

Artículo original

Reparación mitral transcáteter 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 Frutosⁱ, Manuel Pan^j, Ana Belén Cid Álvarez^k, Rosa Ana Hernández-Antolín^l, Leire Andracka Ikazuriaga^m, Ignacio Cruz-Gonzálezⁿ, 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-Santosⁱ, Miguel Romero^j, Ramiro Trillo Nouche^k, Covadonga Fernández-Golfin^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

^aÁrea del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^cDepartamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

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

^eServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^fServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de León, León, España

^gServicio de Cardiología, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^hInstituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

ⁱInstituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^jServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^kServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, CIBERCV, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^lServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^mServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

ⁿServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^oServicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Valencia, España

^pÁrea Clínica del Corazón, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^qServicio de Cardiología, Hospital General de Valencia, Valencia, España

^rÁrea 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 transcáteter

Insuficiencia mitral grave

Etiología

RESUMEN

Introducción y objetivos: La reparación de la válvula mitral transcáteter (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 $72,8 \pm 11,1$ 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).

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

ABSTRACT

Keywords:
MitraClip
Transcatheter mitral valve repair
Severe mitral regurgitation
Etiology

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 transcáteter

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 concomitante³⁻⁵.

La irrupción de las técnicas de reparación de la válvula mitral transcáteter (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 eficaz⁶. 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 casos⁹⁻¹². 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 \pm 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 $72,8 \pm 11,1$ 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 cardíaca 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

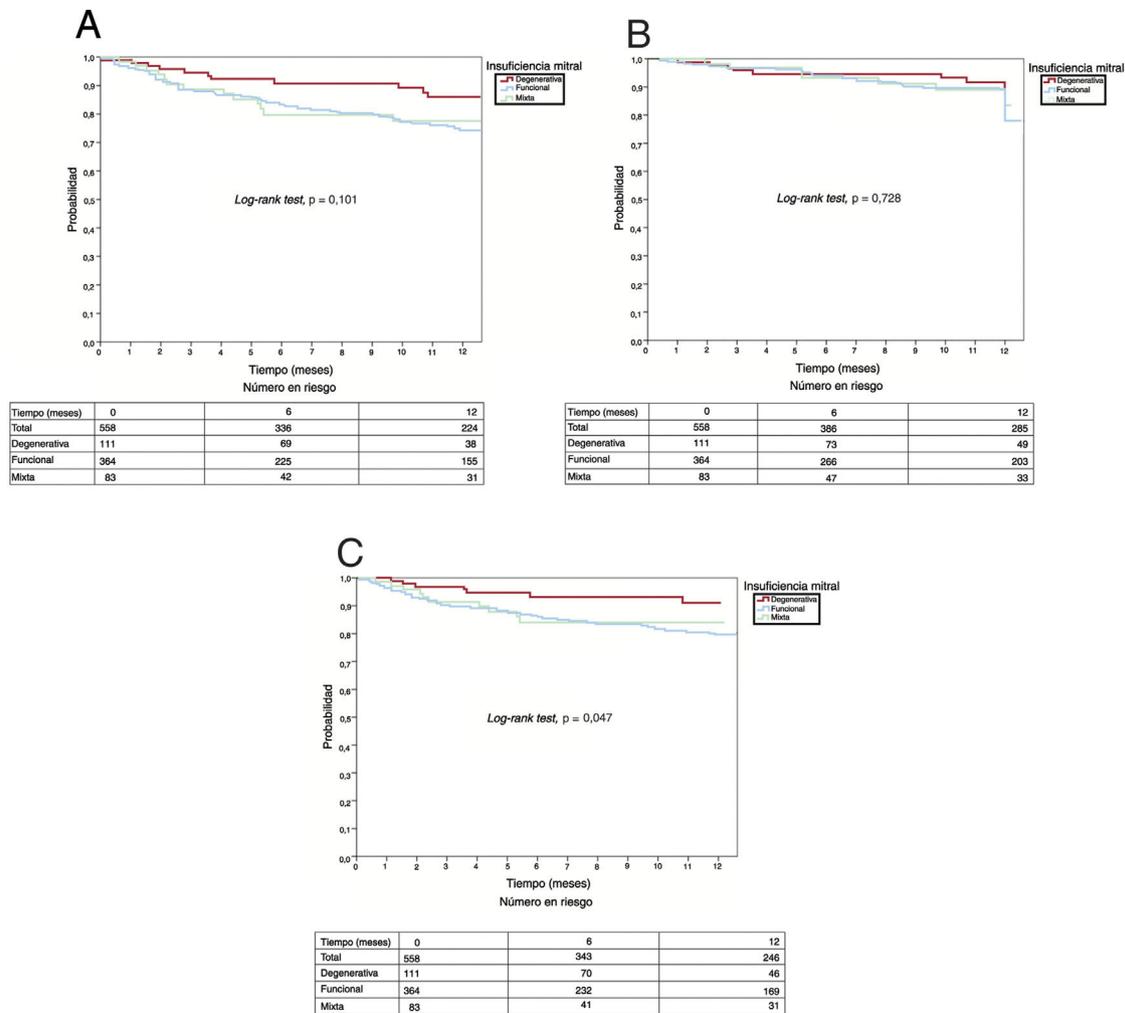


Figura 1. Curvas de supervivencia a 12 meses para el evento combinado (A), mortalidad por todas las causas (B) y reingresos por insuficiencia cardiaca (C), según la etiología de la insuficiencia mitral.

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

TRAMI⁹, el 77% en el ACCES-EU¹⁰, el 76% en el GRASP¹¹ y el 72% en el Sentinel¹²), 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 II⁸), 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
<i>Etiología de la insuficiencia mitral</i>			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 cardíaca	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.

también se ha documentado la posibilidad de tratar adecuadamente con un solo clip estados muy evolucionados de IM¹⁶. 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 internacionales⁹⁻¹². Nuestros datos muestran que a los 12 meses la reducción de la IM se mantiene en un grado \leq II en el 73,2% de los pacientes. Este porcentaje concuerda con lo comunicado en el primer registro europeo¹⁰ y otros más recientes¹¹.

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

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.

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 redanda 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 IC¹⁹.

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 II⁷, 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 COAPT¹³ 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-FR¹⁴, 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

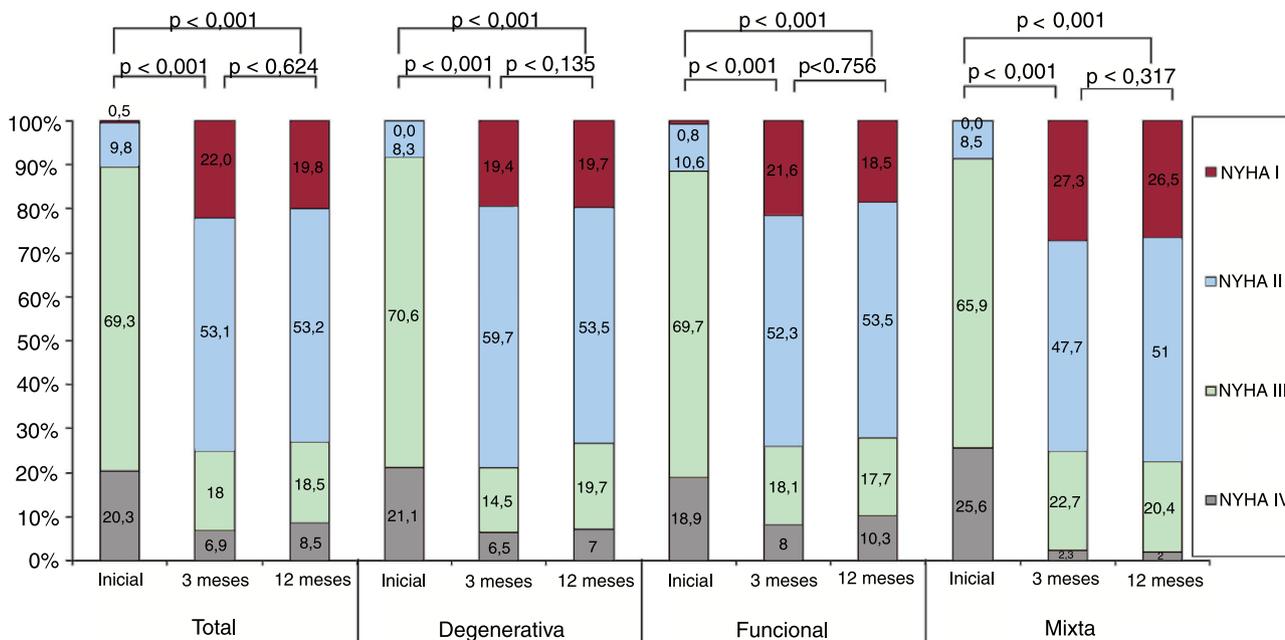


Figura 2. Evolución de la clase funcional de la NYHA en el seguimiento de toda la serie y de los distintos subgrupos según la etiología de la insuficiencia mitral. NYHA: New York Heart Association.

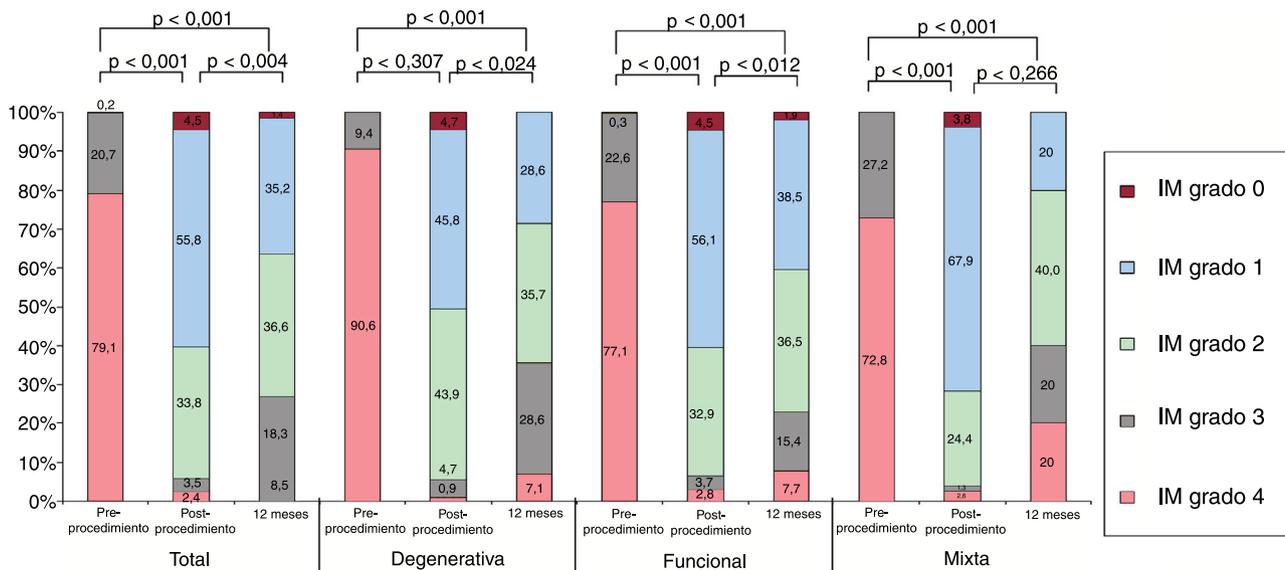


Figura 3. Evolución del grado de IM en el seguimiento de toda la serie y de los distintos subgrupos según la etiología de la IM. IM: insuficiencia mitral.

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, Bozdog-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.