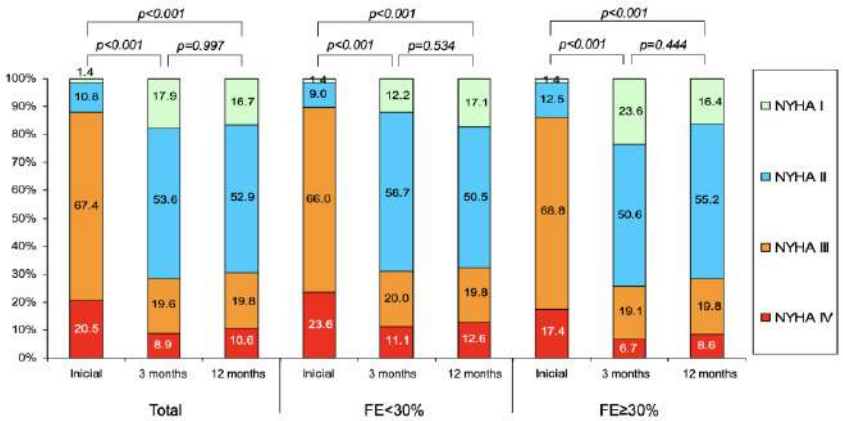


Figure 3. Modifications over time in NYHA functional class during follow-up in the entire series and according to LVEF. NYHA, New York Heart Association.

Regarding MR reduction (Figure 4), there was a clear improvement after the procedure, and it was maintained at one year. At the end of follow up, 76.3% of the patients in group 1 and 68.2% in group 2 had less or equal grade 2+ MR ($p = 0.643$). During the follow up, four patients (one patient (0.7%) in group 1 and three patients (2.1%) in group 2, $p = 0.622$) underwent conventional mitral valve surgery.

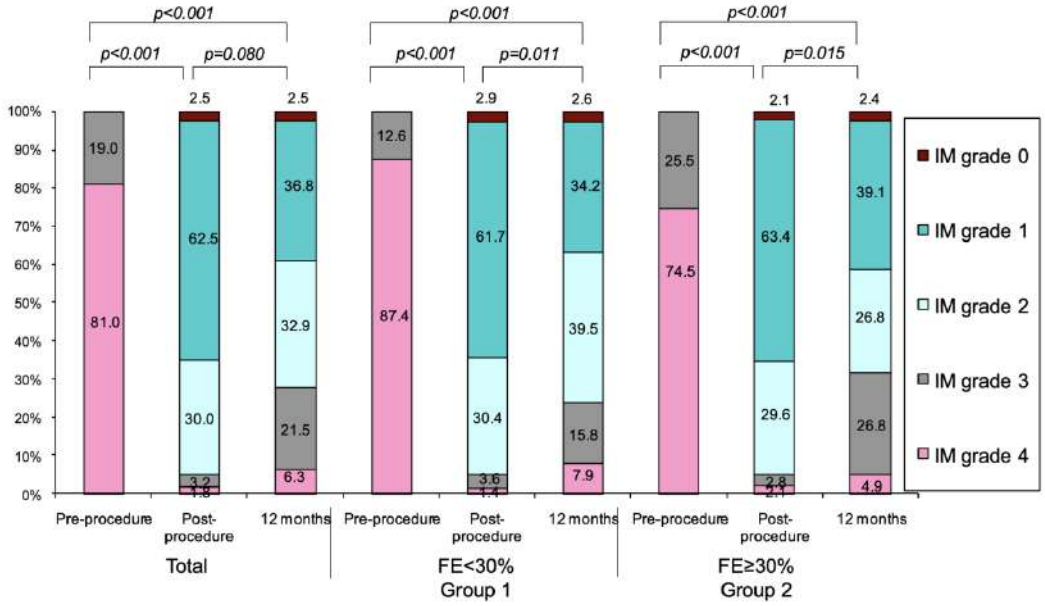


Figure 4. Changes over time in mitral regurgitation (MR) grade during follow-up in the entire series and according to LVEF groups. MR, mitral regurgitation.

5. Discussion

Our study highlights the relevance of severe LV dysfunction as a variable associated with death and rehospitalizations in a cohort of patients with FMR treated by percutaneous repair. LVEF should be a key element to analyze when selecting patients for this strategy. However, in spite of severe LV dysfunction, our paper shows that patients can still improve their functional clinical status. This is relevant also when dealing with this complex population, who are often short of therapeutic alternatives.

In the current study, we show that patients with FMR and severe LV dysfunction treated with MitraClip® have higher combined mortality and readmissions than patients without severe LV dysfunction treated with the same device. However, these patients showed no significant differences in the unplanned HF rehospitalization. Both groups showed significant improvement in the degree of MR and in the functional NYHA class. Our findings are in the line with previous registries regarding the prognosis implication of LVEF in patients treated with TMVR [10,11].

The association between the severity of left ventricular dysfunction and clinical outcomes following intervention with MitraClip® was established using a meta-regression in a recent metanalysis, partially explaining the contradicting results observed in the COAPT and the MITRA-FR trial [26].

Results from other interesting metanalyses highlighted the possible association between LV impairment and relative risk of all-cause and cardiovascular mortality, suggesting that patients with poor LVEF probably benefit less from TVMR [27].

The global clinical improvement after Mitraclip® in FMR remains under permanent study. While two recent observational studies showed worse outcomes in patients with lower LVEF [28,29], other reports have recently showed that the treatment with MitraClip® for FMR in patients with different degrees of LV dysfunction is associated with a considerable reduction of death and HF hospitalization at mid-term follow-up [30].

Both groups of our study had significant improvements after TVMR with Mitraclip® in the NYHA functional class and reduction in the grade of MR at the end of the follow-up. These results agree with previous reports of multinational real-life registries, where high rates of sustained MR reduction and clinical benefit were found also in patients with impaired LVEF [10–12,31]. Moreover, this could be a relevant point to take into account in order to consider the value of TMVR, not only for the improvement of prognosis in not-advanced stages of the disease, but also for the improvement in the quality of life of these patients in the follow up [32,33].

According to the results of our study, the prognostic implication of severe LV dysfunction in FMR patients should be considered in the selection of candidates for TMVR. In order to improve the prognosis of our patients, we should consider anticipating the treatment before severe deterioration in LVEF, as it was shown in the clinical trials [13,14]. However, we have to take into account that the severe impairment of LVEF should not contraindicate TMVR with Mitraclip®, because of the improvement in functional class and quality of life obtained in these symptomatic patients.

6. Limitations

Some limitations of our analysis should be considered. This was a non-randomized, observational study, and hence, it suffers from potential selection and ascertainment bias, despite robust propensity score matching. It is possible that some patients were lost on follow-up; however, this is an inherent limitation of all observational studies and we tried compensate this fact with a thorough clinical and echographic follow-up of all patients.

7. Conclusions

The careful selection of patients with FMR may be the most critical factor to predict favorable outcomes with the MitraClip® device. Therefore, it is very important to identify patients who could really benefit from TVMR in terms of prognosis. LVEF could be one of the most important variables. Patients with severe LV dysfunction treated with MitraClip® have higher mortality and readmissions than patients without severe dysfunction when treated with the same device. However, both groups obtain functional-class clinical benefit.

Supplementary Materials: The following are available online at http://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1792/s1, Table S1. Baseline characteristics of global FMR group and propensity score matched group.

Author Contributions: Conceptualization, I.P., A.S.-R. and R.E.-L.; Data curation, I.P. and D.H.-V.; Formal analysis, I.P., P.A., D.H.-V. and R.L.; Investigation, I.P., P.A., D.H.-V. and R.L.; Methodology, I.P., D.H.-V. and R.L.; Project administration, I.P. and P.A.; Software, D.H.-V.; Supervision, C.M.; Validation, I.P., F.C.-C., T.B.-G., C.H.L., P.A., L.N.-F., M.P., A.S.F., X.F., R.T.-N., R.A.H.-A., L.A.I., I.C.-G., J.R.L.-M., J.L.D., A.B.-J., J.S., V.R.-Q., C.U.-C., J.F.O.D., M.R.O.-N., E.M.N., X.C., J.H.A.-B., F.F.-V., L.A.S., P.J.-Q., D.M., T.R.-G., A.R., A.M.M., L.S.T., L.R.G., B.T.-V., V.M.B.-M., C.G.-C., E.F.P., J.A.D.A., M.R., I.J.A.-S., M.S., A.B.C.A., J.M.H.-G., J.G., D.A., C.M., G.T.-C. and R.E.-L.; Visualization, I.P., F.C.-C., T.B.-G., C.H.L., L.N.-F., M.P., A.S.F., X.F., R.T.-N., R.A.H.-A., L.A.I., I.C.-G., J.R.L.-M., J.L.D., A.B.-J., J.S., V.R.-Q., C.U.-C., J.F.O.D., M.R.O.-N., E.M.N., X.C., J.H.A.-B., F.F.-V., L.A.S., P.J.-Q., D.M., T.R.-G., A.R., A.M.M., L.S.T., L.R.G., B.T.-V., V.M.B.-M., C.G.-C., E.F.P., R.L., J.A.D.A., M.R., I.J.A.-S., M.S., A.B.C.A., J.M.H.-G., J.G., D.A., C.M. and G.T.-C.; Writing—original draft, I.P., A.S.-R. and R.E.-L.; Writing—review & editing, I.P., F.C.-C., T.B.-G., C.H.L., L.N.-F., M.P., A.S.F., X.F., R.T.-N., R.A.H.-A., L.A.I., I.C.-G., J.R.L.-M., J.L.D., A.B.-J., J.S., V.R.-Q., C.U.-C., J.F.O.D., M.R.O.-N., E.M.N., X.C., J.H.A.-B., F.F.-V., L.A.S., D.H.-V., P.J.-Q., D.M., T.R.-G., A.R., A.M.M., L.S.T., L.R.G., B.T.-V., V.M.B.-M., C.G.-C., E.F.P., R.L., J.A.D.A., M.R., I.J.A.-S., M.S., J.M.H.-G., J.G., D.A., C.M., G.T.-C., A.S.-R. and R.E.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Nkomo, V.T.; Gardin, J.M.; Skelton, T.N.; Gottdiener, J.S.; Scott, C.G.; Enriquez-Sarano, M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* **2006**, *368*, 1005–1011. [CrossRef]
2. Asgar, A.W.; Mack, M.J.; Stone, G.W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 1231–1248. [CrossRef] [PubMed]
3. Zoghbi, W.A.; Adams, D.; Bonow, R.O.; Enriquez-Sarano, M.; Foster, E.; Grayburn, P.A.; Hahn, R.T.; Han, Y.; Hung, J.; Lang, R.M.; et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2017**, *30*, 303–371. [CrossRef]
4. David, T.E.; Armstrong, S.; McCrindle, B.W.; Manlhiot, C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation* **2013**, *127*, 1485–1492. [CrossRef] [PubMed]

5. Grayburn, P.A.; Carabello, B.; Hung, J.; Gillam, L.D.; Liang, D.; Mack, M.J.; McCarthy, P.M.; Miller, D.C.; Trento, A.; Siegel, R.J. Defining "severe" secondary mitral regurgitation: Emphasizing an integrated approach. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64*, 2792–2801. [CrossRef]
6. Baumgartner, H.; Falk, V.; Bax, J.J.; De Bonis, M.; Hamm, C.; Holm, P.J.; Iung, B.; Lancellotti, P.; Lansac, E.; Rodriguez Muñoz, D.; et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2017**, *38*, 2739–2786. [CrossRef]
7. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Erwin, J.P.; Fleisher, L.A., 3rd; Jneid, H.; Mack, M.J.; McLeod, C.J.; O'Gara, P.T.; et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 252–289. [CrossRef]
8. Mihaljevic, T.; Lam, B.K.; Rajeswaran, J.; Takagaki, M.; Lauer, M.S.; Gillinov, A.M.; Blackstone, E.H.; Lytle, B.W. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2007**, *49*, 191–2201. [CrossRef]
9. Diodato, M.D.; Moon, M.R.; Pasque, M.K.; Barner, H.B.; Moazami, N.; Lawton, J.S.; Bailey, M.S.; Guthrie, T.J.; Meyers, B.F.; Damiano, R.J., Jr. Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: A propensity analysis. *Ann. Thorac. Surg.* **2004**, *78*, 794–799. [CrossRef]
10. Maisano, F.; Franzen, O.; Baldus, S.; Schäfer, U.; Hausleiter, J.; Butter, C.; Ussia, G.P.; Sievert, H.; Richardt, G.; Widder, J.D.; et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 1052–1061. [CrossRef]
11. Nickenig, G.; Estevez-Loureiro, R.; Franzen, O.; Tamburino, C.; Vanderheyden, M.; Lüscher, T.F.; Moat, N.; Price, S.; Dall'Ara, G.; Winter, R.; et al. Percutaneous mitral valve edgeto- edge repair: In-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64*, 875–884. [CrossRef]
12. Pascual, I.; Arzamendi, D.; Carrasco-Chinchilla, F.; Fernández-Vázquez, F.; Freixa, X.; Nombela-Franco, L.; Avanzas, P.; Serrador Frutos, A.M.; Pan, M.; Cid Álvarez, A.B.; et al. Transcatheter mitral repair according to the cause of mitral regurgitation: Real-life data from the Spanish MitraClip registry. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* **2019**. [CrossRef]
13. Stone, G.W.; Lindenfeld, J.; Abraham, W.T.; Kar, S.; Lim, D.S.; Mishell, J.M.; Whisenant, B.; Grayburn, P.A.; Rinaldi, M.; Kapadia, S.R.; et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2307–2318. [CrossRef] [PubMed]
14. Obadia, J.F.; Messika-Zeitoun, D.; Leurent, G.; Iung, B.; Bonnet, G.; Piriou, N.; Lefèvre, T.; Piot, C.; Rouleau, F.; Carrié, D.; et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2297–2306. [CrossRef] [PubMed]
15. Cubero-Gallego, H.; Hernandez-Vaquero, D.; Avanzas, P.; Almendarez, M.; Adeba, A.; Lorca, R.; Rozado, J.; Escalera, A.; Silva, J.; Moris, C.; et al. Outcomes with percutaneous mitral repair vs. optimal medical treatment for functional mitral regurgitation: Systematic review. *Ann. Transl. Med.* **2020**; Ahead of print.
16. Rossi, A.; Dini, F.L.; Faggiano, P.; Agricola, E.; Cicoira, M.; Frattini, S.; Simioniuc, A.; Gullace, M.; Ghio, S.; Enriquez-Sarano, M.; et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* **2011**, *97*, 1675–1680. [CrossRef]
17. Garcia-Cosio Carmena, M.A.; Roig Minguell, E.; Ferrero-Gregori, A.; Vazquez Garcia, R.; Delgado Jimenez, J.; Cinca, J. Prognostic implications of functional mitral regurgitation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Rev. Esp. Cardiol.* **2017**, *70*, 785–787. [CrossRef]
18. Sannino, A.; Smith, R.L., 2nd; Schiattarella, G.G.; Trimarco, B.; Esposito, G.; Grayburn, P.A. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients with Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* **2017**, *2*, 1130–1139. [CrossRef]
19. Monteagudo Ruiz, J.M.; Zamorano Gomez, J.L. Importance of the Left Ventricle in Secondary Mitral Regurgitation. Hunt with Cats and You Catch Only Rats. *Rev. Esp. Cardiol.* **2019**, *72*, 994–997. [CrossRef]

20. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.; Coats, A.J.; Falk, V.; González-Juanatey, J.R.; Harjola, V.P.; Jankowska, E.A.; et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* **2016**, *18*, 891–975.
21. Chiarito, M.; Pagnesi, M.; Martino, E.A.; Pighi, M.; Scotti, A.; Biondi-Zoccai, G.; Latib, A.; Landoni, G.; Mario, C.D.; Margonato, A.; et al. Outcome after percutaneous edge-to-edgemitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: A systematicreview and meta-analysis. *Heart* **2018**, *104*, 306–312. [CrossRef]
22. Feldman, T.; Foster, E.; Glower, D.D.; Kar, S.; Rinaldi, M.J.; Fail, P.S.; Smalling, R.W.; Siegel, R.; Rose, G.A.; Engeron, E.; et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1395–1406. [CrossRef]
23. Mehran, R.; Rao, S.V.; Bhatt, D.L.; Gibson, C.M.; Caixeta, A.; Eikelboom, J.; Kaul, S.; Wiviott, S.D.; Menon, V.; Nikolsky, E.; et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* **2011**, *123*, 2736–2747. [CrossRef]
24. Austin, P.C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar. Behav. Res.* **2011**, *46*, 399–424. [CrossRef]
25. Deb, S.; Austin, P.C.; Tu, J.V.; Ko, D.T.; Mazer, C.D.; Kiss, A.; Fremes, S.E. A review of propensity-score methods and their use in cardiovascular research. *Can. J. Cardiol.* **2016**, *32*, 259–365. [CrossRef]
26. Kumar, A.; Al-Khafaji, J.; Shariff, M.; Vaz, I.P.; Adalja, D.; Doshi, R. Percutaneous mitral valve repair for secondary mitral valve regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* **2020**. [CrossRef]
27. Goel, S.; Pasam, R.T.; Wats, K.; Chava, S.; Gotesman, J.; Sharma, A.; Malik, B.A.; Ayzenberg, S.; Frankel, R.; Shani, J.; et al. Mitraclip Plus Medical Therapy Versus Medical Therapy Alone for Functional Mitral Regurgitation: A Meta-Analysis. *Cardiol. Ther.* **2019**; Ahead of print.
28. Sanchis, L.; Freixa, X.; Regueiro, A.; Perdomo, J.M.; Sabate, M.; Sitges, M. Safety and outcomes of MitraClip implantation in functional mitral regurgitation according to degree of left ventricular dysfunction. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* **2019**. [CrossRef]
29. Pascual, I.; Benito-González, T.; Hernandez-Vaquero, D.; Estévez-Loureiro, R.; Lorca, R.; Garrote-Coloma, C.; Avanzas, P.; Gualis, J.; Adeba, A.; Pérez de Prado, A.; et al. Percutaneous treatment with Mitraclip for functional mitral regurgitation: Medium-term follow up according to left ventricular function. *Ann. Transl. Med.* **2020**; Ahead of print.
30. Bertaina, M.; Galluzzo, A.; D'Ascenzo, F.; Conrotto, F.; Grosso Marra, W.; Frea, S.; Alunni, G.; Crimi, G.; Moretti, C.; Montefusco, A.; et al. Prognostic impact of MitraClip in patients with left ventricular dysfunction and functional mitral valve regurgitation: A comprehensive meta-analysis of RCTs and adjusted observational studies. *Int. J. Cardiol.* **2019**, *290*, 70–76. [CrossRef]
31. Geis, N.A.; Puls, M.; Lubos, E.; Zuern, C.S.; Franke, J.; Schueler, R.; von Bardeleben, R.S.; Boekstegers, P.; Ouarrak, T.; Zahn, R.; et al. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: Results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur. J. Heart Fail.* **2018**, *20*, 598–608. [CrossRef]
32. Arnold, S.V.; Chinnakondepalli, K.M.; Spertus, J.A.; Magnuson, E.A.; Baron, S.J.; Kar, S.; Lim, D.S.; Mishell, J.M.; Abraham, W.T.; Lindenfeld, J.A.; et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: COAPT Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *73*, 2123–2132. [CrossRef]
33. Arnold, S.V.; Li, Z.; Vemulapalli, S.; Baron, S.J.; Mack, M.J.; Kosinski, A.S.; Reynolds, M.R.; Hermiller, J.B.; Rumsfeld, J.S.; Cohen, D.J. Association of transcatheter mitral valve repair with quality of life outcomes at 30 days and 1 year: Analysis of the transcatheter valve therapy registry. *JAMA Cardiol.* **2018**, *3*, 1151–1159. [CrossRef]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

11.9- Anexo 9. Global Longitudinal Strain Predicts Outcomes in Patients with Reduced Left Ventricular Function Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Repair.

Autores: Fernandez-Peregrina E, Asmarats L, Estevez-Loureiro R, Pascual I, Bastidas D, Benito-González T, Caneiro-Queija B, Avanzas P, De Agustin JA, Fernández-Vazquez F, Barreiro-Pérez M, Leon V, Nombela-Franco L, Garrote C, **Li CH**, Baz JA, Adeba A, Sans-Roselló J, Gualis J, Arzamendi D.

Revista: Journal of Clinical Medicine
IF (2022): 3.9 (Q2)

Referencia: J Clin Med. 2023 Jun 18;12(12):4116. DOI: 10.3390/jcm12124116.
PMID: 37373808.

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Global Longitudinal Strain Predicts Outcomes in Patients with Reduced Left Ventricular Function Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Repair

Estefania Fernandez-Peregrina [1,2], Luis Asmarats [1], Rodrigo Estevez-Loureiro [3], Isaac Pascual [4], Diana Bastidas [5], Tomas Benito-González [6], Berenice Caneiro-Queija [3], Pablo Avanzas [4], Jose Alberto De Agustin [5], Felipe Fernández-Vazquez [6], Manuel Barreiro-Pérez [3], Victor Leon [4], Luis Nombela-Franco [5], Carmen Garrote [6], Chi-Hion Li [1,2], José Antonio Baz [3], Antonio Adeba [4], Jordi Sans-Roselló [7], Javier Gualis [6] and Dabit Arzamendi [1,2,*]

1 Cardiology Unit, Interventional Cardiology Department, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; lasmarats@santpau.cat (L.A.)
2 School of Medicine, Universitat Autónoma of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
3 Interventional Cardiology Unit, Hospital Alvaro Cunqueiro, 36312 Vigo, Spain
4 Heart Area, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain
5 Cardiovascular Institute, Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, 28040 Madrid, Spain
6 Department of Cardiology, University Hospital of Leon, 24008 Leon, Spain; cgarrote@saludcastillayleon.es (C.G.)
7 Department of Cardiology, Parc Taulí Hospital Universitari, 08208 Sabadell, Spain
* Correspondence: dabitarza@gmail.com

check for updates

Citation: Fernandez-Peregrina, E.; Asmarats, L.; Estevez-Loureiro, R.; Pascual, I.; Bastidas, D.; Benito-González, T.; Caneiro-Queija, B.; Avanzas, P.; De Agustin, J.A.; Fernández-Vazquez, F.; et al. Global Longitudinal Strain Predicts Outcomes in Patients with Reduced Left Ventricular Function Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Repair. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4116. https://doi.org/10.3390/jcm12124116

Academic Editor: Johannes Maximilian Albes

Received: 23 May 2023
Revised: 9 June 2023
Accepted: 16 June 2023
Published: 18 June 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Background: The timing and selection of optimal candidates for mitral transcatheter edge-to-edge valve repair remains to be fully determined, especially in cases with severely depressed left ventricular ejection fraction (LVEF). The objective of this study is to evaluate the prognostic value of myocardial strain (LVGLS) in this setting. Methods: Retrospectively, 172 consecutive patients with LVEF ≤40% and severe MR treated with MitraClip were included. Four groups were generated according to the LVEF (<30% or ≥30%) and median LVGLS. The primary end-point was cardiovascular mortality. Results: Procedural success was high (96.5%) and complications were rare. At one-year follow-up, 82.5% of patients maintained MR grade ≤2, 79.2% were at a NYHA class ≤II and a reduction of 80% in heart failure admissions was observed in all groups. Interestingly, among patients with a more depressed LVEF, LVGLS was found to be an independent predictor for cardiovascular mortality (HR: 3.3; 95% CI: 1.1–10, $p = 0.023$). Conclusions: Mitral valve repair with MitraClip is safe and it improves the mid-term functional class of patients regardless of LVEF. LVGLS can help in the selection of optimal candidates and timing for this procedure, as well as in the recognition of those patients with worse prognoses.

Keywords: Mitral regurgitation; left ventricular global longitudinal strain; MitraClip

1. Introduction

Mitral valve regurgitation (MR) is nowadays the second most common valvular heart disease and is associated with a deterioration of the quality and expectancy of life of those who suffer from this condition. The European Society of Cardiology recommends surgical treatment if severe and symptomatic MR is present or if there are signs of advanced impact of the disease such as the development of atrial fibrillation, pulmonary artery hypertension or enlargement of the left ventricle or atrium [1]. However, a non-neglectable percentage of these patients are deemed to be at high surgical risk due to comorbidities or reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) [2].

The MitraClip System (Abbott Vascular, Abbot Park, Illinois), a transcatheter technique that mimics the Alfieri stitch [3] has arisen as an alternative to surgery for high-risk patients

and has demonstrated its safety and efficacy in reducing MR severity and improving symptoms and quality of life [4–7]. In recent years, there has been a growing interest in defining the optimal candidates and timing for this therapy, particularly since the controversial results from MITRAFR (Multicenter Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation) and COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) trials were reported [8–10]. It has been hypothesized that there could be a "point of no return" at which this therapy may lack clinical benefit despite being technically feasible [11]. This may be of special interest in the presence of reduced LVEF where the possibility of determining the potential ability of the myocardium to adapt to new loading conditions after MitraClip implantation may identify good candidates for the procedure. In this regard, assessing the myocardial deformation through the quantification of the strain, a parameter that is less affected by preload and afterload and more reproducible [12,13] could add incremental value to the decision-making process [14–18].

This study sought to evaluate the potential predictor capacity of myocardial strain in patients affected with severe MR and reduced LVEF undergoing mitral transcatheter edge-to-edge repair (M-TEER) with the MitraClip System.

2. Materials and Methods

Data was obtained from the Spanish MitraClip multicenter registry which included all consecutive patients affected with symptomatic MR grade $\geq$3 undergoing M-TEER since June 2012 in 24 participating centers. This study evaluated the data from all patients with baseline LVEF $\leq$ 40% enrolled in five of these institutions. All patients were deemed to be at high risk for surgery and considered for percutaneous repair after evaluation by the local Heart Team. The study was performed in accordance with the local ethics committee and all patients signed informed consent for the procedure.

Baseline demographic parameters included age, gender, weight, height, hypertension, diabetes mellitus, renal impairment, chronic hemodialysis, smoking, atrial fibrillation, previous cerebrovascular disease, ischemic heart disease, New York Heart Association (NYHA) functional class, Society of Thoracic Surgeons (STS) score, and heart failure hospitalization during the year prior to the procedure. Patients were considered to be under optimal medical treatment if in compliance with the guidelines valid at the time of the procedure.

Baseline echocardiographic parameters were based on pre-procedural transthoracic (TTE) and transesophageal (TEE) echocardiography following the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations [19,20] and performed by the local expert on cardiovascular imaging. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was assessed by echocardiography using the biplane Simpson method. The severity of pre-procedural MR was assessed taking into account color flow Doppler, vena contracta width, the flow convergence method, pulmonary venous flow and continuous wave doppler. Post-procedural or residual MR was assessed taking into account the number of jets, color flow doppler, vena contracta width, continuous wave doppler and pulmonary venous flow [21]. Strain analysis was performed offline using 2D strain imaging software QLAB Advanced Quantification Software 13.0, Koninklijke Philips Electronics NV 2019 and the General Electric Automated Function Imaging software. The software automatically traced the endocardial borders at the end of systole with further manual adjustments if necessary to optimized automated speckle tracking.

Technical success was defined as the correct implantation of at least one device and the absence of procedural mortality or emergent cardiovascular intervention related to the procedure while procedural success was defined as the achievement of MR grade reduction to 2 or less [22]. Procedure-related bleeding and its severity were defined according to the BARC (Bleeding Academic Research Consortium) criteria [22].

NYHA class, MR grade, mean mitral gradient, pulmonary artery systolic pressure (SPAP), LVEF, left and right ventricular dimensions, left atrial volume and left ventricular

global longitudinal strain (LVGLS) were recorded as well as the need for subsequent mitral valve surgery, heart transplant, heart failure rehospitalization and mortality. Major composite clinical events (MACE) were a composite of cardiovascular death and rehospitalization due to heart failure at follow-up.

The assessment of normality was performed using the Shapiro–Wilk test. Results are presented as the mean (standard deviation) for continuous variables with a normal distribution, the median (interquartile range) for continuous variables with a non-Gaussian distribution, and with counts and percentages in the case of categorical variables. We divided our cohort into four groups according to the degree of LV dysfunction (severe dysfunction if LVEF was below 30% or moderate dysfunction if LVEF was above or equal to 30%) and LVGLS median value (−8.4%). Group 1 was comprised of patients with an LVEF above 30% and an LVGLS < −8.4%; group 2 included patients with LVEF < 30% and LVGLS < −8.4%; group 3 restrained patients with LVEF ≥ 30% and LVGLS ≥ **−8.4%**; and group 4 incorporated patients with LVEF **<** 30% and LVGLS ≥ **−8.4%**. Differences between groups were tested using the chi-square test for categorical variables and Student's *t* and ANOVA tests for continuous variables. A 95% level of significance was applied ($p < 0.05$). Kaplan–Meier survival estimator was used to determine the time to MACE at follow-up. Data from survival curves and event-free survival rates along with the long-rank test were used for comparison between groups. Multivariate analysis testing the association of the different parameters studied was performed using Cox proportional hazard modeling. For data analysis, the STATA 13.1 version statistical package was used (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Baseline Results

A total of 275 patients with symptomatic MR and LVEF ≤ 40% were treated with the MitraClip system during the study period. Patients with unavailable baseline LVGLS were excluded (n = 103) resulting in a final study population of 172 patients. Baseline demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. Most patients were male (73.4%), smokers (57.8%), and presented with hypertension (70.5%) as well as a history of ischemic cardiomyopathy (63%). The majority were at NYHA class III or IV at baseline (58.1% and 23.9%, respectively), and up to 82.1% had been hospitalized due to heart failure in the year prior to the intervention. There were no differences between groups in baseline clinical characteristics.

Table 1. Basal demographic and clinical characteristics.

	Overall	**Group 1 *n* = 55**	**Group 2 *n* = 31**	**Group 3 *n* = 41**	**Group 4 *n* = 46**	***p***
Age (years)	72.5 ± 9.6	75.5 ±9.6	70.3 ± 8.2	71.7 ± 11.4	72.4 ± 8.3	0.133
Sex (Male %)	73.4	70.9	64.5	80.5	76.1	0.448
Hypertension (%)	70.5	70.9	61.3	73.2	73.9	0.644
Diabetes Mellitus (%)	46.8	45.5	58.0	41.5	45.7	0.549
Glomerular filtrate rate <60 (%)	47.7	49.1	63.3	41.5	41.3	0.224
Smoking (%)	57.8	56.4	70.9	63.4	45.7	0.135
Hemodialysis (%)	0.6	0.0	3.2	0.0	0.0	0.203
Atrial Fibrillation (%)	54.3	65.5	45.2	46.3	54.4	0.183
Previous stroke (%)	14.5	18.2	6.5	14.6	15.2	0.523
Ischemic cardiomyopathy (%)	63	61.8	54.8	75.6	58.7	0.237
Previous PCI (%)	41.3	29.1	43.3	53.7	43.5	0.107

Table 1. *Cont.*

	Overall	Group 1 *n* = 55	Group 2 *n* = 31	Group 3 *n* = 41	Group 4 *n* = 46	*p*
Previous CABG (%)	17.3	14.6	9.7	19.5	23.9	0.378
Previous valvular intervention (%)	10.4	5.5	6.5	14.6	15.2	0.273
NYHA Class (%)						0.899
1	0	0.0	0.0	0.0	0.0	
2	18	18.2	19.3	22.5	13.0	
3	58.1	61.8	58.1	52.5	58.7	
4	23.9	20.0	22.6	25.0	28.3	
Previous Year Heart Failure Admission (%)	82.1	80.0	80.7	82.9	84.8	0.929
ProBNP	5278 (2810–7990)	4803.5 (1892–8648)	5509 (5017–6002)	6012 (3000–9210)	2899 (2515–6104)	0.777
STS score	4.6 ± 3.5	4.6 ± 3.1	3.3 ± 2.4	4.6 ± 3.7	5.0 ± 4.2	0.406
EuroScore II	8.3 ± 5.5	7.2 ± 5.8	7.0 ± 5.0	8.2 ± 7.7	9.8 ± 5.5	0.377

PCI: percutaneous cardiac intervention; CABG: coronary artery bypass grafting; NYHA: New York Heart Association; ProBNP: pro-brain natriuretic peptide; STS: Society of Thoracic Surgeons.

Baseline echocardiographic parameters are summarized in Table 2. All patients had an LVEF ≤40% prior to the procedure (mean 32 ± 6%) and MR grade 3 or 4 (17.3% and 82.7% respectively). Median LVGLS was −8.4% (IQ: −6.2% to −11.3%). The mean end-diastolic left ventricle diameter (EDLVD) was 64 ± 8 mm and the mean end-systolic left ventricle diameter (ESLVD), 48 ± 11 mm. As expected, patients in groups 2 and 4 presented larger left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes and diameters than those from groups 1 and 3. Most MR was purely functional (71.7%) while in 17.3 % the mechanism of the MR was deemed to be mixed with non-significant differences between groups. Other echocardiographic characteristics of the mitral valve status such as the effective regurgitant orifice area (EROA), the presence of calcification, posterior leaflet retraction, or the location and number of jets were evenly distributed among groups.

Table 2. Basal echocardiographic characteristics.

	Overall	Group 1 *n* = 55	Group 2 *n* = 31	Group 3 *n* = 41	Group 4 *n* = 46	*p*
LVEF (%)	32 ± 6	37 ± 3	25 ± 4	36 ± 2	25 ± 5	<0.000
EDLVV (mL)	193 ± 65	163 ± 47	278 ± 64	183 ± 59	203 ± 67	0.018
ESLVV (mL)	127 ± 53	95 ± 35	194 ± 56	117 ± 42	147 ± 55	0.004
EDLVD (mm)	64 ± 8	61 ± 8	67 ± 8	61 ± 7	67 ± 9	<0.000
ESLVD (mm)	48 ± 11	43 ± 9	58 ± 6	47 ± 10	55 ± 10	0.000
MR Grade (%)						0.096
≤2	0	0.0	0.0	0.0	0.0	
3	17.3	20.0	19.4	24.4	6.5	
4	82.7	80.0	80.7	75.6	93.5	
MR mechanism (%)						0.075
Primary	4	9.1	0.0	4.9	0.0	
Secondary	71.7	63.5	64.5	70.7	84.8	
Mixed	24.3	25.5	35.5	24.4	15.2	

Table 2. *Cont.*

	Overall	Group 1 n = 55	Group 2 n = 31	Group 3 n = 41	Group 4 n = 46	p
Mitral annulus calcification (%)	26.6	32.7	19.4	32.5	17.4	0.401
Subvalvular apparatus calcification (%)	8.2	5.7	3.7	5.6	16.7	0.139
Posterior leaflet retraction (%)		61.8	61.3	57.5	56.5	0.941
Excentric jet (%)	17.4	27.3	19.4	7.5	13.0	0.068
Multiple jets (%)	10.7	14.6	3.5	0.0	19.6	0.012
EROA (cm)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.187
Mitral Mean Gradient (mmHg)	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.8	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.4	0.474
Mitral Valvular Area (cm^2)	5.7 ± 1.4	5.8 ± 1.3	5.4 ± 1.6	5.6 ± 1.3	5.9 ± 1.9	0.874
Systolic Pulmonary Artery Pressure (mmHg)	48 ± 15	48 ± 13	44 ± 15	51 ± 17	46 ± 14	0.250
LVGLS (%)	8.4 (6.2–11.3)	11.3 (10–12.8)	11.4 (9.6–12.3)	5.7 (5–6.8)	6.9 (5–7.7)	<0.000
Tricuspid regurgitation grade (%)						0.197
0–1	52	64.0	40.0	50.0	50.0	
2	15.7	16.0	20.0	21.4	8.8	
3	19.6	4.0	33.3	17.9	26.5	
4	12.8	16.0	6.7	10.7	14.7	
TAPSE (mm)	17 ± 4	18 ± 4	18 ± 4	17 ± 4	16 ± 4	0.190
Right Ventricle Fractional Area Change (%)	40 ± 12	38 ± 11	40 ± 15	43 ± 10	40 ± 16	0.570
EDRVD (mm)	47 ± 13	50 ± 13	51 ± 15	42 ± 8	46 ± 17	0.040
LAV (mL)	106 ± 55	118 ± 41	104 ± 39	104 ± 43	96 ± 29	0.258

LVEF: left ventricular ejection fraction; EDLVV: end-diastolic left ventricular volume; ESLVV: end-systolic left ventricular volume; EDLVD: end-diastolic left ventricular diameter; ESLVD: end-systolic left ventricular volume; EROA: effective regurgitant orifice area; LVGLS: left ventricular global longitudinal strain; EDRVD: End-diastolic right ventricular diameter; LAV: left atrium volume.

Right ventricular function assessed by TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) was slightly more impaired in groups 3 and 4 in comparison with groups 1 and 2 (17 ± 4 mm and 16 ± 4 mm vs. 18 ±4 mm, respectively, p = 0.011) even though there were no differences in the fractional area change. Right ventricular, diameter was larger in groups 1 and 2 (50 ± 13 and 51 ± 15 mm) than in patients of groups 3 and 4 (42 ± 8 and 46 ± 17 mm, p = 0.040).

3.2. Procedural Results

The procedure was highly successful in all subgroups with an overall procedural success rate of 96.5%. Two-thirds of the clips implanted were first and second generation and 33% of the clips implanted were third-generation. Procedural complications were infrequent and mostly related to vascular access bleeding (Table 3). One patient died in the first 24 h due to heart failure and two patients presented with a stroke during the first 24 h post-procedure.

Table 3. Procedural outcomes.

	Overall	Group 1 n = 55	Group 2 n = 31	Group 3 n = 41	Group 4 n = 46	p
Technical success (%)	99.4	98.2	100.0	100.0	100.0	0.540
Procedural success (%)	96.5	96.4	100.0	100.0	91.3	0.096
Number of Clips placed						0.834
1	64.2	67.3	67.7	58.5	63.0	
2	28.3	29.1	25.8	31.7	26.1	
3	7.5	3.6	6.5	9.8	10.9	
≥4	0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Partial/Complete Detachment (%)	1.2	0.0	6.4	0.0	0.0	0.073
Embolization (%)	0	0.0	0.0	0.0	0.0	N/A
Chords Rupture (%)	0.6	1.8	0.0	0.0	0.0	0.544
Conversion to surgery (%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
Major bleeding MVARC scale (%)	4.6	1.8	6.4	9.8	2.2	0.232
Cardiac Tamponade (%)	0	0.0	0.0	0.0	0.0	N/A
Residual MR (%)						0.282
0	2.3	1.8	0.0	7.3	0.0	
1	50.3	54.6	51.6	48.8	45.7	
2	42.8	36.4	48.4	43.9	45.7	
3	2.9	3.6	0.0	0.0	6.5	
4	1.7	3.6	0.0	0.0	2.2	
Residual Mitral Mean Gradient (mmHg)	2.8 (2–4)					
Stroke (%)	1.2	1.8	0.0	2.4	0.0	0.636
Peri-operative mortality (<24 h) (%)	0.6	0.0	0.0	0.0	2.2	0.427

3.3. Follow-Up Results

Median follow-up was 711 days (IQR:280–1250 days).

At one-year follow-up, 82.5% of patients remained with MR grade ≤2 and 79.2% in NYHA functional class ≤II (Figure 1). Although the percentage of patients with a maintained MR grade ≤2 was numerically lower in group 1 than in the rest of the groups, this difference did not reach statistical significance (p = 0.425). Twelve-month NYHA class was higher in groups 2 and 4, although it did not reach statistical significance (p = 0.135). Throughout the study period, 14% of the patients were admitted to the hospital due to heart failure, translating into a reduction of nearly 80% in re-hospitalizations as compared to the rate of hospitalizations the year before the procedure.

Thirteen patients (7.5%) died during this period due to cardiovascular reasons and two patients (1.18%) received a cardiac transplant. Adjusted Cox model regression survival analysis yielded that a worse value of LVGLS was an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with a more altered LVEF (HR: 3.3; 95% CI: 1.1–10, p = 0.023) while in those with a more preserved LVEF, LVGLS was not a predictor of cardiovascular mortality (OR:1.1; 95% CI:0.3–3.1; p = 0.956), (Table 4). Kaplan–Meier analysis curves illustrate this finding, as shown in Figure 2. However, when evaluating the rate of re-admission due to

heart failure, there were no differences regarding the status of LVGLS in either the patients with a higher LVEF nor those with alower LVEF (Figure 3).

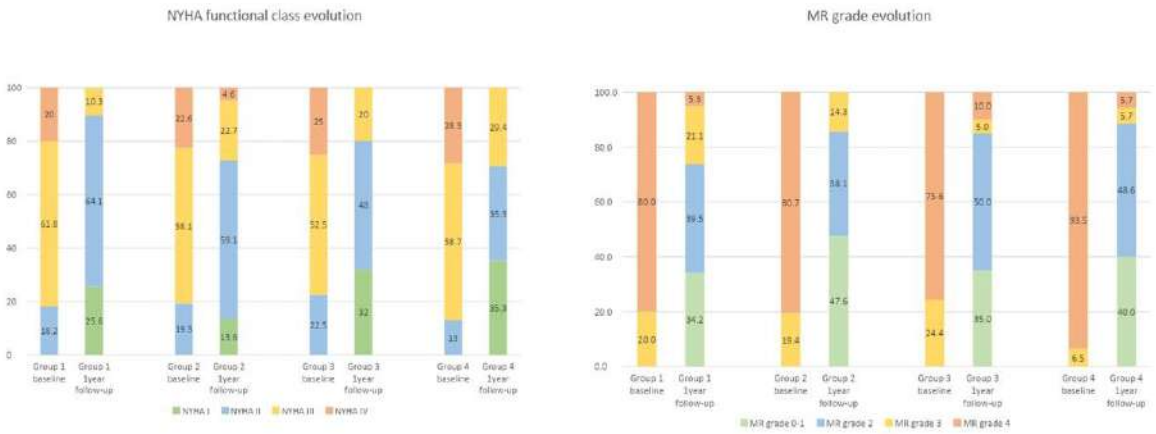


Figure 1. NYHA functional class and MR grade evolution (data from baseline and at one-year follow-up) in the different groups.

Table 4. Adjusted Cox regression analysis for cardiovascular mortality.

	LVEF ≥ 30%		
	HR	**95% CI**	***p* Value**
Ischemic Cardiomyopathy	2.0	0.7–6.2	0.211
Glomerular filtrate rate < 60	2.3	0.9–5.9	0.880
Previous Year Heart Failure Admission (%)	0.7	0.2–1.9	0.442
LVGLS	1.1	0.3–3.1	0.956
SPAP	0.4	0.1–1.1	0.060
EDRVD	1.1	0.3–3.2	0.941
	LVEF < 30%		
	HR	95% CI	*p* value
Ischemic Cardiomyopathy	1.7	0.6–4.4	0.288
Glomerular filtrate rate < 60	1.4	0.5–3.6	0.502
Previous Year Heart Failure Admission (%)	1.4	0.4–5.3	0.599
LVGLS	3.3	1.4–10	0.023
SPAP	0.9	0.4–2.4	0.856
EDRVD	2.8	0.8–10.6	0.134

LVGLS: Left ventricular global longitudinal strain; SPAP: systolic pulmonary artery pressure; EDRVD: End diastolic right ventricular diameter.

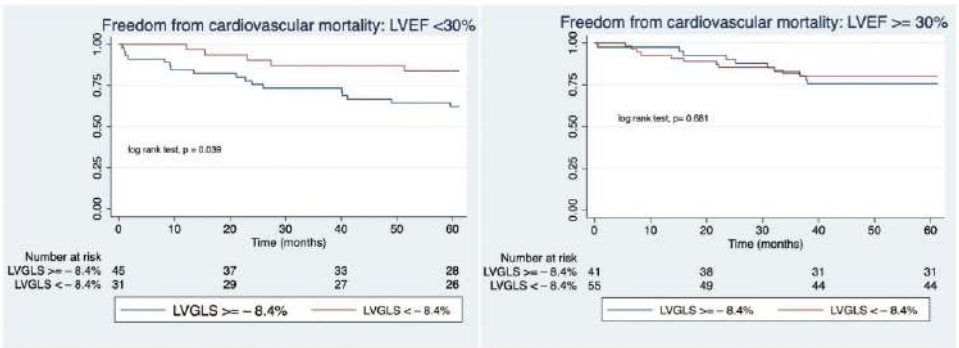


Figure 2. Kaplan–Meier freedom from cardiovascular mortality.

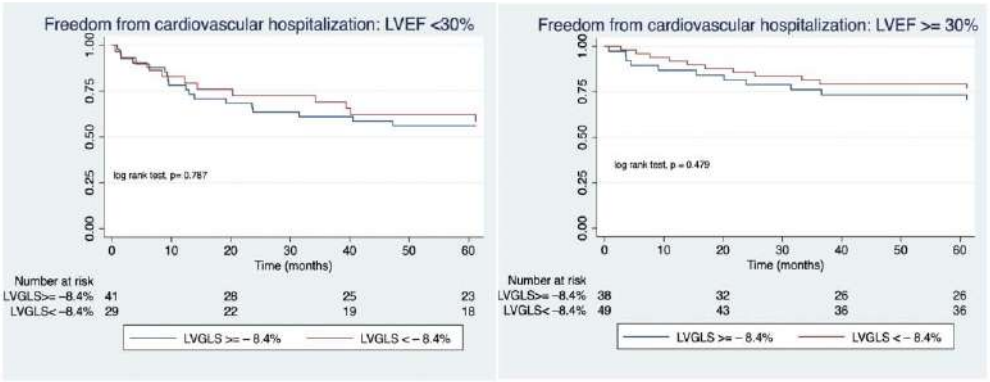


Figure 3. Kaplan-meier freedom from re-hospitalization due to heart failure.

4. Discussion

The main findings of this study are: (1) M-TEER with the MitraClip system is safe even in the presence of left ventricle dysfunction; (2) the procedure is effective and its mid-term durability is high; and (3) left ventricular global longitudinal strain provides valuable prognostic information, especially in patients with a more impaired left ventricular ejection fraction.

Nowadays, MitraClip has proven to be a relatively safe therapy with high procedural effectiveness when applied to selected patients in high-volume centers [6,7,9,10]. Our study shows that this affirmation also applies to selected patients with poor left ventricular performance—measured as those with LVEF $\leq$ 40%—in whom the procedure was found to be successful in 97% of cases and in whom we found out a very low peri-procedural mortality rate (0.6%) as well as a low complication rate that was mainly driven by vascular access bleeding (4.6%). However, it should be noted that all patients had been previously evaluated by the local heart team ensuring not only a technical plausibility of the repair but also pre-procedural guideline-directed medical therapy.

Nevertheless, despite its safety, the main concern about this technique in this setting is its mid-term durability and whether the improvement in MR grade is translated into an improvement in quality and expectancy of life. While several reports have pointed out that M-TEER could be safe and effective regardless of LVEF [23] others have published different results that may indicate that the treatment may be futile if advanced left ventricular dysfunction is already present [9,24–27]. These controversial results have directed the focus of attention toward the pre-selection of patients and currently, efforts are being made in order to define the optimal candidates for this therapy. In this way, the analysis of myocardial deformation with the evaluation of global longitudinal strain of the left ventricle (LVGLS) could be of interest as it has already been proven that this tool enables more precise examination of the cardiac muscle performance. Furthermore, LVGLS could also provide with valuable information as it has been found to be a good predictor of mortality in patients with reduced LVEF [18] as well as of left ventricular remodeling six months after repair with MitraClip [27,28].

In our cohort, the reduction in MR grade was highly sustained over time as more than 80% of the patients maintained a mild regurgitation (MR grade I or II) at one-year of follow-up. More importantly, at that time nearly 80% of the patients were at NYHA class I or II which is a substantial improvement in quality of life since more than 82% of patients were at NYHA class III or IV prior to the procedure, being that result in line with previous studies [5,6,10]. Of note, the percentage of rehospitalizations due to cardiac failure within the first year of follow-up decreased significantly in comparison with the rate of heart failure-related admissions the year prior to the repair (14% vs. 82%, respectively). This reduction was observed both in the group with a more diminished LVEF as well as in the group with a more preserved LVEF regardless of baseline LVGLS as shown in Figure 3. However, when comparing the cardiac mortality at one-year follow-up, we found out that

while those patients with a lower LVEF and a more deteriorated LVGLS had a significantly higher rate of cardiac mortality as compared with those with a less impaired LVGLS, in the subgroup of patients with a baseline LVEF $\geq$ 30%, the status of LVGLS was not a predictor of events (Figure 2). It could be argued that LVGLS could be more altered in patients with larger left ventricular diameters and volumes, which already have a poorer prognosis, and therefore, its additional value, could be questionable. In order to examine this concern, we studied the correlations between LVGLS and end-diastolic left ventricular diameter (EDLVD) and end-diastolic left ventricular volume (EDLVV). In our population, LVGLS was not correlated neither with EDLVD or EDLVV (rho = -0.007, $p = 0.933$ and rho= -0.016, $p= 0.33$ respectively) which confers the assessment of LVGLS an additional value in terms of prognosis. These findings translate that LVGLS could be an indicator of more advanced deterioration of the cardiac muscle that, even if an amelioration of the volume overload occurs, may not be able to adapt to the new loading condition, especially in severely depressed LVEF cases. Therefore, proper patient assessment, including the evaluation of myocardial deformation using LVGLS, could lead to the recognition of patients who may benefit the most and it could also lead to prompt therapy in those patients with progressive worsening of left ventricular function in terms of progressive worsening of LVGLS. However, larger and randomized trials are needed to fully examine the benefits of this approach.

There are several limitations to be considered in this paper. The first one is its own nature as an observational and retrospective study with a lack of a control group to compare outcomes.

Second, during the period of study, the European Society of Cardiology's recommendations in terms of oral treatment for heart failure changed according to new data available and thus, patients included at the beginning of the study were under different medication than the ones included later [29–31].

Third, the lack of core-lab adjudication of echocardiographic parameters could be considered a limitation. However, it reflects a real-world situation in which a local expert in cardiac imaging performs the acquisition and evaluation of the baseline echocardiograms as well as monitors the procedure and post-procedural echocardiograms. Moreover, the software used to calculate LVGLS was automatic requiring minimal adjustments to optimized automated speckle tracking, thus, reducing interobserver and interinstitutional variability. Despite this, in order to assess interobserver variability, 17 patients were randomly selected and the LVGLS was assessed by two different observers obtaining a kappa index of 0.946, $p < 0.001$.

Fourth, the availability of the required images for the analysis of the baseline myocardial strain is not high in our cohort (63% of the initial population) and it could have caused a selection bias as a pure secondary cause of MR was more frequently found in patients without LVGLS availability than in those with LVGLS availability (Supplemental Tables S1 and S2).

Last, two different softwares for the analysis of LVGLS were used as per availability in the participating centers. Since there has been reported an inter-vendor variability in the values of LVGLS, care should be taken in interpreting a specific cut-off point or value.

5. Conclusions

Transcatheter edge-to-edge mitral repair with the MitraClip system is safe and it improves the mid-term quality of life of patients regardless of LVEF. Myocardial deformation evaluated by means of LVGLS can help in the selection of optimal candidates and timing for this procedure, as well as to recognize those patients with worse prognoses.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12124116/s1, Table S1: Baseline clinical characteristics in patients with LVGLS available and those with no LVGLS available; Table S2. Baseline clinical characteristics in patients with LVGLS available and those with no LVGLS available; Figure S1. Example of analysis of left global longitudinal strain being measured.

Author Contributions: Conceptualization, E.F.-P., L.A. and D.A.; methodology, E.F.-P., D.A. and J.S.-R.; data curation, E.F.-P., L.A., R.E.-L., I.P., D.B., T.B.-G., B.C.-Q., P.A., J.A.D.A., F.F.-V., M.B.-P., V.L., L.N.-F., C.G., C.-H.L., J.A.B., A.A. and J.G.; writing—original draft preparation, E.F.-P.; writing—review and editing, E.F.-P., L.A., R.E.-L., C.-H.L., J.S.-R. and D.A.; supervision, D.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: Estevez-Loureiro and Arzamendi have served as proctors for Abbott Vascular. Nombela Franco has received fees from Abbott Vascular. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

References

1. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2021**, *43*, 561–632. [CrossRef]
2. Law, A.; Chan, K.-L. Surgical referral in symptomatic mitral regurgitation: Greater compliance with guidelines is needed. *Eur. Heart J.* **2007**, *28*, 1281–1282. [CrossRef]
3. De Bonis, M.; Alfieri, O. The edge-to-edge technique for mitral valve repair. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* **2010**, *2*, 7.
4. Feldman, T.; Foster, E.; Glower, D.D.; Kar, S.; Rinaldi, M.J.; Fail, P.S.; Smalling, R.W.; Siegel, R.; Rose, G.A.; Engeron, E.; et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1395–1406. [CrossRef] [PubMed]
5. Kar, S.; Feldman, T.; Qasim, A.; Trento, A.; Kapadia, S.; Pedersen, W.; Lim, D.S.; Kipperman, R.; Smalling, R.W.; Bajwa, T.; et al. Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart* **2018**, *105*, 1622–1628. [CrossRef] [PubMed]
6. Maisano, F.; Franzen, O.; Baldus, S.; Schäfer, U.; Hausleiter, J.; Butter, C.; Ussia, G.P.; Sievert, H.; Richardt, G.; Widder, J.D.; et al. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and 1-Year Results From the ACCESS-EU, A Prospective, Multicenter, Nonrandomized Post-Approval Study of the MitraClip Therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 1052–1061. [CrossRef]
7. Kalbacher, D.; Schäfer, U.; Bardeleben, R.S.V.; Eggebrecht, H.; Sievert, H.; Nickenig, G.; Butter, C.; May, A.E.; Bekeredjian, R.; Ouarrak, T.; et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int. J. Cardiol.* **2019**, *277*, 35–41. [CrossRef] [PubMed]
8. Ben-Shoshan, J.; Overtchook, P.; Buithieu, J.; Mousavi, N.; Martucci, G.; Spaziano, M.; de Varennes, B.; Lachapelle, K.; Brophy, J.; Modine, T.; et al. Predictors of Outcomes Following Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* **2020**, *13*, 1733–1748. [CrossRef]
9. Obadia, J.F.; Messika-Zeitoun, D.; Leurent, G.; Iung, B.; Bonnet, G.; Piriou, N.; Lefèvre, T.; Piot, C.; Rouleau, F.; Carrié, D.; et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2297–2306. [CrossRef]
10. Stone, G.W.; Lindenfeld, J.; Abraham, W.T.; Kar, S.; Lim, D.S.; Mishell, J.M.; Whisenant, B.; Grayburn, P.A.; Rinaldi, M.; Kapadia, S.R.; et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2307–2318. [CrossRef]
11. Grayburn, P.A.; Sannino, A.; Packer, M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging* **2019**, *12*, 353–362. [CrossRef] [PubMed]
12. Baysan, O.; Ocaklı, E.; Saglam, Y.; Altuner, T. Advances in echocardiography: Global longitudinal strain, intra-cardiac multidirectional flow imaging and automated 3d volume analysis. *Heart Vessel. Transplant.* **2018**, *2*, 113. [CrossRef]
13. Hee, L.J.; Hyeong, P.J.; Hee, L.J.; Hyeong, P.J. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J. Cardiovasc. Imaging* **2018**, *26*, 111–124.
14. Namazi, F.; van der Bijl, P.; Hirasawa, K.; Kamperidis, V.; van Wijngaarden, S.E.; Mertens, B.; Leon, M.B.; Hahn, R.T.; Stone, G.W.; Narula, J.; et al. Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75*, 750–758. [CrossRef] [PubMed]
15. Kim, H.M.; Cho, G.Y.; Hwang, I.C.; Choi, H.M.; Park, J.B.; Yoon, Y.E.; Kim, H.K. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging* **2018**, *11*, 1235–1244. [CrossRef] [PubMed]
16. Hiemstra, Y.L.; Tomsic, A.; van Wijngaarden, S.E.; Palmen, M.; Klautz, R.J.; Bax, J.J.; Delgado, V.; Marsan, N.A. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain and Etiology After Surgery for Primary Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *13*, 577–585. [CrossRef]

17. Lundorff, I.J.; Sengeløv, M.; Pedersen, S.; Modin, D.; Bruun, N.E.; Fritz-Hansen, T.; Biering-Sørensen, T.; Jørgensen, P.G. Prognostic value of right ventricular echocardiographic measures in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J. Clin. Ultrasound* **2021**, *49*, 903–913. [CrossRef]
18. Sengeløv, M.; Jørgensen, P.G.; Jensen, J.S.; Bruun, N.E.; Olsen, F.J.; Fritz-Hansen, T.; Nochioka, K.; Biering-Sørensen, T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging* **2015**, *8*, 1351–1359. [CrossRef]
19. Galderisi, M.; Cosyns, B.; Edvardsen, T.; Cardim, N.; Delgado, V.; Di Salvo, G.; Donal, E.; Sade, L.E.; Ernande, L.; Garbi, M.; et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2017**, *18*, 1301–1310. [CrossRef]
20. Lancellotti, P.; Moura, L.; Pierard, L.A.; Agricola, E.; Popescu, B.A.; Tribouilloy, C.; Hagendorff, A.; Monin, J.-L.; Badano, L.; Zamorano, J.L.; et al. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur. J. Echocardiogr.* **2010**, *11*, 307–332. [CrossRef]
21. Zoghbi, W.A.; Asch, F.M.; Bruce, C.; Gillam, L.D.; Grayburn, P.A.; Hahn, R.T.; Inglessis, I.; Islam, A.M.; Lerakis, S.; Little, S.H.; et al. Guidelines for the evaluation of valvular regurgitation after percutaneous valve repair or replacement: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2019**, *32*, 431–475.
22. Stone, G.W.; Adams, D.H.; Abraham, W.T.; Kappetein, A.P.; Généreux, P.; Vranckx, P.; Mehran, R.; Kuck, K.-H.; Leon, M.B.; Piazza, N.; et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66*, 308–321. [CrossRef]
23. Lerakis, S.; Kini, A.S.; Asch, F.M.; Kar, S.; Lim, D.S.; Mishell, J.M.; Whisenant, B.; Grayburn, P.A.; Weissman, N.J.; Rinaldi, M.J.; et al. Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation by Severity of Left Ventricular Dysfunction. *Eurointervention* **2021**, *17*, E335–E342. [CrossRef] [PubMed]
24. Feldman, T.; Kar, S.; Elmariah, S.; Smart, S.C.; Trento, A.; Siegel, R.J.; Apruzzese, P.; Fail, P.; Rinaldi, M.J.; Smalling, R.W.; et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation 5-Year Results of EVEREST II. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66*, 2844–2854. [CrossRef] [PubMed]
25. Sorajja, P.; Vemulapalli, S.; Feldman, T.; Mack, M.; Holmes, D.R.; Stebbins, A.; Kar, S.; Thourani, V.; Ailawadi, G. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. An STS/ACC TVT registry report. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 2315–2327. [CrossRef]
26. Schäfer, U.; Maisano, F.; Butter, C.; Franzen, O.; Baldus, S.; Hausleiter, J.; Ussia, G.P.; Sievert, H.; Geist, V.; Widder, J.D.; et al. Impact of Preprocedural Left Ventricular Ejection Fraction on 1-Year Outcomes After MitraClip Implantation (from the ACCESS-EU Phase I, a Prospective, Multicenter, Nonrandomized Postapproval Study of the MitraClip Therapy in Europe). *Am. J. Cardiol.* **2016**, *118*, 873–880. [CrossRef] [PubMed]
27. Citro, R.; Baldi, C.; Lancellotti, P.; Silverio, A.; Provenza, G.; Bellino, M.; Di Muro, M.R.; Mastrogiovanni, G.; De Rosa, R.; Galasso, G.; et al. Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J. Cardiovasc. Med.* **2017**, *18*, 669–678. [CrossRef]
28. Papadopoulos, K.; Ikonomidis, I.; Chrissoheris, M.; Chalapas, A.; Kourkoveli, P.; Parissis, J.; Spargias, K. MitraClip and left ventricular reverse remodelling: A strain imaging study. *ESC Heart Fail.* **2020**, *7*, 1409–1418. [CrossRef]
29. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; Falk, V.; Gonza, J.R.; Harjola, V.-P.; Jankowska, E.A.; et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2129–2200. [CrossRef]
30. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3599–3726. [CrossRef]
31. McMurray, J.J.V.; Adamopoulos, S.; Anker, S.D.; Auricchio, A.; Böhm, M.; Dickstein, K.; Falk, V.; Filippatos, G.; Fonseca, C.; Gomez-Sanchez, M.A.; et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 1787–1847. [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

11.10- Anexo 10. Reparación mitral transcatéter mediante dispositivo PASCAL: experiencia inicial.

Autores: Fernández Peregrina E, González Salvado V, Asmarats Serra L, **Li CH,** Serra Peñaranda A, Arzamendi Aizpurua D.

Revista: Revista Española de Cardiología
IF (2020): 4.753 (Q2)

Referencia: Rev Española Cardiol. 2020;73(7):594-595. DOI:10.1016/j.recesp.2020.01.022
PMID: 32475770

Reparación mitral transcatéter mediante dispositivo PASCAL: experiencia inicial

Transcatheter mitral valve repair with the PASCAL system: initial experience

Sr. Editor:

La insuficiencia mitral (IM) es la segunda valvulopatía más frecuente en Europa y conlleva un pronóstico adverso a pesar del tratamiento médico. No obstante, muchos de los pacientes con esta afección presentan alta comorbilidad, lo que les confiere un riesgo quirúrgico prohibitivo.

El dispositivo de reparación percutánea MitraClip (Abbott Laboratories; Estados Unidos) se ha establecido como una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con alto riesgo quirúrgico e IM grave sintomática a pesar del tratamiento médico óptimo[1].

Recientemente se han demostrado resultados iniciales satisfactorios[2,3] con el dispositivo de reparación mitral percutánea PASCAL (Edwards Lifesciences; Estados Unidos), y en febrero de 2019 recibió la marca CE para el tratamiento de la IM grave tanto degenerativa como funcional. Este dispositivo amplía el arsenal de la reparación mitral transcatéter ofreciendo las siguientes particularidades: *a)* palas más anchas (aproximadamente 25 mm) y convexas; *b)* un espaciador central (10 mm) que ocupa el orificio regurgitante, cuya combinación permite incrementar la superficie de coaptación mitigando la tensión generada sobre los velos; *c)* capacidad de elongación que permite una navegación segura en el espacio subvalvular, y *d)* posibilidad de captura individual de los velos en anatomías complejas (figura 1A).

Se presentan los primeros 2 casos en nuestro país de reparación mitral percutánea mediante el dispositivo PASCAL en sendos pacientes con IM funcional e IM degenerativa.

El primer caso es un varón de 76 años con miocardiopatía dilatada idiopática con disfunción moderada biventricular, IM grave funcional e insuficiencia tricuspídea grave por dilatación anular e interferencia con cable de marcapasos en clase funcional III de la *New York Heart Association* (NYHA), así como insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular habitual de 20-25 ml/min. Al estar contraindicada la cirugía por comorbilidad elevada, se decidió la reparación percutánea con el dispositivo PASCAL. El estudio mediante ecocardiografía transtorácica mostró una IM funcional grave por abombamiento *(tenting)* más marcado del velo posterior (Carpentier IIIb) de localización central (A2-P2), que condicionaba la atenuación marcada del flujo sistólico en las venas pulmonares (figura 1B).

Con anestesia general y guía por ecocardiografía transesofágica, se implantó un primer dispositivo en posición central con reducción del grado de insuficiencia a III/IV con persistencia de un chorro o *jet* residual medial y de predominio posterior sin estenosis.

Se decidió implantar un segundo dispositivo adyacente y medial al previo. Se realizaron varios intentos de captura simultáneos, tras los que observaba persistencia de *jet* significativo posterior, por lo que se decidió optimizar la captura *(clasp)* posterior de forma individual (figura 1C). Tras el implante del segundo dispositivo, se logró reducir el grado de IM hasta II/IV con onda V final de 17 mmHg (inicialmente de 35 mmHg), mejoría franca del patrón de flujo en las venas pulmonares y gradiente medio final de 2 mmHg (figura 1D). En el seguimiento se observó una mejora de los signos de congestión y una reducción significativa de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (inicial de 21.727 y prealta de 2.894).

El segundo caso es una mujer de 84 años en NYHA III-IV afecta de IM grave degenerativa secundaria a eversión *(flail)* del velo posterior (festón P2) con imagen de rotura de cuerda a dicho nivel e indentación marcada entre P1 y P2 con inversión de flujo sistólico en las venas pulmonares y ventrículo izquierdo no dilatado y con fracción de eyección conservada (figura 2A). Dada la edad avanzada, el equipo multidisciplinario decidió realizar la reparación mitral percutánea.

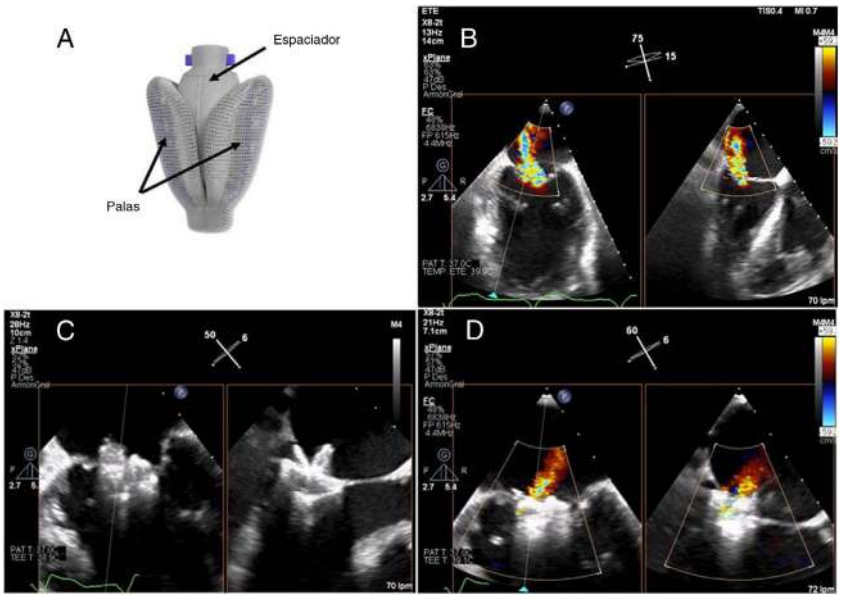


Figura 1. A: dispositivo PASCAL en posición cerrada mostrando las palas amplias y el espaciador central. B: X-plane color de válvula mitral en ecocardiografía transesofágica (ETE) previa al implante. C: captura individual de velo posterior. D: X-plane color de la válvula mitral final. Reproducido con permiso de Edwards Lifesciences (Estados Unidos). Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

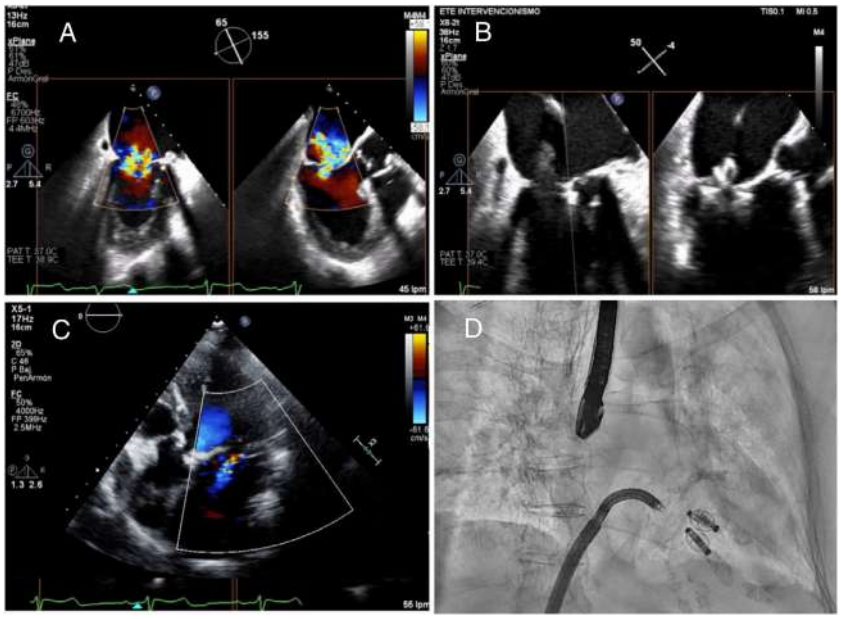


Figura 2. A: X-Plane color de ecocardiografía transesofágica preprocedimiento. B: optimización de velo posterior en segundo PASCAL. C: ecocardiografía transtorácica al alta. D: imagen de fluoroscopia que muestra los 2 dispositivos PASCAL implantados. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

El procedimiento se realizó con anestesia general y guiado por ecocardiografía transesofágica. Inicialmente se procedió al posicionamiento y la captura de un primer dispositivo PASCAL en posición central, tras lo que se observó un *jet* de insuficiencia residual significativa, por lo que se decidió no liberarlo y optar por una estrategia de doble implante.

Se implantó un primer dispositivo PASCAL en posición medial sin incidencias y un segundo PASCAL lateral y adyacente al primero optimizando de forma unilateral la captura del velo posterior (figura 2B). Finalmente se logró reducir la insuficiencia a grado II/IV con la práctica normalización del patrón de flujo en las venas pulmonares y onda V en la aurícula izquierda de 18 mmHg (inicial de 55 mmHg) con gradiente transvalvular final de 5 mmHg. La ecocardiografía transtorácica previa al alta confirmó la estabilidad de los dispositivos y la persistencia de la reducción del grado de la IM (figura 2C).

Ninguno de los 2 pacientes presentó complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Se trata de los primeros 2 casos de reparación valvular mitral percutánea mediante el dispositivo PASCAL en nuestro país en pacientes con IM funcional y degenerativa. En el primer caso, tras varios intentos de captura simultánea de ambos velos sin lograr la reducción del *jet* posterior, el dispositivo permitió realizar una captura individual del velo posterior y así reducir significativamente el *jet* residual. En el segundo caso, dada la anatomía valvular con prolapso de velo posterior e indentación marcada a nivel central de dicho velo, la posibilidad de capturarlo individualmente facilitó el procedimiento y el resultado final.

En ambos casos, pese a que el dispositivo PASCAL es una herramienta de reciente incorporación en nuestro entorno, el tiempo de procedimiento no difirió del habitual para la reparación mediante el sistema MitraClip debido a la similitud entre ambos respecto a la técnica de implante. Sin embargo, las características de este dispositivo hacen que genere un mayor artefacto en la ecocardiografía, lo que dificulta la visualización y guía del procedimiento mediante ecocardiografía transesofágica.

A día de hoy aún no hay resultados a medio-largo plazo de la reparación mitral percutánea mediante dicho dispositivo. No obstante, sus características previamente mencionadas ofrecen una mayor versatilidad en cuanto al tratamiento de pacientes con anatomía mitral compleja.

Estefanía Fernández Peregrina[a], Violeta González Salvado[b,c], Luis Asmarats Serra[a], Chi Hion Li[a], Antonio Serra Peñaranda[a] y Dabit Arzamendi Aizpurua[a,*]

[a]*Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
[b]*Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago CIBER-CV, Santiago de Compostela, A Coruña, España*
[c]*Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España*

[*] Autor para correspondencia:
Correo electrónico: dabitarza@gmail.com (D. Arzamendi Aizpurua).

On-line el 6 de abril 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual I, Arzamendi A, Carrasco-Chinchilla F, et al. Reparación mitral tanscatéter según la etiología de la insuficiencia mitral: datos en vida real procedentes del registro español MitraClip. *Rev Esp Cardiol.* 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.014.
2. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet.* 2017;390:773–780.
3. Lim D, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2019;12:1369–1378.

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.01.022
0300-8932/
© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

11.11- Anexo 11. New PASCAL Ace implant system in complex percutaneous mitral valve repair.

Revista: REC-Interventional Cardiology.
IF (2022): 1.4 (Q3)

Referencia: Li CH, Asmarats L, Maestre ML, Fernández E, Serra A, Arzamendi D. REC Interv Cardiol. 2022;4:65-66 DOI: 10.24875/RECIC.M21000198.

https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000198

Nuevo PASCAL Ace en la reparación percutánea valvular mitral compleja

New PASCAL Ace implant system in complex percutaneous mitral valve repair

Chi-Hion Pedro Li[a,*], Lluís Asmarats[a], M. Luz Maestre[b], Estefanía Fernández[a], Antonio Serra[a] y Dabit Arzamendi[a]

[a] *Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
[b] *Servicio de Anestesiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

Sr. Editor:

Se presenta el caso de una mujer de 63 años con hipertensión arterial, obesidad mórbida (122 kg, índice de masa corporal de 44) y edemas crónicos en los miembros inferiores, con infecciones cutáneas de repetición por microorganismos multirresistentes. Presentaba una regurgitación mitral degenerativa importante, con hipertensión pulmonar moderada y disnea, en clase funcional III. A pesar de tener un riesgo quirúrgico bajo, con una puntuación de la *Society of Thoracic Surgeons* del 1,5% y EuroSCORE II del 1,29%, fue rechazada para cirugía mitral por su obesidad y por el riesgo infeccioso perioperatorio. Se discutió el caso por el equipo multidisciplinario y se decidió realizar tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral, con menor riesgo global. Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación de los datos siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

En la planificación del procedimiento se identificó una insuficiencia mitral degenerativa por rotura de cuerdas y eversión del velo *(flail)* del festón P1 del velo posterior (figura 1A,B, asteriscos), de unos 9 mm de altura y 14 mm de amplitud. Los parámetros cuantitativos indicaron un orificio regurgitante anatómico de 1,3 cm^2, un volumen regurgitante de 50 ml y una fracción regurgitante del 51%, con repercusión hemodinámica sobre el flujo de la vena pulmonar superior derecha e inversión del componente sistólico. La apertura valvular mitral se encontraba preservada, con un área por planimetría tridimensional de 7,2 cm^2. Sin embargo, presentaba un gradiente medio algo incrementado (de 4 mmHg), probablemente por el hiperflujo de la insuficiencia mitral y por un gasto cardiaco aumentado (calculado en 11 l/min) en fibrilación auricular a 125 latidos por minuto.

Se reparó el defecto con un dispositivo PASCAL Ace (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, Estados Unidos). Se trata de un sistema de reparación percutánea de insuficiencia mitral por la técnica borde-borde a través de un acceso venoso femoral y transeptal para alcanzar la aurícula izquierda. El dispositivo PASCAL se diferencia característicamente del MitraClip (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, Estados Unidos) por disponer de un espaciador central cuyo objetivo es rellenar el orificio regurgitante, y por el sistema de elongación para retirarlo del ventrículo (en lugar de eversión), que lo hace más seguro. El PASCAL Ace es una modificación del original que reduce su amplitud respecto a aquel (6 frente a 10 mm) y que presenta un espaciador central de menor tamaño (2 frente a 5 mm). El objetivo de estos cambios fue abarcar anatomías más complejas, como en nuestro caso. Al tratarse de una anatomía paracomisural, el dispositivo original podría enredarse fácilmente en el cordaje subvalvular.

El procedimiento se realizó bajo anestesia general y con monitorización ecocardiográfica continua. El acceso a la aurícula izquierda fue con una punción transeptal a 43 mm del plano valvular. Se realizaron varios intentos de captura *(clasping)* de los velos para conseguir una corrección completa del defecto anatómico. Se utilizó el sistema de captura independiente para optimizar la captura del velo anterior y del velo posterior. En uno de los intentos, el dispositivo quedó atrapado en el aparato subvalvular, pero pudo ser retirado con facilidad gracias a la elongación del dispositivo. Finalmente se logró inmovilizar la eversión (figura 1C) con una maniobra de captura de ambos velos inicial y una optimización marcada hacia el velo posterior. Con ello se consiguió una reducción muy importante de la insuficiencia mitral (figura 1D), mejoraron los parámetros hemodinámicos y la paciente revirtió a ritmo sinusal. El gradiente final pudo ser reducido hasta 2 mmHg, tras la mejoría hemodinámica, con un área mitral final de 4,4 cm^2. La evolución clínica posterior fue favorable y sin complicaciones, con alta hospitalaria a las 24 horas del procedimiento, y con ligera mejoría en su clase funcional durante el seguimiento.

El tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral grave está bien consolidado en la actualidad[1]. Existen diferentes dispositivos en el mercado, aunque la terapia borde-borde emulando la técnica quirúrgica de Alfieri, principalmente con un dispositivo MitraClip, es la más expandida y la que dispone de más evidencia[2-4]. El sistema PASCAL[5,6] presenta varias características particulares: el espaciador central, la captura independiente de los velos y la posibilidad de elongar el dispositivo en el ventrículo para su retirada. El espaciador central parece generar menos tensión en la válvula mitral, sobre todo en regurgitaciones mitrales de mecanismo funcional con importante tensión. La captura independiente de los velos permite realizar maniobras de optimización de inserción de los velos, lo que garantiza una sujeción más estable de estos. Sin embargo, para no generar pequeñas

* **Autor para correspondencia:** Mas Casanova 90, 08041 Barcelona, España.
Correo electrónico: CH.PedroLi@gmail.com (C-H.P. Li).

Online: 24-02-2021.
Full English text available from: https://www.recintervcardiol.org/en.
https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000198
2604-7306 / © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

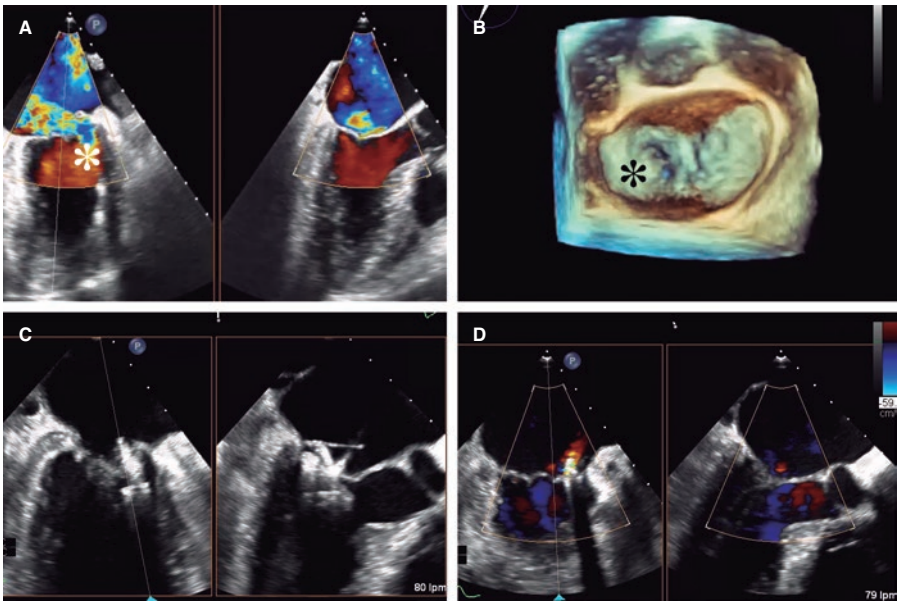


Figura 1. Implante de un dispositivo PASCAL Ace en una paciente con insuficiencia mitral compleja. **A:** imagen de ecocardiografía transesofágica biplanar con color. **B:** reconstrucción tridimensional de la válvula mitral en la que se identifica la eversión de P1 (asteriscos), con un chorro importante dirigido hacia el septo. **C:** captura final de los velos. **D:** chorro de regurgitación final muy ligero.

distorsiones valvulares que den lugar a regurgitaciones finales no esperadas, la primera captura es con bajada simultánea de las capturas, y posteriormente se utiliza la captura independiente para optimizar el resultado. La posibilidad de elongar el dispositivo cuando queda atrapado en el aparato subvalvular hace que su retirada sea mucho más sencilla y segura. El sistema PASCAL Ace tiene la particularidad de ser menos voluminoso, pero a su vez permite incrementar al menos hasta 1 mm más la inserción de los velos. Esto posibilita tratar anatomías más complejas cuando existe riesgo de interferir de manera importante con las estructuras vecinas. Se presenta aquí la primera experiencia con PASCAL Ace en España.

FINANCIACIÓN

El trabajo no ha recibido financiación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los diferentes autores del trabajo han contribuido sustancialmente a la concepción, diseño, análisis e interpretación del artículo, han realizado una revisión crítica de su contenido intelectual, han aprobado su publicación y asumen la responsabilidad sobre la veracidad del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

D. Arzamendi declara haber recibido honorarios personales de Edwards Lifesciences durante la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: Operator and Institutional Recommendations and Requirements for Transcatheter Mitral Valve Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:96-117.
2. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-Year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:317-328.
3. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.
4. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018; 379:2297-2306.
5. Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1369-1378.
6. Fernández Peregrina E, González Salvado V, Asmarats Serra L, Li CH, Serra Peñaranda A, Arzamendi Aizpurua D. Transcatheter mitral valve repair with the PASCAL system: initial experience. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:594-595.

11.12- Anexo 12. Papel de las técnicas de imagen en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral

Autores: Chi-Hion Li , Dabit Arzamendi y Francesc Carreras.

Revista: Revista Española de Cardiología
IF (2016): 4.485 (Q2)

Referencia: *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016;69(4):421-436.
DOI:10.1016/j.rec.2015.12.009

PMID: 26926991

Rev Esp Cardiol. 2016;69(4):421–436

Puesta al día: Imagen cardiaca (III)

Papel de las técnicas de imagen en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral

Chi-Hion Li[a,b,*], Dabit Arzamendi[b] y Francesc Carreras[a]

[a] Unidad de Imagen Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
[b] Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Historia del artículo:
On-line el 24 de febrero de 2016

Palabras clave:
Insuficiencia mitral
Reparación mitral
Ecocardiografía transesofágica
Tomografía computarizada cardiaca

RESUMEN

La insuficiencia mitral es la valvulopatía más prevalente en Estados Unidos y la segunda en Europa. Una vez se establecen los síntomas o produce una repercusión significativa en la función cardiaca, la insuficiencia mitral grave tiene un pronóstico adverso con tratamiento médico. A pesar de ello, no se opera hasta la mitad de los pacientes con insuficiencia mitral grave sintomática por edad avanzada, disfunción ventricular y otras comorbilidades. Se ha demostrado que la cirugía obtiene mayor supervivencia a las insuficiencias mitrales orgánicas por prolapso, pero no se ha podido demostrar un beneficio clínico de intervenir insuficiencias mitrales funcionales. En este escenario, la reparación percutánea de la insuficiencia mitral nativa permite intervenir la valvulopatía en pacientes con alto riesgo quirúrgico. La reparación percutánea de la insuficiencia mitral es un campo en expansión con gran dependencia de las técnicas de imagen tanto para el diagnóstico de la anatomía funcional que reparar como para guiar el procedimiento.
© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of Imaging Techniques in Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation

Keywords:
Mitral regurgitation
Mitral repair
Transesophageal echocardiography
Cardiac computed tomography

ABSTRACT

Mitral regurgitation is the most prevalent valvular heart disease in the United States and the second most prevalent in Europe. Patients with severe mitral regurgitation have a poor prognosis with medical therapy once they become symptomatic or develop signs of significant cardiac dysfunction. However, as many as half of these patients are inoperable because of advanced age, ventricular dysfunction, or other comorbidities. Studies have shown that surgery increases survival in patients with organic mitral regurgitation due to valve prolapse but has no clinical benefit in those with functional mitral regurgitation. In this scenario, percutaneous repair for mitral regurgitation in native valves provides alternative management of valvular heart disease in patients at high surgical risk. Percutaneous repair for mitral regurgitation is a growing field that relies heavily on imaging techniques to diagnose functional anatomy and guide repair procedures.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en
© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

3D: tridimensional
Cardio-TC: tomografía computarizada cardiaca
CT: cuerdas tendinosas
ETE: ecocardiografía transesofágica
IM: insuficiencia mitral
TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo
VM: válvula mitral

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral (IM) es la valvulopatía más prevalente en Estados Unidos y la segunda en Europa[1–3]. La competencia funcional de la válvula mitral (VM) implica un trabajo en sincronía de varias estructuras para dirigir el flujo de sangre de la aurícula al ventrículo en diástole y del ventrículo a la aorta en sístole. El fallo orgánico de las estructuras que forman parte directa del complejo valvular mitral es lo que define la IM primaria. Con la reducción de las enfermedades reumáticas, la degeneración valvular es actualmente su principal causa[2,3]. La IM secundaria o funcional se debe a una distorsión o disfunción del aparato subvalvular por dilatación, remodelado ventricular o isquemia[4].

Una vez se establecen los síntomas o produce repercusión significativa en la función cardiaca (disfunción ventricular,

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Mas Casanovas 90, 08041 Barcelona, España.
Correo electrónico: CH.PedroLi@gmail.com (C.H. Li).

http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.12.009
0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

hipertensión pulmonar o fibrilación auricular recurrente), la IM grave tiene un pronóstico adverso con tratamiento médico[3,5–8]. A pesar de ello, no se opera hasta la mitad de los pacientes con IM grave sintomática por edad avanzada, disfunción ventricular y otras comorbilidades[9]. Se ha demostrado que la cirugía consigue mayor supervivencia a las IM orgánicas por prolapso[5,10], pero no se ha demostrado beneficio clínico de intervenir IM funcionales[11].

En este escenario, la reparación percutánea de la IM nativa permite intervenir la valvulopatía en pacientes con alto riesgo quirúrgico[12]. La reparación percutánea de la IM es un campo en expansión con gran dependencia de las técnicas de imagen tanto para el diagnóstico de la anatomía funcional que reparar como para guiar el procedimiento.

Por su resolución espaciotemporal, su disponibilidad, su portabilidad y su coste-efectividad, la ecocardiografía es la principal técnica de imagen para evaluar las válvulas cardiacas. Con la experiencia acumulada en el análisis ecográfico de la válvula mitral, la ecocardiografía transesofágica (ETE) es la técnica de referencia para guiar procedimientos sobre los velos mitrales. Sin embargo, su limitado campo de visión ha permitido la entrada de la tomografía computarizada cardiaca (cardio-TC) con multidetectores para la valoración integral del complejo valvular mitral.

Los diferentes procedimientos terapéuticos de la reparación percutánea de la IM se basan en técnicas quirúrgicas e incluyen la plicatura de las valvas (MitraClip®), la anuloplastia (Carillon®, Mitralign®, Accucinch®, Cardioband®), las neocuerdas (NeoChord®, V-Chordal®) y el implante percutáneo de bioprótesis (CardiAQ®, Fortis®, Tiara®, Tendyne®)[13–15]. Los dispositivos aprobados para su venta en Europa son MitraClip®, Carillon® y NeoChord®, aunque el más expandido actualmente es MitraClip®, con más de 25.000 implantes en todo el mundo y más de 270 casos en España[16].

DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE LA VÁLVULA MITRAL

El conocimiento de la anatomía de la VM normal es imprescindible para entender su mecánica, comprender los mecanismos que conducen a la insuficiencia valvular e identificar los hallazgos que las diferentes técnicas de imagen pueden mostrar.

El complejo valvular mitral está integrado por un anillo fibroso en la unión auriculoventricular donde se anclan los velos de la válvula, y un aparato subvalvular compuesto por cuerdas tendinosas (CT) y músculos papilares (MP) anclados al miocardio del ventrículo izquierdo (VI).

El anillo mitral

El anillo de la VM se describe como una estructura fibrosa con una morfología en silla de montar. Los picos se encuentran más alejados del ápex ventricular en posición anterior *(riding horn)* y posterior, mientras que sus valles se localizan mediales y laterales, en las comisuras[17–19]. Es el lugar de anclaje de la válvula y permite el aislamiento eléctrico auriculoventricular.

La presencia de un anillo completo de tejido conectivo que bordea la unión auriculoventricular izquierda es excepcional[20]. Una banda fibrosa engrosada actúa como bisagra de la unión mitroaórtica, entre los trígonos derecho e izquierdo. Desde ahí se extiende como una membrana discontinua a lo largo de la unión auriculoventricular y permite el anclaje de la valva posterior y de la aurícula izquierda[21] (figura 1).

Los velos valvulares

El velo mitral es una estructura continua insertada alrededor del anillo mitral, cuyo borde libre presenta varias indentaciones[22].

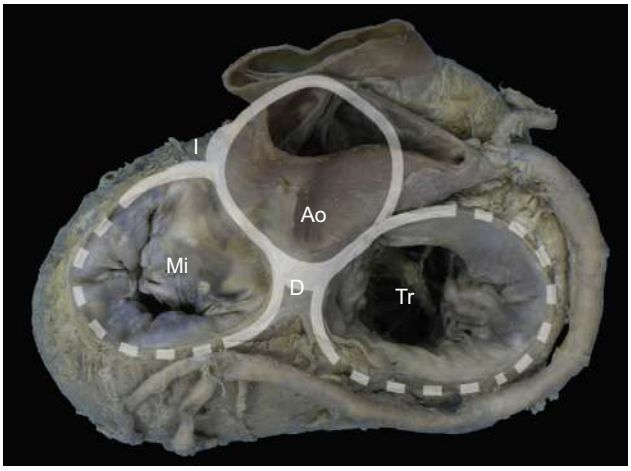


Figura 1. Anillo mitral. Visión macroscópica de la base del corazón que detalla las relaciones del anillo mitral con el esqueleto fibroso (representado gráficamente por los anillos aórtico y tricuspídeo) a través de los trígonos derecho e izquierdo y la unión mitroaórtica entre trígonos. Ao: aorta; D: trígono derecho; I: trígono izquierdo; Mi: válvula mitral; Tr: válvula tricúspide.

Dos de ellas tienen una distribución regular y dividen la estructura en dos valvas, la anterior o aórtica y la posterior o mural. Estas indentaciones principales identifican dos áreas de comisuras, la anterolateral y la posteromedial, que se caracterizan por tener una región central clara mediante transiluminación, sin zona rugosa distal, con los MP apuntando hacia ellas[22].

La valva anterior o aórtica es grande, triangular, con pocas o sin indentaciones. En la superficie auricular de la valva existe un reborde rugoso semilunar que ocupa el centímetro distal del velo. Define la línea de cierre valvular y su grosor se debe a la abundancia de cuerdas que se insertan en la superficie ventricular de esta área. Próxima a la zona rugosa se diferencia una zona membranosa, clara por transiluminación, que se extiende hasta la base de anclaje[22,23] (figura 2).

La valva posterior o mural tiene un anclaje más ancho al anillo auriculoventricular, pero es más corta que la anterior. Las indentaciones a lo largo del margen libre le dan una apariencia festoneada muy variable entre individuos, pero que se utiliza en la nomenclatura de Carpentier[24] para describir los diferentes segmentos: P1 como el más lateral, adyacente a la comisura anterior; P2 es el segmento central, y P3 es el segmento más medial, adyacente a la comisura posterior. El velo anterior que se opone a cada segmento recibe el mismo nombre: A1, A2 y A3. Se puede definir tres zonas en la valva posterior: una rugosa donde se sitúa la línea de cierre valvular, una clara o membranosa y una basal.

Las cuerdas tendinosas

Las CT son finas estructuras fibroelásticas[25] que se originan de los MP o directamente de la pared ventricular y se insertan en la cara ventricular de la VM (CT verdaderas), aunque también pueden conectar MP entre ellos o con la cavidad ventricular (CT falsas). De promedio, 25 CT se insertan en la VM y la mayoría de ellas se ramifican[26]. Se diferencian dos grandes grupos de cuerdas en función de su lugar de inserción y la forma de ramificación:

- Las cuerdas comisurales: son dos CT que nacen de las puntas de los MP, se ramifican radialmente como las aspas de un ventilador y se insertan en el margen libre de las comisuras. Tienen un grosor de 0,7-1 mm y una longitud de 12-14 mm.

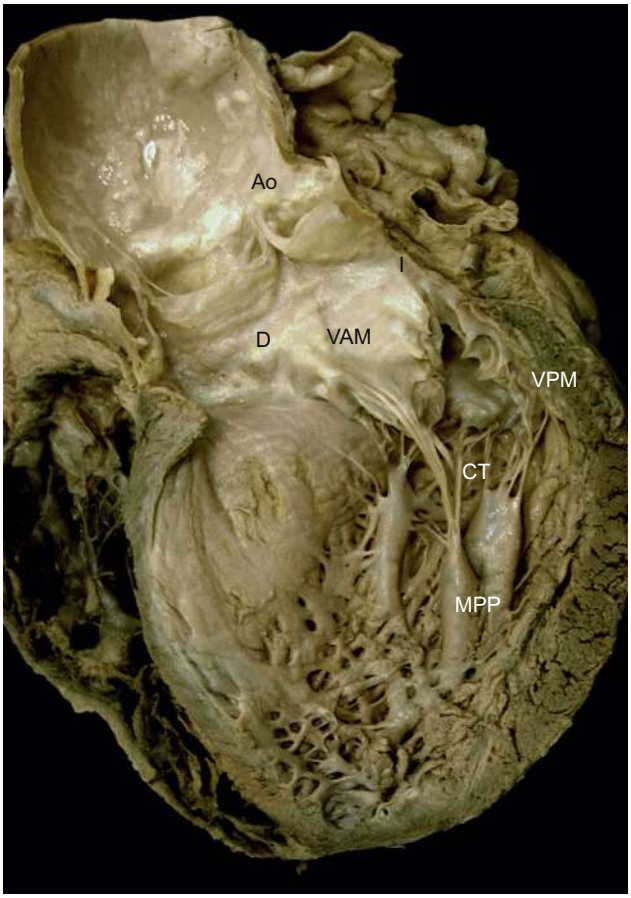


Figura 2. Complejo valvular mitral. Visión macroscópica de un corte longitudinal del corazón a través de su pared anterior y de la válvula aórtica, eliminando el músculo papilar anterior y sus cuerdas tendinosas. Obsérvese la relación de las estructuras anatómicas y el anclaje del complejo mitral al ventrículo a través de los músculos papilares. También es posible apreciar la inserción de las cuerdas tendinosas en la superficie ventricular de la valva anterior en su zona rugosa y la extensión hacia la aorta a través de la unión mitroaórtica, delimitada por los trígonos derecho e izquierdo. Ao: aorta; CT: cuerdas tendinosas; D: trígono derecho; I: trígono izquierdo; MPP: músculo papilar posterior; VAM: valva anterior mitral; VPM: valva posterior mitral.

- Las cuerdas de las valvas:
  - Unas nueve CT se insertan en la valva anterior exclusivamente en la parte distal del velo, en la zona rugosa. Característicamente, cada cuerda se divide en tres poco después de su origen en el MP. Una se inserta en el borde libre de la valva, otra más allá del borde libre en la misma zona rugosa y una intermedia se inserta entre las dos. El grosor medio es de 0,84 mm, con una longitud de 17,5 mm. Hay dos cuerdas especialmente gruesas (1,24 mm) que se insertan en la superficie ventricular de la línea de coaptación a las 4:00-5:00 (posteromedial) y a las 7:00-8:00 del cuadrante (anterolateral). Estas cuerdas son los *struts* y están presentes en más del 90% de los corazones examinados por el grupo de Lam et al[26].
  - Tres tipos de CT se insertan en la valva posterior. Las cuerdas características de esta son las basales que se originan directamente de la pared ventricular o de pequeñas trabéculas carnales y tienen una presencia y número muy variables (en promedio, dos cuerdas). De modo parecido a la valva anterior, 10 cuerdas se insertan en la zona gruesa de la valva posterior, aunque en general son más finas y cortas (0,65 y 14 mm), y otras dos se insertan en las indentaciones adoptando una ramificación radial similar a las cuerdas comisurales.

Los músculos papilares

Los MP son una especialización del miocardio del VI, una forma de transición del músculo al tejido conectivo de la VM pasando por las CT. Constituyen el anclaje del borde valvular libre al ventrículo y se posicionan en los segmentos medioapicales del VI alineados con las comisuras (figura 2). A la comisura anterolateral, habitualmente se conecta un solo MP y a la comisura posterolateral, dos o tres músculos en más del 60% de los casos (o un músculo con 2-3 cabezas)[23]. La irrigación del MP anterior es habitualmente doble con ramas septales de la arteria coronaria descendente anterior y ramas de la arteria coronaria circunfleja. El MP posterior tiene una irrigación coronaria dependiente de un solo vaso, habitualmente la arteria coronaria derecha, aunque en ocasiones la arteria circunfleja es la encargada de irrigarlo[4]. Esta particular distribución contribuye a la vulnerabilidad del MP posterior a lesiones y disfunciones isquémicas.

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

Diferentes etiologías convergen en la incompetencia funcional final de la VM a través de distintos mecanismos[27]. Desde una visión quirúrgica, Carpentier clasificó tres tipos funcionales de insuficiencia mitral[24,28] según la movilidad de los velos:

- Tipo I: movilidad de las valvas normal. Es el mecanismo funcional en los casos de dilatación anular y perforación de las valvas.
- Tipo II: movilidad de las valvas excesiva. Secundaria a elongación de cuerdas y prolapso que pueden asociarse a rotura de cuerdas y eversión del velo *(flail)*.
- Tipo III: movilidad de las valvas restringida.
  - o IIIa: movilidad sistodiastólica restringida típica de afección infiltrativa, habitualmente reumática.
  - o IIIb: movilidad sistólica restringida típica de la cardiopatía isquémica.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS DE LAS MODALIDADES DE IMAGEN

El análisis de las válvulas cardiacas por imagen requiere una elevada resolución temporal para reducir los artefactos de movimiento cardiaco y respiratorio[29]. Técnicamente se puede considerar la resolución temporal de un objeto en movimiento

Tabla 1
Aspectos técnicos de las modalidades de imagen

	Fluoroscopia	Ecocardiografía	TC	RM
Resolución temporal (ms)	7,5-33	15-60	75-135	20-50
Resolución espacial (mm)	0,3-1,2	0,6-1	0,4-0,6	1-2
Reconstrucción 3D	No	Sí	Sí	No
Campo de visión	No limitante	Limitante	No limitante	No limitante

3D: tridimensional; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

como la mínima diferencia de tiempo que la técnica es capaz de captar. Por lo tanto, esta se mide en milisegundos. La tabla 1 compara las características técnicas de las principales modalidades de imagen para la evaluación de las válvulas cardiacas y respecto a la fluoroscopia (principal técnica en intervencionismo).

La ecocardiografía y la resonancia magnética cardiaca (cardio-RM) tienen mayor resolución temporal que la cardio-TC. La manera de adquirir los datos es el principal factor diferenciador, ya que la cardio-TC necesita mover físicamente todo el arco de detectores *(gantry)* entre un cuarto y media vuelta (según el tubo sea único o doble), mientras que la ecocardiografía y la cardio-RM emiten pulsos (de ultrasonidos o de radiofrecuencia) para adquirir las imágenes. Estas dos técnicas (la ecocardiografía en su modalidad tridimensional [3D] y la cardio-RM en general), además, pueden realizar un promediado de diferentes ciclos cardiacos para mejorar su resolución temporal[30–36].

La resolución espacial es la mínima distancia que la técnica es capaz de detectar como dos estructuras diferentes. Nuevamente, las diferentes modalidades de imagen presentan grandes diferencias en resolución espacial. El ecocardiograma, por ejemplo, tiene su mayor resolución espacial cuando el objeto medido está en línea con el haz de ultrasonidos, cercano al transductor y en el área de máximo foco. En estas condiciones óptimas, la resolución espacial es de 0,6-1 mm. Las secuencias de cine en cardio-RM, las *balanced steady-state free precession*, tienen una resolución espacial máxima de 1-2 mm, mientras que la resolución espacial de la cardio-TC es de 0,4-0,6 mm en sus tres ejes del espacio (isotropismo) y no depende del área de interés, característica idónea para la reconstrucción 3D de datos[29,37].

Estos aspectos técnicos, junto con su disponibilidad y el tiempo de adquisición de los estudios, marcan el papel de las diferentes modalidades de imagen en la valoración y la monitorización de la reparación valvular. La tendencia actual prioriza la ecocardiografía (y la fluoroscopia) para guíar el implante, y se considera la cardio-TC para la planificación del procedimiento[38–41].

MONITORIZACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA EN LA REPARACIÓN PERCUTÁNEA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL: MITRACLIP®

Sistema MitraClip®

La plicatura quirúrgica de las valvas descrita por Alfieri ha permitido simplificar la reparación valvular de la IM nativa creando una técnica independiente del mecanismo de regurgitación[42–44]. Su sencillez y su versatilidad han permitido realizar un abordaje menos invasivo de la técnica, inicialmente con robótica[45] y finalmente percutánea.

Tras las primeras aproximaciones percutáneas fallidas con el sistema de sutura Mobius® (Edwards LifeSciencies Inc.; Irvine, California, Estados Unidos)[46], los primeros resultados esperanzadores fueron los publicados por St. Goar et al[47] en 2003 con el implante exitoso del MitraClip® en 12 de 14 cerdos. Hubo una desinserción de uno de los velos en los otros dos animales que

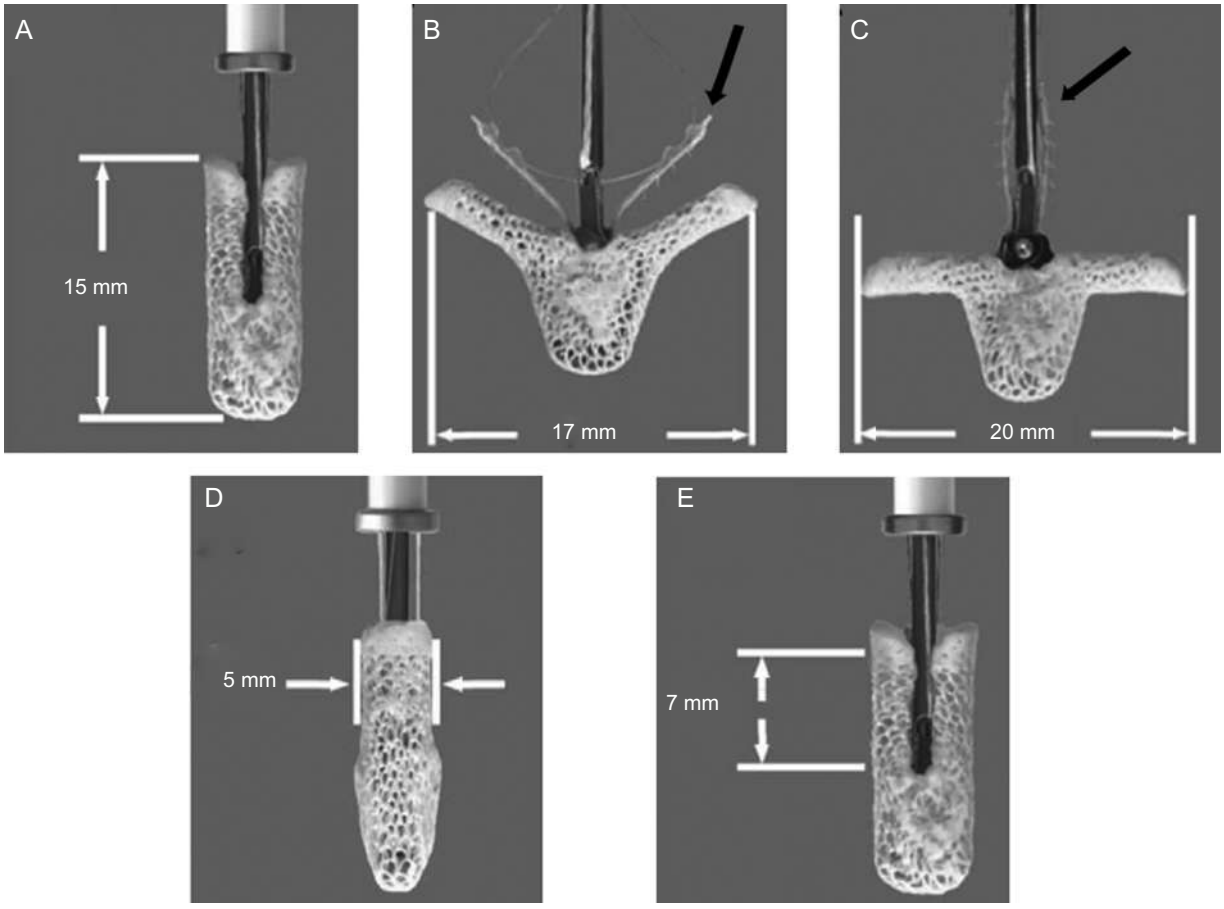


Figura 3. Sistema MitraClip®. Dimensiones y movimientos del clip. Se muestran las dimensiones máximas del dispositivo cerrado (A), abierto a 120° (B) con el sistema de *grippers* parcialmente cerrado (flecha negra) y abierto a 180° (C) con el sistema de *grippers* totalmente levantado (flecha negra). El panel inferior muestra la longitud máxima de velo que entra en el clip: 5 mm transversalmente y 7 mm longitudinalmente. Reproducido con modificaciones con el permiso de Abbott Vascular®.

reforzó la necesidad de monitorización ecocardiográfica de la captura o *grasping*.

MitraClip® (Abbott Vascular; Menlo Park, California) es un sistema de catéteres triaxial con un clip implantable en la punta. Está compuesto por un catéter guía deflectable a través del cual se cruza el catéter liberador del clip (*clip delivery system* [CDS]). El CDS permite realizar movimientos en los tres planos del espacio. Finalmente, el dispositivo MitraClip® es de cromo-cobalto de 5 mm de ancho, con dos brazos articulados que pueden abrirse hasta 240°. En su interior hay un sistema de ganchos o *grippers* que permiten capturar con firmeza las valvas y crear un doble orificio mitral. El exterior del clip está recubierto por una malla de poliéster. Es un dispositivo reposicionable y extraíble, y se puede implantar múltiples clips para optimizar el resultado[14,48] (figura 3).

Aportaciones de la visión tridimensional al análisis bidimensional de la válvula mitral

La complejidad anatómica de la VM hace necesario el uso de diferentes planos para construir un sistema de estudio con ETE bidimensional que incluya cuatro planos medioesofágicos y un plano transgástrico[49]. Sin embargo, desde una perspectiva 3D, y gracias a la experiencia generada por los implantes de MitraClip®, se puede redefinir este sistema.

Como se ha relatado previamente, cuando los patólogos comenzaron a describir la VM, uno de los problemas que se encontraron fue el de definir los velos, ya que en realidad se trata de una estructura continua insertada en el anillo, separada por indentaciones[22]. El marcador anatómico que definieron para separar el velo aórtico del mural fue las comisuras, que a su vez identificaron por la inserción de un tipo específico de CT (las cuerdas comisurales) alineadas con los MP[23]. Es decir, que los MP apuntan a las comisuras (figura 4), y esta referencia marca el eje largo de la válvula, el plano intercomisural mitral. Siguiendo la nomenclatura de Carpentier[24], este plano en ecocardiografía muestra tres festones de la válvula, de medial a lateral, P3-A2-P1. El plano ortogonal al intercomisural (añadiendo 90° de rotación de motor), cuando está centrado en A2-P2, corta característicamente el tracto de salida del VI y se conoce como tracto de salida del VI (TSVI). Con ligeras rotaciones manuales de la sonda hacia una y otra comisura, se puede cortar los festones A3-P3 y A1-P1.

El desarrollo matricial de las sondas de ecografía permite visualizar simultáneamente dos planos ortogonales. Partiendo del plano intercomisural, un plano ortogonal por el centro obtiene A2-P2 (figura 5). Si se lateraliza el plano ortogonal hacia los segmentos laterales, se obtiene A1-P1, y si se mueve el plano ortogonal hacia los segmentos mediales, A3-P3. Finalmente y para completar el análisis, es necesario visualizar la válvula en 3D (figura 6). Esto permite definir mejor todos los festones y las indentaciones de la válvula.

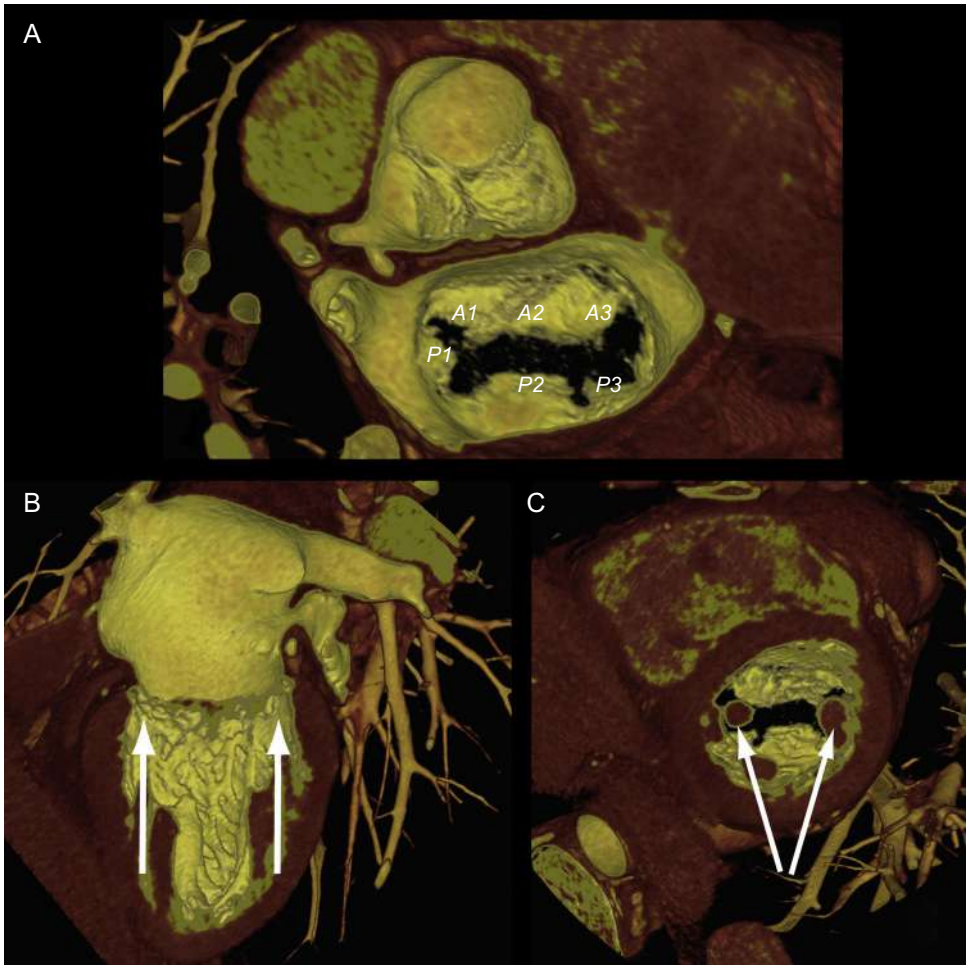


Figura 4. Complejo valvular mitral en tomografía computarizada cardiaca. Reconstrucción tridimensional en renderización de volumen que muestra una válvula mitral desde una visión quirúrgica y sus diferentes segmentos según Carpentier (A). Las vistas longitudinal (B) y transversal (C) del ventrículo muestran la alineación de los músculos papilares hacia las áreas comisurales.

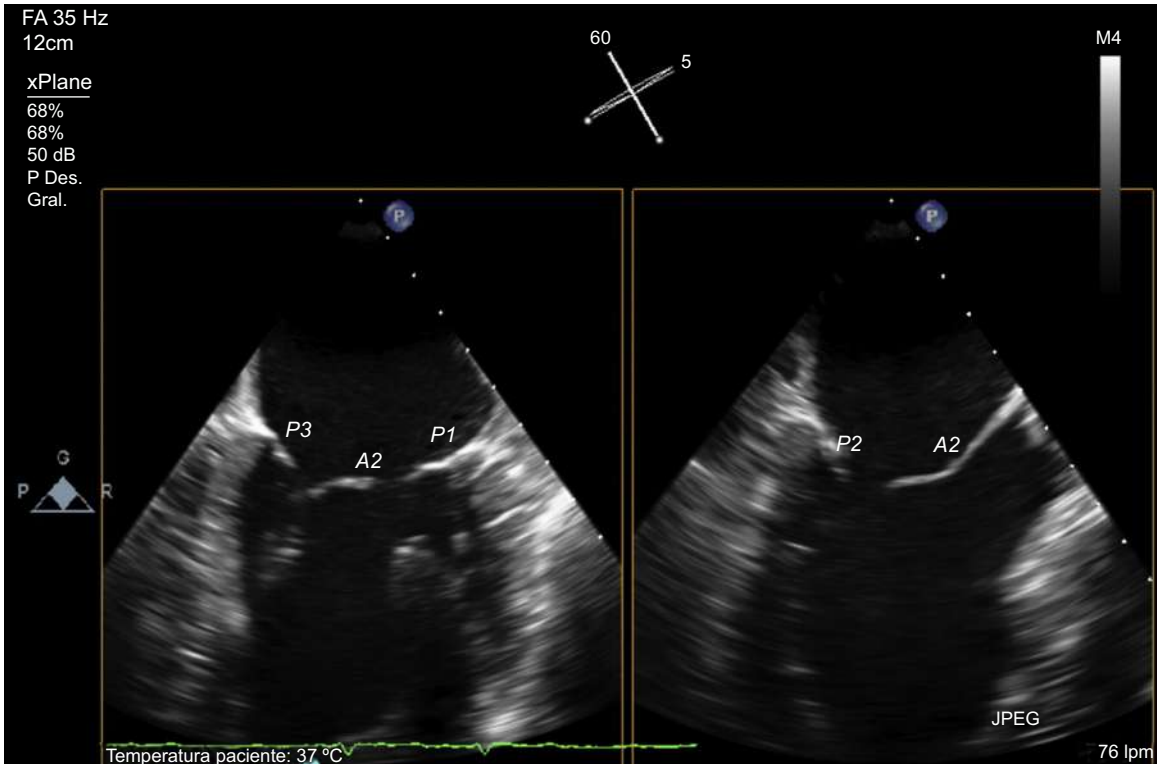


Figura 5. Análisis valvular mitral con ecocardiografía transesofágica. Imagen de ecocardiografía transesofágica multiplanar que visualiza simultáneamente dos planos ortogonales. Obsérvese la vista intercomisural a la izquierda, identificada por la visualización de tres segmentos valvulares independientes (P3-A2-P1) y por la cabeza de los músculos papilares. Una vez identificado el eje largo de la válvula, en el plano ortogonal a 90° se halla la vista en tres cámaras, completamente coaxial a la línea de coaptación central (A2-P2). Se obtiene el mismo plano ortogonal rotando el plano a 150°.

Este sistema de estudio con tres planos de ecocardiografía (intecomisural, TSVI y 3D) permite definir con exactitud la anatomía funcional y la localización de la regurgitación.

Selección de pacientes

Los primeros criterios anatómicos de la VM para seleccionar a los pacientes candidatos a la reparación con MitraClip® se establecieron en los estudios EVEREST[48,50,51] (figura 7). Tras demostrar la seguridad y los resultados en una primera fase[48,50], se llevó a cabo el estudio pivotal de la técnica, el EVEREST II. En él se aleatorizó a 279 pacientes con IM candidatos a cirugía en dos grupos con asignación 2:1 a percutánea o quirúrgica. El perfil clínico de los pacientes tratados percutáneamente fue el de un varón (62%) de 67 años con antecedentes de cardiopatía isquémica (el 47%, el 22% de ellos con infarto de miocardio previo), afectado de IM degenerativa (73%) de grado III-IV, sintomática (el 91% con insuficiencia cardiaca, el 34% con fibrilación auricular) y en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II (40%) o III (45%) que mantenían una fracción de eyección del VI del 60%[51]. Este perfil clínico ha evolucionado en la práctica real[16,52–55] hacia el tratamiento de pacientes no quirúrgicos, más añosos (71 años), con IM funcional (70%) en NYHA III-IV (90%) y fracción de eyección del 34%, que alcanzan, a los 9 meses de seguimiento, NYHA I-II (el 78% de los pacientes), con IM de grado I-II (89%) y mortalidad del 15%[56] en el periodo de seguimiento.

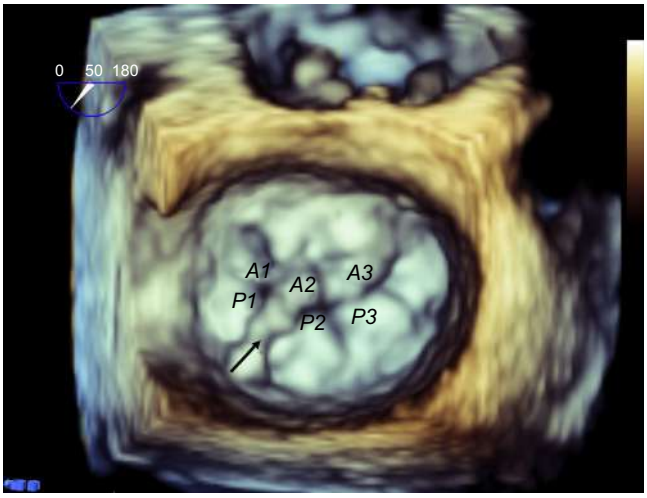


Figura 6. Válvula mitral en visión quirúrgica. Ecocardiografía transesofágica tridimensional de la válvula mitral que permite una rápida identificación de todos los festones valvulares y la detección de una rotura de cuerda tendinosa con *flail* del velo que afecta aisladamente al festón A2.

Los criterios ecocardiográficos también han evolucionado. La elevada seguridad del procedimiento y el perfil de los pacientes tratados con alto riesgo quirúrgico y sin otras opciones terapéuticas han extendido los criterios de elegibilidad para la reparación con este dispositivo, aparentemente sin penalizar los resultados de seguridad el éxito del procedimiento[57,58]. Los criterios propuestos actualmente con base en la experiencia acumulada son los publicados por Boekstegers et al[59] y se recogen en la tabla 2. Identifican tres categorías de morfología valvular a reparar; una morfología óptima para los centros que empiezan con el dispositivo y que agrupa los criterios EVEREST, una morfología valvular posible reservada para centros con experiencia y una morfología valvular difícil o imposible.



Figura 7. Criterios anatómicos de reparabilidad clave. A: criterios anatómicos de reparabilidad en una insuficiencia mitral funcional; la profundidad de coaptación es la medida desde la altura del anillo al borde de los velos (a) y debe ser < 10 mm; la longitud de coaptación es la superficie de contacto entre ambos velos (b). B y C: criterios anatómicos de reparabilidad clave en insuficiencias mitrales degenerativas por prolapso o *flail* desde una reconstrucción tridimensional (B) y en un plano de tracto de salida del ventrículo izquierdo (C); la anchura del *flail* (c) debe ser < 15 mm y la altura (d), < 10 mm.

Guía del implante

La ecocardiografía es imprescindible para guiar el implante de MitraClip® y actualmente es el procedimiento intervencionista más dependiente de una técnica no fluoroscópica. El sistema del implante se resume en los siguientes pasos.

Punción transeptal

Es un punto clave del procedimiento y la fuente de la mayoría de las complicaciones. El sistema de catéteres triaxial permite movimientos en las tres direcciones del espacio y la punción transeptal (TS) es el eje a partir del cual todos estos movimientos van a realizarse. Cuando la punción TS está alineada con la línea central de coaptación mitral (A2-P2), se consiguen movimientos más puros sobre los ejes de la válvula (lateral-medial y anterior-posterior). La distancia desde la TS al punto de coaptación de los velos debe ser > 40 mm para permitir las maniobras en la aurícula, con una distancia ideal alrededor de 45 mm para que el catéter liberador llegue al VI.

La punción óptima se consigue habitualmente en la zona posterior de la fosa oval. Para superar esta primera etapa, es imprescindible utilizar un lenguaje común con el hemodinamista:

- Se describe como superior-inferior el sentido en el plano bicavo (90-120°) y es el movimiento de avance y retroceso de la aguja de TS. Superior cuando se desplaza hacia la vena cava superior o craneal e inferior cuando lo hace en sentido caudal.
- Se describe como anterior-posterior el sentido en el plano de grandes vasos (25-45°). Es un movimiento de rotación de la aguja de TS y el marcador por fluoroscopia suele ser un catéter *pigtail* en la aorta. Anterior cuando se desplaza hacia la aorta y posterior cuando se aleja de ella hacia la pared posterior de la aurícula.

El protocolo en la guía del TS incluye tres vistas de ETE: dos de posicionamiento (bicava y de eje corto) y una de confirmación de altura (de cuatro cámaras a 0°). La recomendación habitual es realizar una punción en la parte más superior de la fosa oval del plano de bicava y en la zona medioposterior del plano de grandes vasos, con una altura alrededor de los 45 mm (figura 8).

Se tiende a pensar que el movimiento superior-inferior se traduce proporcionalmente a la altura de punción, es decir, que si en un punto concreto el TS está a 50 mm, bajando 5 mm en el plano de bicava el TS quedará a 45 mm. Pero para que ello ocurriera, el corazón debería estar completamente vertical. Y lo habitual es que el corazón, y más cuando hay dilatación auricular, se encuentre en posición horizontal (figura 9). Por ello puede ser difícil encontrar el punto de punción y que los movimientos craneocaudales no se traduzcan en cambios significativos en la altura. En estos casos la ETE 3D ayuda a entender el comportamiento del catéter y puede definir con mayor precisión el sitio de punción (figura 10).

Introducción del catéter guía y del sistema liberador del clip

Una vez realizado el TS, lo habitual es realizar el intercambio de catéteres a través de una guía Amplatz® *extra stiff* en la vena

Tabla 2
Criterios anatómicos ampliados para MitraClip®

Morfología valvular óptima	Morfología valvular posible	Morfología valvular difícil o imposible
Enfermedad central en segmento 2	Enfermedad en segmentos 1 o 3	Válvula mitral perforada o *cleft*
Ausencia de calcificación valvular	Ligera calcificación fuera de la zona de *grasping*, calcificación del anillo, tras anuloplastia	Calcificación importante en la zona de *grasping*
Área valvular mitral > 4 cm^2	Área valvular mitral > 3 cm^2 con buena movilidad residual	Estenosis mitral hemodinámicamente significativa (AVM < 3 cm^2 y gradiente medio ≥ 5 mmHg
Velo posterior móvil ≥ 10 mm	Velo posterior móvil de 7–10 mm	Velo posterior móvil < 7 mm
Profundidad de coaptación < 11 mm	Profundidad de coaptación ≥ 11 mm	
Velo de grosor y movilidad normales	Restricción sistólica de la movilidad (tipo IIIb de Carpentier)	Restricción sistodiastólica de la movilidad (tipo IIIa de Carpentier)
Anchura del *flail* < 15 mm y altura del *flail* < 10 mm	Anchura del *flail* > 15 mm en caso de dilatación del anillo y posibilidad de implantar múltiples clips	Síndrome de Barlow con *flail* multisegmentario

AVM: área valvular mitral.

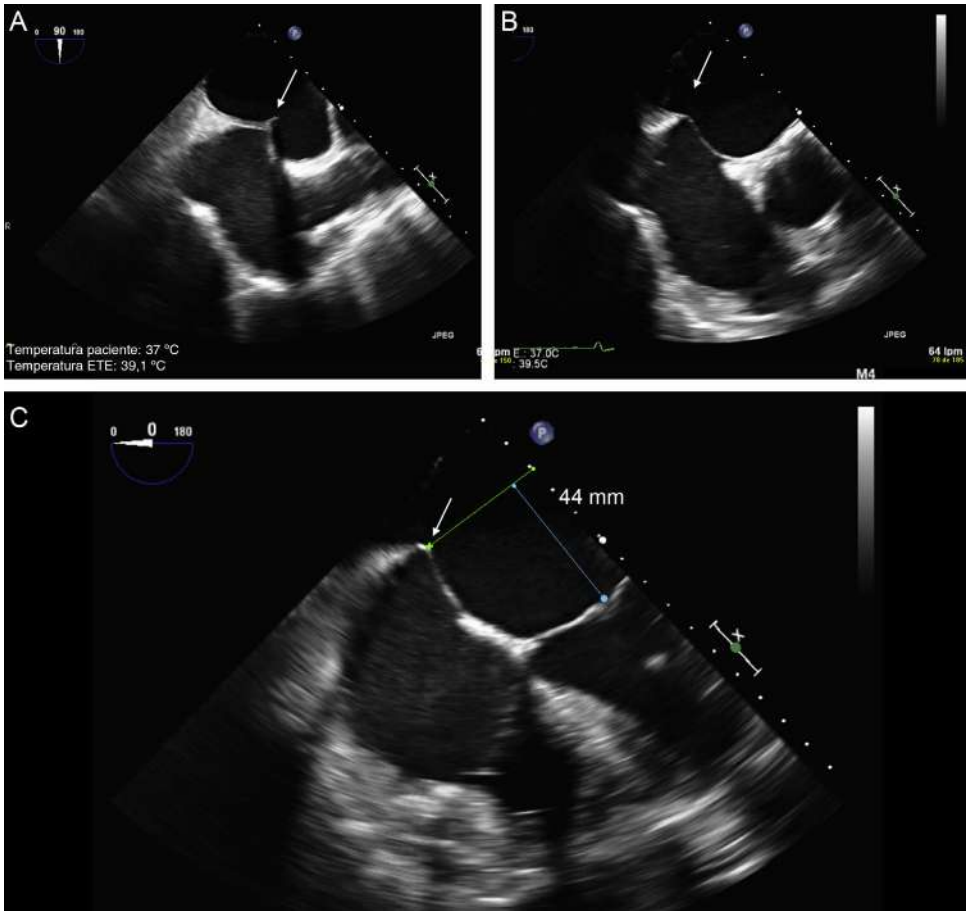


Figura 8. Punción transeptal guiada con ecocardiografía transesofágica bidimensional. A: plano en bicava y punción en el centro de la fosa oval (flecha). B: plano en eje corto de grandes vasos con una punción posterior (flecha), alejada de la aorta. C: plano de cuatro cámaras para medir la altura desde la punción a la línea de coaptación valvular, que debe hallarse a unos 45 mm.

pulmonar superior izquierda, guiado por fluoroscopia y ecografía. El catéter guía deflectable se introduce con un dilatador, que se reconoce por su forma cónica y sus marcas ecogénicas. A continuación se retira el dilatador junto con la guía y queda el catéter guía en la aurícula izquierda. Este se reconoce fácilmente por dos líneas ecogénicas circunferenciales en su punta (figura 11). Después se introduce el CDS a través del catéter guía con monitorización ecográfica y evitando lesionar la pared auricular. Diferentes movimientos combinados del catéter guía deflectable y el CDS son necesarios para dirigir la punta del clip al centro de la VM y en dirección al ápex ventricular. Para la monitorización ecocardiográfica, habitualmente se utiliza una vista en dos planos

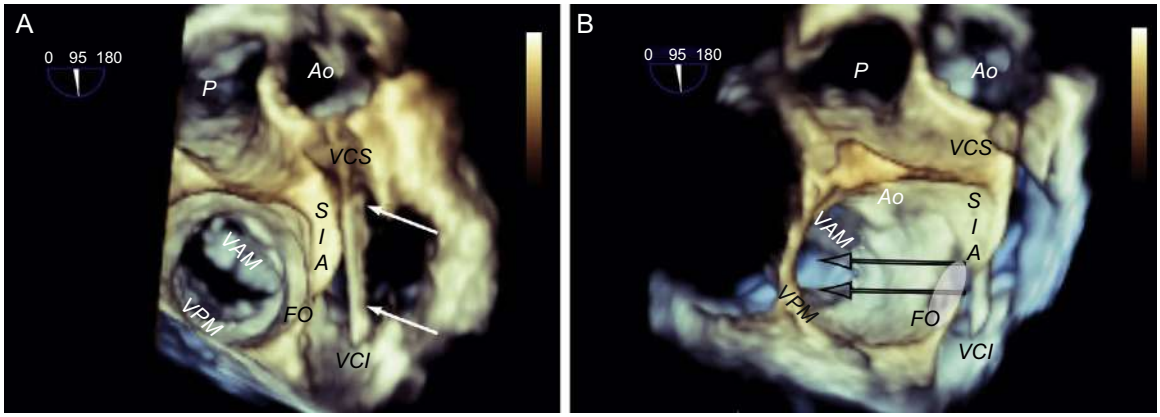


Figura 9. Comportamiento del catéter de punción transeptal en corazones horizontalizados. A: relación de las estructuras con el catéter de punción (flechas); en la posición craneal del septo interauricular, el catéter está situado en la región anterior, mientras que en la posición más caudal, el catéter está situado en la región posterior. B: la misma imagen tridimensional, ligeramente ladeada para apreciar mejor la relación de la fosa oval con la línea de coaptación mitral; obsérvese que el trayecto craneocaudal del catéter tiene poca repercusión en la altura de punción (flechas), que depende más de la posición anterior-posterior; cuando el catéter gira acercándose a la aorta, la punción es más baja, y cuando se aleja, es más alta. Ao: aorta; FO: fosa oval; SIA: septo interauricular; VAM: valva anterior mitral; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior; VPM: valva posterior mitral.

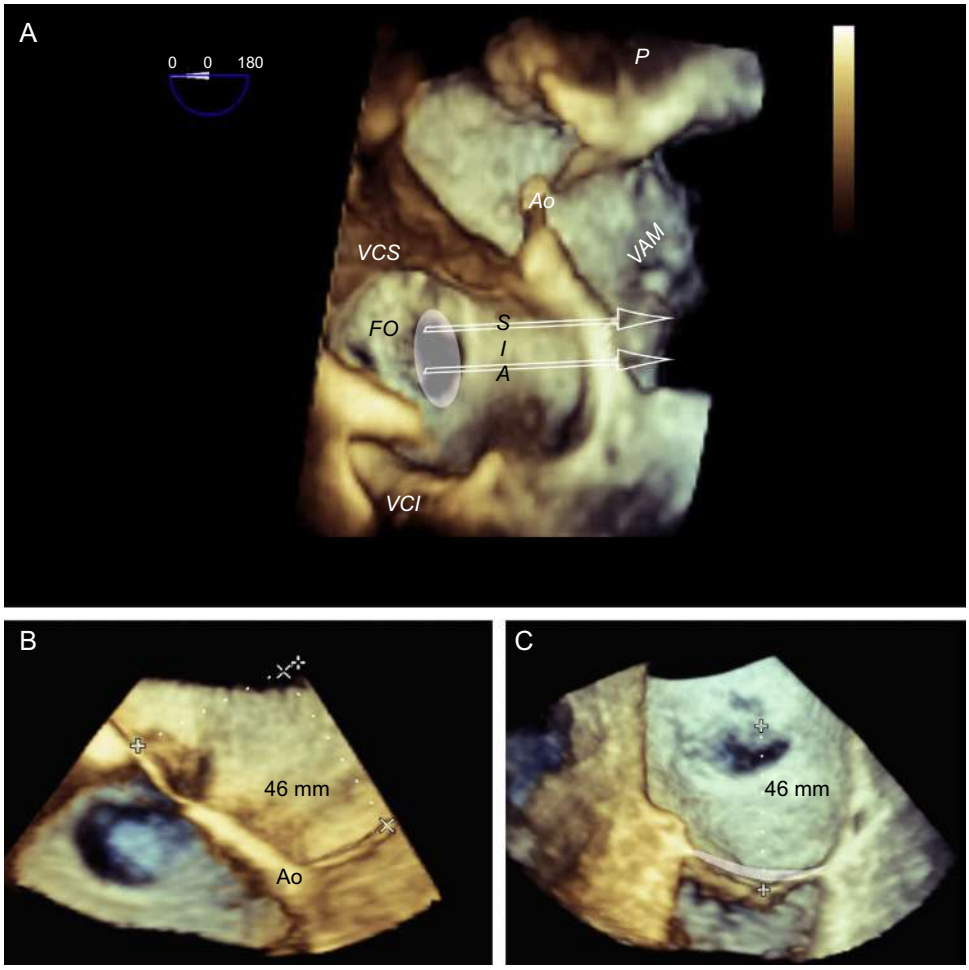


Figura 10. Planificación tridimensional de la punción transeptal. Imagen de ecocardiografía transesofágica tridimensional desde una vista ventricular (A), en la que se puede observar la posición horizontal del corazón y cómo los movimientos craneocaudales del catéter no reflejan cambios significativos de la altura de la punción en la línea de coaptación mitral (flechas); por este motivo la punción en la visión en bicava se puede hacer en el centro sin que ello repercuta en la altura. B: vista de cuatro cámaras en tres dimensiones; la punción en la zona más posterior de la fosa (alejada de la aorta) tiene una altura alrededor de los 45 mm. C: vista tridimensional modificada con el septo interauricular de cara, alineando el anillo mitral al plano Z; este movimiento de alineación del anillo al plano Z permite tomar mediciones más exactas, calculando una altura desde la parte posterior de la fosa a la línea de coaptación de 46 mm. Combinando la información de los tres paneles, se puede planificar una punción en el centro de la fosa oval en el plano en bicava y posterior en el plano de grandes vasos, ligeramente diferente de la punción superior y posterior que se recomienda habitualmente. Ao: aorta; FO: fosa oval; SIA: septo interauricular; VAM: valva mitral anterior; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior.

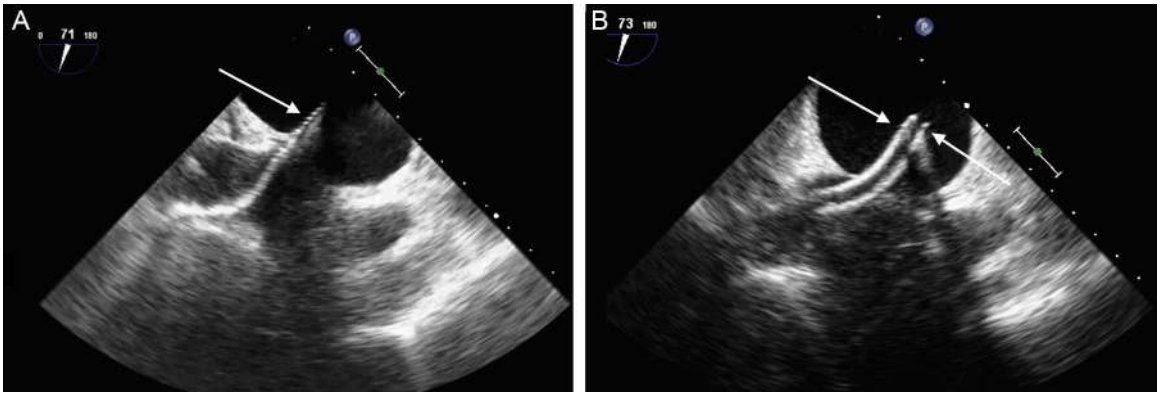


Figura 11. Monitorización del acceso transeptal. A: imagen de ecocardiografía transesofágica que muestra el paso del dilatador a nivel del septo interauricular con las marcas ecogénicas en la punta (flecha). B: imagen del catéter guía una vez retirado el dilatador, con las marcas que limitan su punta (flechas).

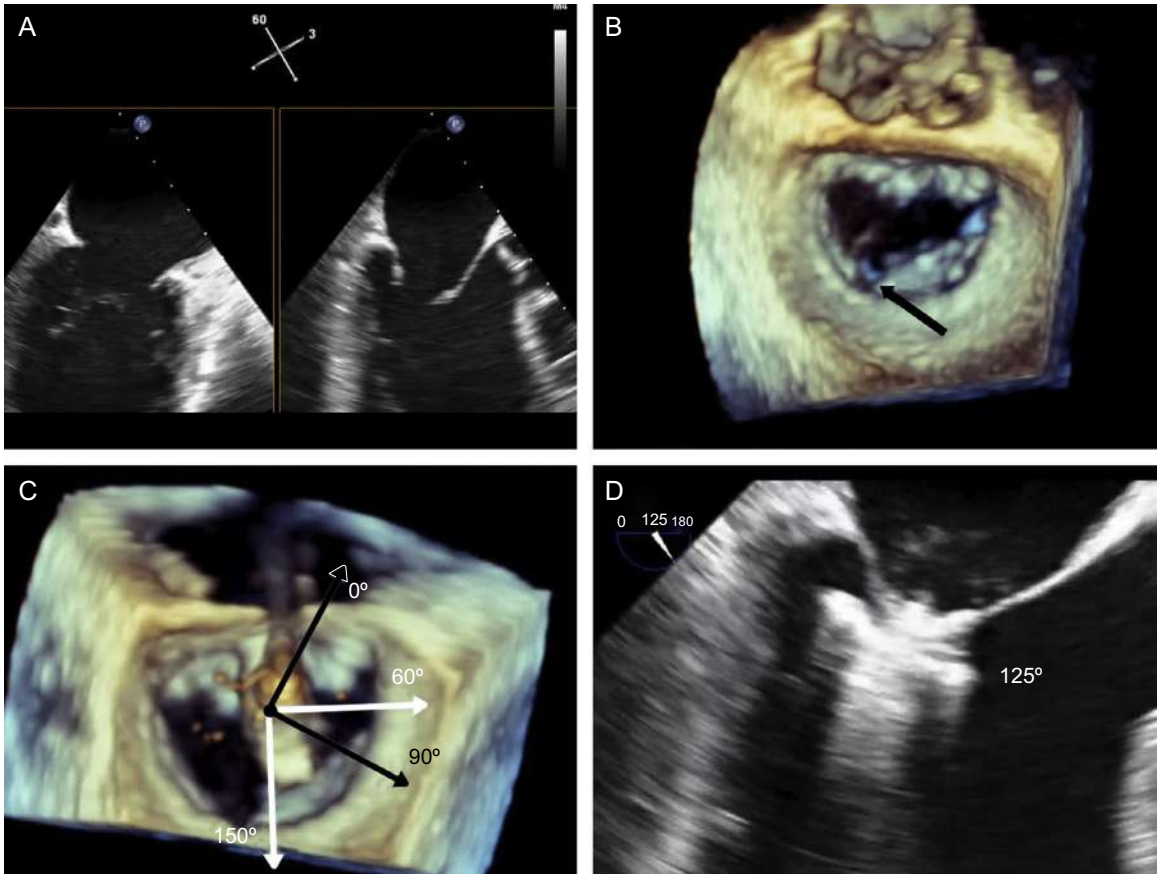


Figura 12. Plano de implante. La geometría de esta válvula mitral presenta el plano intercomisural a 60° (A), por lo que el plano de tracto de salida del ventrículo izquierdo está a 150°. Sin embargo, debido a la marcada indentación que separa P1 de P2 (B, flecha), el plano de implante está ligeramente angulado. Para localizar el plano de implante, primero hay que confirmar con ecocardiografía transesofágica tridimensional la coaxialidad con la zona que se va a tratar (C), y seguidamente buscar con movimientos de motor el plano bidimensional donde se visualizen mejor los dos brazos del clip abiertos (D).

ortogonales, intercomisural y del TSVI, observando la trayectoria del clip.

El siguiente paso es alinear los brazos del clip con la línea de coaptación valvular mediante giros en sentido horario y antihorario hasta alcanzar la coaxialidad buscada. Se usa la ETE 3D posicionando la VM en visión quirúrgica, con la aorta a las 12:00 y la orejuela a las 9:00 del cuadrante (figura 12).

Avance del sistema liberador del clip y grasping de los velos

Tras comprobar la perpendicularidad del CDS y la coaxialidad del clip, se procede a avanzarlo al VI. Estos pasos previos son de vital importancia para minimizar los movimientos del clip dentro del VI y evitar complicaciones con las CT. El avance del CDS, cuando se trata de un primer clip, se realiza con el dispositivo abierto y orientado, habitualmente, al centro de la regurgitación. Se monitorizan estos pasos con planos ortogonales simultáneos intercomisural y del TSVI. Es importante seleccionar correctamente el plano de ecocardiografía para monitorizar el implante, de modo parecido a la proyección óptima de la fluoroscopia en los implantes percutáneos de prótesis aórticas[60]. Para ello hay que buscar el plano en cada paciente. Cuando el implante del clip está planeado en A2-P2, la búsqueda de un buen plano intercomisural permite definir el plano de implante sumando 90° al intercomisural. Cuando el clip no está planeado en el centro de A2-P2, una vez confirmada con ETE 3D la coaxialidad del sistema con la válvula, hay que buscar con el motor de la sonda transesofágica el plano, alrededor del TSVI, que mejor visualiza el clip en toda su extensión (figura 12).

Una vez en el ventrículo, la máxima preocupación es la captura o *grasping* de los velos, monitorizados con una vista ampliada del plano de implante. El *grasping* se realiza retirando el clip con los brazos abiertos y maniobrando el catéter para conseguir que los velos reposen en estos brazos (figura 12). Una vez alcanzado, se bajan las *grippers*, se cierra el clip y se valora el resultado.

Valoración del resultado

La valoración del *grasping* es un aspecto clave que depende completamente de la ecocardiografía. Analiza tres aspectos: la reducción del grado de regurgitación, el grado de estenosis generada y la anatomía del *grasping*.

Se debe evaluar el grado de regurgitación residual en las condiciones hemodinámicas (presión arterial, apoyo vasoactivo) y técnicas (parámetros del ecógrafo) más parecidas a las de la evaluación basal de la regurgitación, en la sala de hemodinámica y con anestesia general. De acuerdo con las guías desarrolladas por las sociedades europeas y americanas de ecocardiografía, varios son los parámetros que gradúan la gravedad de la IM[3,61]. No es el objetivo de este texto realizar un análisis exhaustivo de la gradación de la IM, aunque sí se comentan las limitaciones de algunos métodos de valoración tras el MitraClip®. No hay consenso

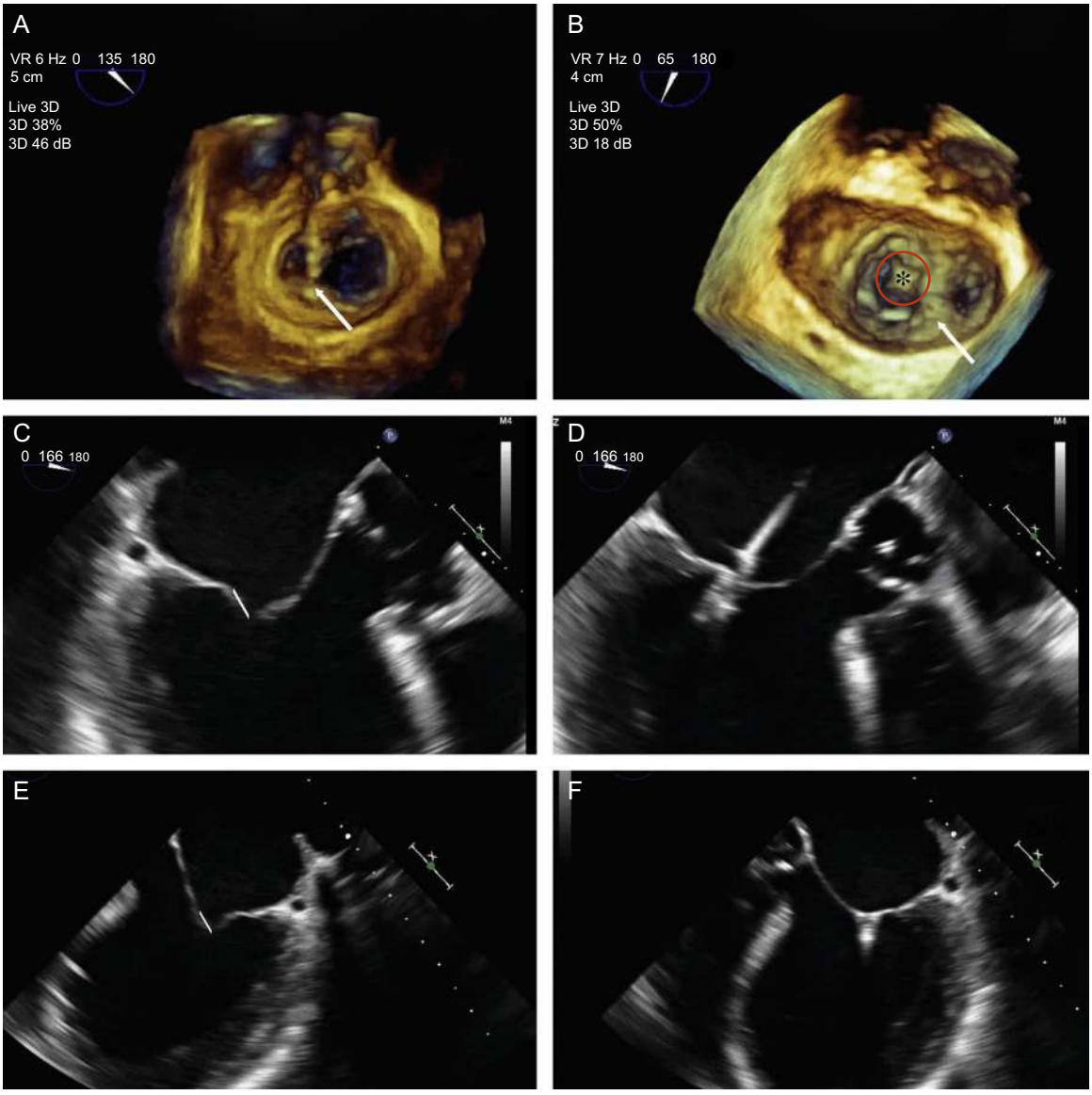


Figura 13. Anatomía del *grasping*. La amplitud del *grasping* se analiza con ecocardiografía transesofágica tridimensional de la válvula mitral. A: amplitud de inserción del velo posterior menor que la del clip (flecha), con una imagen del vértice de la «pirámide» estrecha. B: el clip se ha soltado del velo posterior (asterisco) y se ha implantado un nuevo clip medial al primero; obsérvese la amplitud del vértice de la «pirámide» con el nuevo clip (flecha) en comparación con el clip anterior. C-E: longitud de los velos posterior (C y D) y anterior (E y F) capturados por el clip; se obtienen a partir de pequeños movimientos de barrido de la sonda alrededor del clip.

sobre cómo evaluar la IM residual tras la formación de un doble o triple orificio valvular[62]. Aunque el análisis en un laboratorio central de ecocardiografía mostró cambios significativos en el volumen regurgitante, la valoración por Doppler color y por flujo en venas pulmonares[63], un trabajo reciente ha mostrado baja concordancia interobservadores y sobrestimación de la gradación de la IM residual por ecocardiografía respecto a la cardio-RM[64].

Así pues, se debe realizar un abordaje multiparamétrico, similar al realizado en las válvulas nativas[3,61], teniendo en cuenta algunas consideraciones:

- La valoración por área de color cuando hay múltiples *jets* sobrestima el grado de regurgitación[65].
- La velocidad de la onda E se incrementa a medida que lo hace el grado de estenosis valvular[3,61,66].
- La cuantificación por el método *Proximal Isovelocity Surface Area* (PISA) no está validado cuando hay más de un orificio regurgitante[67].
- La medida sumatoria de venas contractas no está validada cuando hay más de un orificio regurgitante.
- Una reducción «significativa» del grado de IM refleja un cambio hemodinámico instantáneo, valorable eliminando la onda sistólica invertida en las venas pulmonares, normalizando la presión auricular izquierda, aumentando el gasto cardiaco y la presión arterial sistólica y reduciendo las resistencias vasculares[68].

La estenosis valvular significativa —definida como un área $< 1{,}5$ cm^2— es excepcional cuando se implantan 1-2 clips, sin evidencia de progresión a los 4 años de seguimiento[48,69]. Una valoración en la sala de hemodinámica mediante el gradiente medio es la alternativa más rápida y factible, con un punto de corte de 5 mmHg como predictor de gradientes elevados al alta[70].

Tras conseguir una satisfactoria reducción de la IM con el *grasping*, es necesario aplicar un protocolo de evaluación de la anatomía del tejido alrededor del clip para reducir la potencial

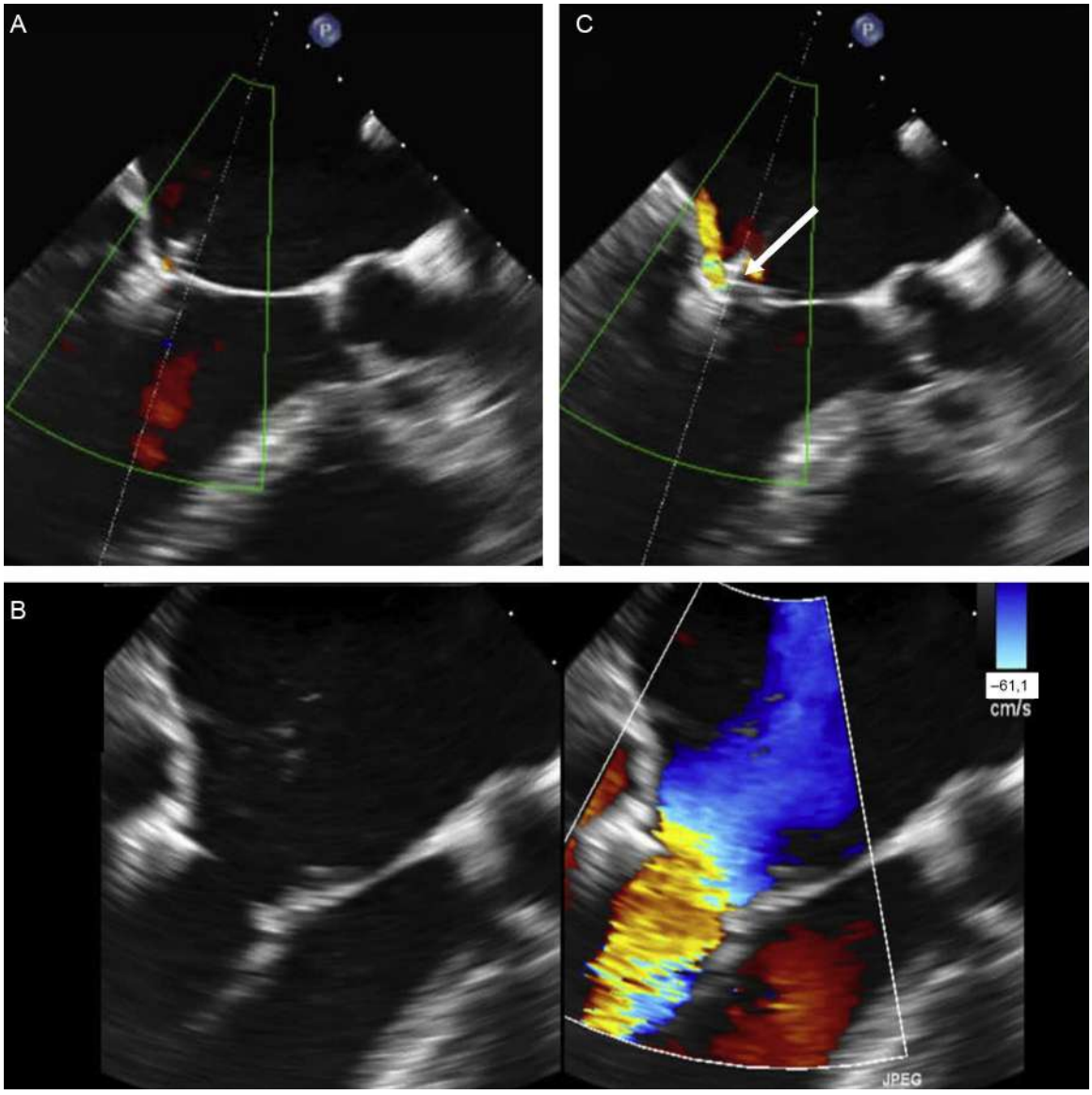


Figura 14. Desinserción aguda del velo anterior. A: aparentemente hay buen *grasping* de ambos velos y reducción de su movimiento. B: sin embargo, tras la liberación del clip se observa desinserción aguda del velo anterior. C: analizando el *grasping* con detalle, se observa una estructura que se mueve por encima del clip (flecha) y un chorro regurgitante que se origina a ese nivel. El implante previo de un primer clip dificultó el análisis del *grasping* de este segundo dispositivo.

desinserción del dispositivo[44,71]. Este protocolo incluye la movilidad del velo anterior y la cantidad de velo introducido en un plano a 0°, la movilidad del velo posterior y la cantidad de velo introducido en el plano de implante (habitualmente el TSVI) y la amplitud de ambos velos introducida en una imagen 3D (figura 13):

- En los planos a 0° y en el TSVI, se debe observar una restricción del movimiento de los velos anterior y posterior respectivamente. Con pequeños movimientos de rotación manual de la sonda, es posible medir la longitud de velo introducida, que puede llegar a ser de hasta 7 mm; se recomienda una cantidad de velo $\geq$ 5 mm.
- En la imagen 3D se observa la amplitud del tejido insertado y la formación de dos pirámides cuyo vértice debe ser al menos de la amplitud del clip, 5 mm. En los *grasping* con amplia cantidad de tejido capturado, los vértices de las pirámides tienen mayor amplitud que el propio clip, probablemente por la tensión generada.

Liberación del dispositivo

Si el resultado conseguido es satisfactorio, se procede a la liberación del dispositivo. En caso contrario, se puede reposicionar. Este paso se debe monitorizar para detectar complicaciones. La más frecuente (aunque no reportada en los trabajos) es el aumento del grado de regurgitación. La liberación del clip elimina el soporte que ofrecía el CDS y la tensión acumulada. Esto cambia la relación del dispositivo con el tejido valvular adyacente e incrementa los *jets* regurgitantes de ambos lados del clip (las nuevas comisuras generadas).

Una complicación temida, aunque infrecuente, es la desinserción *(detachment)* de uno de los velos (figura 14). No se ha descrito la embolización completa del dispositivo. El protocolo de análisis

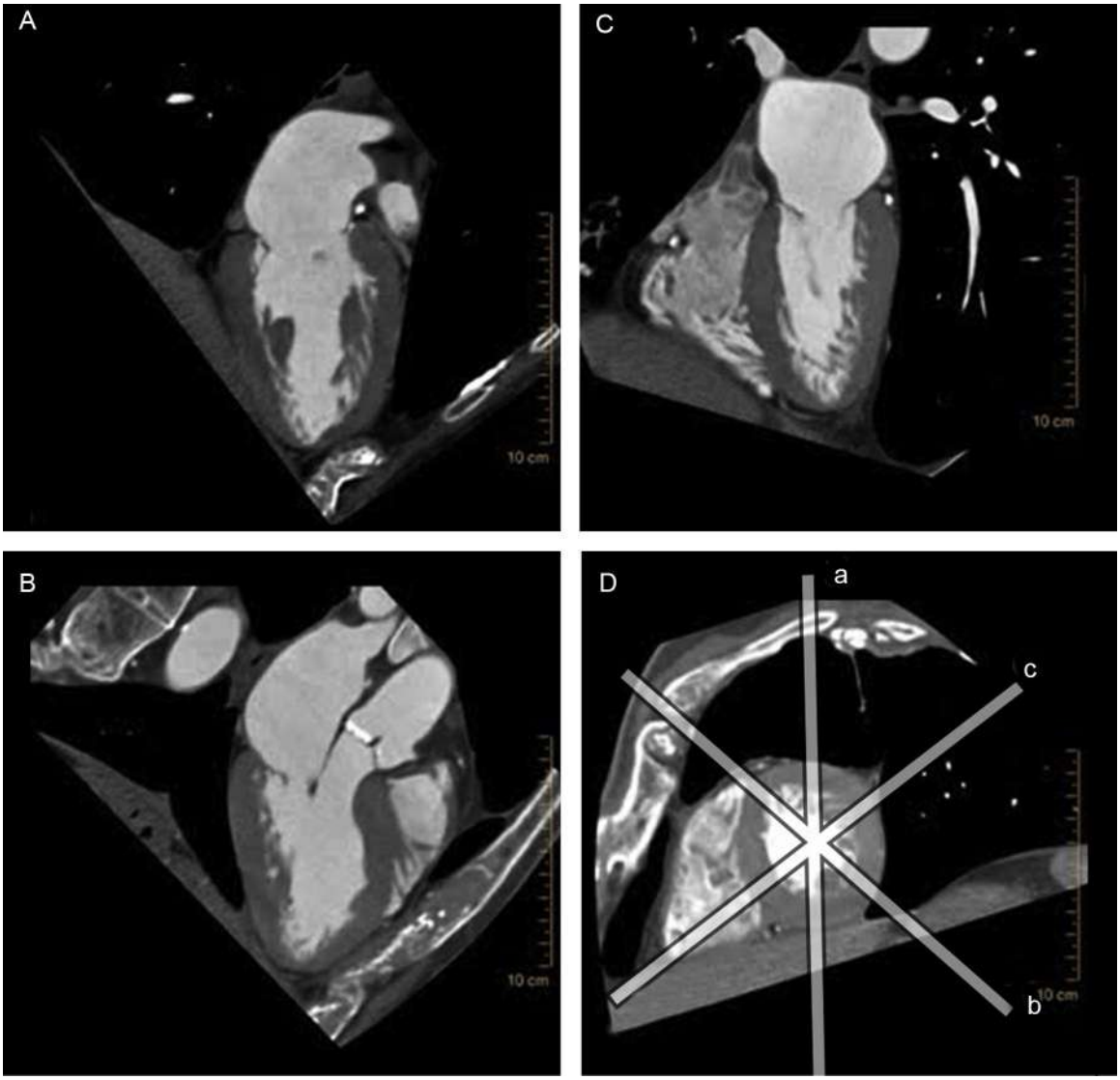


Figura 15. Reconstrucción multiplanar en tomografía computarizada cardiaca. Obsérvese la excelente resolución espacial en los tres planos del espacio que permite un análisis minucioso de todo el complejo valvular mitral. A: plano longitudinal vertical del corazón. B: plano de tres cámaras con el tracto de salida del ventrículo izquierdo. C: plano longitudinal horizontal del corazón. D: eje corto del corazón y los cortes por donde pasan los otros tres planos (a-c).

del implante ha reducido su incidencia desde el 14,3%[47] en experimentación animal y el 4,8%[52] al inicio de la experiencia clínica hasta el actual 1,9%[53].

PLANIFICACIÓN CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN LA REPARACIÓN PERCUTÁNEA DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

Varios factores están favoreciendo el uso de la cardio-TC en la planificación de la reparación percutánea de la IM con la mirada puesta en la prótesis mitral transcatéter. Hay significativas diferencias en la planificación del implante transcatéter de una prótesis entre la posición mitral y la aórtica: la mitral está poco calcificada, tiene un anillo de mayor tamaño con una morfología 3D en silla de montar, un complejo aparato subvalvular y una cámara de salida del VI que se debe preservar (figura 15). Esta compleja anatomía prioriza el uso de técnicas de imagen 3D para su estudio[72], y actualmente la cardio-TC es la técnica con mayor resolución espacial 3D.

Las aportaciones de la cardio-TC en la planificación de la prótesis mitral transcatéter dependen del lugar de anclaje de esta. En el caso de la Fortis® (Edwards Lifesciences; Irvine, California, Estados Unidos), que tiene un acceso transapical y se ancla directamente en los velos anterior y posterior, la tomografía computarizada ha complementado el estudio con ecocardiografía en la valoración del anillo y los velos y ha sido imprescindible para valorar el aparato subvalvular. Una anatomía subvalvular desfavorable para el avance y el anclaje de la prótesis puede ser la ramificación irregular o fusión de MP y la presencia de CT *struts* elongadas o que se extiendan más allá de la zona rugosa de los velos[73,74]. La prótesis mitral transapical Tiara® (Neovasc Inc.; Richmond, Canadá) se apoya en la superficie auricular del anillo mitral y se ancla a la cara ventricular a nivel de los trígonos y el anillo posterior (figura 16). En su implante se ha utilizado la cardio-TC para una medición del anillo más precisa y para la planificación de las proyecciones óptimas en fluoroscopia[41,75,76].

La revisión publicada por Blanke et al[77] tiene el objetivo de unificar los términos que empiezan a aparecer sobre la geometría

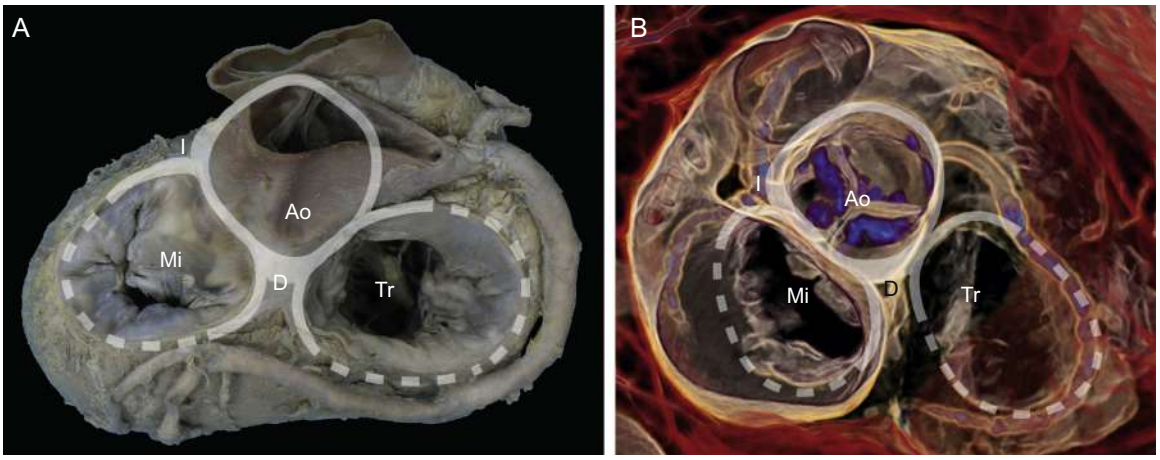


Figura 16. Renderización de volumen tridimensional en tomografía computarizada cardiaca. Obsérvese la relación de las estructuras anatómicas alrededor del esqueleto fibroso con vistas a la planificación de procedimientos de implante valvular percutáneo. Ao: aorta; D: trígono derecho; I: trígono izquierdo; Mi: válvula mitral; Tr: válvula tricúspide.

del complejo valvular mitral, a la vez que valora las diferentes modalidades de imagen en la planificación, el implante y el seguimiento de la prótesis mitral transcatéter.

La reparación percutánea de la IM con anuloplastia indirecta a través del seno coronario con el sistema Carillon® ha utilizado también la cardio-TC en su planificación. Una de las complicaciones que impiden el implante del dispositivo es la compresión coronaria de la arteria circunfleja. A pesar de la excelente resolución espacial de la técnica para analizar la anatomía cardiaca venosa[78] y sus estructuras adyacentes, el conocimiento previo de esta información no cambió el éxito del implante en el ensayo AMADEUS[79].

CONCLUSIONES

La reparación percutánea de la IM nativa es una terapia emergente con gran dependencia de las técnicas de imagen más allá de la fluoroscopia. Actualmente la principal modalidad para selección y guía de estos procedimientos es la ETE 3D. La complejidad técnica de las reparaciones hace necesaria una formación específica en este campo, tanto del cardiólogo intervencionista como del especialista en imagen cardiaca, y se requiere además una formación complementaria en técnicas de imagen cardiaca avanzadas como la cardio-TC y la cardio-RM.

De manera similar a lo ocurrido en el tratamiento transcatéter de la válvula aórtica, la cardio-TC aporta exactitud, reproducibilidad y un amplio campo de visión que permite un análisis 3D del corazón y las estructuras adyacentes. Con el foco puesto en la compleja anatomía de la VM, la cardio-TC sin duda aporta información complementaria al reducido campo de visión de la ecografía y puede ser clave para planificar y guiar algunos de estos procedimientos.

La cardio-RM tiene su potencial en la ausencia de radiación ionizante y su versatilidad para un estudio completo de anatomía, función, flujos cardiacos y caracterización tisular. Las mejoras en la disponibilidad de la técnica (incluida la reducción de los tiempos de adquisición) y en el incremento de su resolución espacial serán clave para incrementar su protagonismo.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Prof. Alfonso Rodríguez Baeza, Catedrático del Departamento de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), por atendernos y facilitar las imágenes de anatomía publicadas en este artículo. A Jorge Carbajo y María Perez de Abbott Vascular®, por ayudarnos y asesorarnos en los aspectos técnicos. Y el agradecimiento más especial es a Nuria López y Martina Li, por su paciencia y comprensión.

CONFLICTO DE INTERESES

C.H. Li y D. Arzamendi son asesores de Abbott y han recibido ayudas no condicionadas para la realización de distintos proyectos de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24:1231–43.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:2451–96.
4. Madu EC, D'Cruz IA. The vital role of papillary muscles in mitral and ventricular function: echocardiographic insights. Clin Cardiol. 1997;20:93–8.
5. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. N Engl J Med. 1996;335:1417–23.
6. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation. 2002;106:1355–61.
7. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation. 2006;113:2238–44.
8. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets. A long-term follow-up multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1961–8.
9. Mirabel M, Iung 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.
10. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets. A multicenter european study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1:133–41.
11. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2191–201.

12. 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.
13. Chiam PTL, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter mitral valve repair. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:1–13.
14. Nombela-Franco L, Urena M, Barbosa Ribeiro H, Rodés-Cabau J. Avances en el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral. Rev Esp Cardiol. 2013;66:566–82.
15. Ruiz CE, Kliger C, Perk G, Maisano F, Cabalka AK, Landzberg M, et al. Transcatheter therapies for the treatment of valvular and paravalvular regurgitation in acquired and congenital valvular heart disease. J Am Coll Cardiol. 2015;66:169–83.
16. Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Romero M, Gimeno de Carlos F, Alonso-Briales JH, Li CH, et al. Experiencia inicial del tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral con dispositivo MitraClip® en España. Rev Esp Cardiol. 2014;67:1007–12.
17. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation. 1987;75:756–67.
18. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, Hagege AA, Harrigan P, Marshall JE, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation. 1989;80:589–98.
19. Kopuz C, Erk K, Sancar Baris Y, Onderoglu S, Sinav A. Morphometry of the fibrous ring of the mitral valve. Ann Anat. 1995;177:151–4.
20. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. Br Heart J. 1988;59:712–6.
21. Berdajs D, Zünd G, Camenisch C, Schurr U, Turina MI, Genoni M. Annulus fibrosus of the mitral valve: reality or myth. J Card Surg. 2007;22:406–9.
22. Ranganathan N, Lam JH, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. II. The valve leaflets. Circulation. 1970;41:459–67.
23. Edwards JE, Rusted IE, Scheifley CH. Studies of the mitral valve. II. Certain anatomic features of the mitral valve and associated structures in mitral stenosis. Circulation. 1956;14:398–406.
24. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. Ann Thoracic Surg. 1995;60:1177–86. discussion 1185-6.
25. Grande-Allen KJ, Clabro A, Gupta V, Wight TN, Hascall VC, Vesely I. Glycosaminoglycans and proteoglycans in normal mitral valve leaflets and chordae: association with regions of tensile and compressive loading. Glycobiology. 2004;14:621–33.
26. Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. Circulation. 1970;41:449–58.
27. Castillo JG, Solís J, González-Pinto A, Adams DH. Ecocardiografía quirúrgica de la válvula mitral. Rev Esp Cardiol. 2011;64:1169–81.
28. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;86:323–37.
29. Chen JJ, Manning MA, Frazier AA, Jeudy J, White CS. CT angiography of the cardiac valves: normal, diseased, and postoperative appearances. Radiographics. 2009;29:1393–412.
30. Kisslo J, Firek B, Ota T, Kang DH, Fleishman CE, Stetten G, et al. Real-time volumetric echocardiography: the technology and the possibilities. Echocardiography. 2000;17:773–9.
31. Wang XF, Deng YB, Nanda NC, Deng J, Miller AP, Xie MX. Live three-dimensional echocardiography: imaging principles and clinical application. Echocardiography. 2003;20:593–604.
32. Scheffler K, Lehnhardt S. Principles and applications of balanced SSFP techniques. Eur Radiol. 2003;13:2409–18.
33. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. Radiographics. 2005;25:1087–99.
34. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. Radiographics. 2006;26:513–37.
35. Cody DD, Mahesh M. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: Technologic advances in multidetector CT with a focus on cardiac imaging. Radiographics. 2007;27:1829–37.
36. Dalrymple NC, Prasad SR, Freckleton MW, Chintapalli KN. Informatics in radiology (infoRAD): introduction to the language of three-dimensional imaging with multidetector CT. Radiographics. 2005;25:1409–28.
37. Schueler BA. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: general overview of fluoroscopic imaging. Radiographics. 2000;20:1115–26.
38. Morris MF, Maleszewski JJ, Suri RM, Burkhart HM, Foley TA, Bonnichsen CR, et al. CT and MR imaging of the mitral valve: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2010;30:1603–20.
39. Blanke P, Dvir D, Cheung A, Ye J, Levine RA, Precious B, et al. A simplified D-shaped model of the mitral annulus to facilitate CT-based sizing before transcatheter mitral valve implantation. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014;8:459–67.
40. Blanke P, Dvir D, Cheung A, Levine RA, Thompson C, Webb JG, et al. Mitral annular evaluation with CT in the context of transcatheter mitral valve replacement. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:612–5.
41. Blanke P, Dvir D, Naoum C, Cheung A, Ye J, Thériault-Lauzier P, et al. Prediction of fluoroscopic angulation and coronary sinus location by CT in the context of transcatheter mitral valve implantation. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2015;9:183–92.
42. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13:240–6.
43. 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.
44. Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. J Am Coll Cardiol. 2011;58:2174–82.
45. Nifong LW, Chu VF, Bailey BM, Maziarz DM, Sorrell VL, Holbert D, et al. Robotic mitral valve repair: experience with the da Vinci system. Ann Thorac Surg. 2003;75:438–42. discussion 443.
46. 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.
47. St. Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, Foster E, Oz MC, Fogarty TJ, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. Circulation. 2003;108:1990–3.
48. 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.
49. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Anesth Analg. 2014;118:21–68.
50. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46:2134–40.
51. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, et al; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364:1395–406.
52. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU. A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1052–61.
53. Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, Von Bardeleben RS, Butter C, et al. Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: experience in 828 patients from the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;86:728–35.
54. Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, Giannini C, Laudisa ML, Cannata S, et al. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. Am Heart J. 2015;170:187–95.
55. Rodríguez-Santamarta M, Estévez-Loureiro R, Gualis J, Alonso D, Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F. Reparación valvular mitral con dispositivo MitraClip® en paciente con insuficiencia mitral aguda tras infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2015;68:259–61.
56. D'Ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, et al. Meta-analysis of the usefulness of MitraClip in patients with functional mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2015;116:325–31.
57. Beigel R, Wunderlich NC, Kar S, Siegel RJ. The evolution of percutaneous mitral valve repair therapy. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2688–700.
58. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, et al. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:74–82.
59. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. Clin Res Cardiol. 2014;103:85–96.
60. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Budde RP, et al. Automated 3D analysis of pre-procedural MDCT to predict annulus plane angulation and C-arm positioning: benefit on procedural outcome in patients referred for TAVR. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:238–48.
61. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:e57–185.
62. Martin M, Mesa D, Carrasco F, Ruiz M, Delgado M, Suárez de Lezo J. Insuficiencia mitral tras MitraClip: impacto de la morfología del orificio regurgitante mitral evaluado mediante ecocardiografía tridimensional. Rev Esp Cardiol. 2014;67:581–2.
63. Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, et al. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. Am J Cardiol. 2007;100:1577–83.
64. Hamilton-Craig C, Strugnell W, Gaikwad N, Ischenko M, Speranza V, Chan J, et al. Quantitation of mitral regurgitation after percutaneous MitraClip repair: comparison of Doppler echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Ann Cardiothorac Surg. 2015;4:341–51.

65. Lin BA, Forouhar AS, Pahlevan NM, Anastassiou CA, Grayburn PA, Thomas JD, et al. Color Doppler jet area overestimates regurgitant volume when multiple jets are present. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:993–1000.
66. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:1–23.
67. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, De Servi S, et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. Circulation. 1991;84:1481–9.
68. Siegel RJ, Biner S, Rafique AM, Rinaldi M, Lim S, Fail P, et al. The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1658–65.
69. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:317–28.
70. Biaggi P, Felix C, Gruner C, Herzog BA, Hohlfeld S, Gaemperli O, et al. Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system comparison of different echocardiographic methods. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:1032–40.
71. Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, Rohatgi S, Weiss SJ, Stewart WJ, et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the valve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20:1131–40.
72. Delgado V, Tops LF, Schuijf JD, De Roos A, Brugada J, Schalij MJ, et al. Assessment of mitral valve anatomy and geometry with multislice computed tomography. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:556–65.
73. Bapat V, Buellesfeld L, Peterson MD, Hancock J, Reineke D, Buller C, et al. Transcatheter mitral valve implantation (TMVI) using the Edwards FORTIS device. EuroIntervention. 2014;10 Suppl. U120-8.
74. Abdul-Jawad Altisent O, Dumont E, Dagenais FF, Sénéchal M, Bernier M, O'Connor K, et al. Transcatheter mitral valve implantation with the FORTIS device: insights into the evaluation of device success. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:994–5.
75. Cheung A, Stub D, Moss R, Boone RH, Leipsic J, Verheye S, et al. Transcatheter mitral valve implantation with Tiara bioprosthesis. EuroIntervention. 2014;10 Suppl). U115-9.
76. Gurvitch R, Wood DA, Leipsic J, Tay E, Johnson M, Ye J, et al. Multislice computed tomography for prediction of optimal angiographic deployment projections during transcatheter aortic valve implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2010;3:1157–65.
77. Blanke P, Naoum C, Webb J, Dvir D, Hahn RT, Grayburn P, et al. Multimodality imaging in the context of transcatheter mitral valve replacement: establishing consensus among modalities and disciplines. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:1191–208.
78. Chen S, Zhu Q, Ning Z, Wu Y, Zhang Z, Li X. Multidetector computed tomography angiography combined with intravascular ultrasound for the evaluation of coronary veins for percutaneous mitral annulus repair using transcoronary sinus devices. Echocardiography. 2015;32.1851-7.
79. Van Bibber R, Hoppe U, Schofer J, Haude M, Herrman J, Vainer J, et al. The relationship of cardiac veins to mitral annulus allows for percutaneous mitral annuloplasty in most patients: MSCT analysis from the AMADEUS trial. Eur Heart J. 2008;29:580.