



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**IMPACTO DEL REMODELADO DEL ANILLO MITRAL
TRAS EL PROCEDIMIENTO MITRACLIP EN LA
REDUCCIÓN DE LA INSUFICIENCIA MITRAL
FUNCIONAL A CORTO Y A MEDIO PLAZO**

Alumno: HIDALGO LESMES FRANCISCO JOSÉ

(Firma alumno aquí)

Tutor: BERTOMEU GONZALEZ VICENTE

(Firma tutor aquí)

Curso:2014-2015

Trabajo Fin de Máster

ÍNDICE:

• ASPECTOS PRELIMINARES:	
✓ RESUMEN/PALABRAS CLAVE	1
✓ ABSTRACT/KEYWORDS	1
• CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER:	
✓ INTRODUCCIÓN	2
✓ HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	3
✓ MATERIAL Y MÉTODOS	3-7
✓ PLAN DE TRABAJO	7-10
✓ MARCO ESTRATÉGICO	11
○ UTILIDAD, APLICABILIDAD PRÁCTICA E INNOVACIÓN.	
○ MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO.	
○ PRESUPUESTO.	
✓ RESULTADOS	12-13
✓ DISCUSIÓN	14-16
✓ LIMITACIONES	16
✓ CONCLUSIONES	16
• BIBLIOGRAFÍA	17-19
• ANEXOS	20-24

RESUMEN:

La insuficiencia mitral funcional en un grado más que leve presenta un mal pronóstico a largo plazo^{1,2,3,4}, no disponiendo actualmente de un tratamiento quirúrgico eficaz^{5,6}. El dispositivo MitraClip® es un novedoso dispositivo para el tratamiento de la insuficiencia mitral, que se implanta de forma percutánea y que está basado en la técnica quirúrgica de Alfieri⁸. Actualmente la mayoría de los pacientes que son sometidos a este procedimiento presentan una etiología funcional^{17,18,19}. Por ello, nos hemos planteado analizar los cambios producidos en la geometría del anillo mitral de forma inmediata tras el implante del dispositivo MitraClip® así como analizar si este posible remodelado presenta algún tipo de relación con la disminución de la regurgitación mitral en las insuficiencias mitrales de etiología funcional y si estos cambios inmediatos presentan persistencia a medio plazo.

Palabras clave: Insuficiencia mitral, MitraClip®, anillo mitral.

SUMMARY:

Functional mitral regurgitation in a more than slight degree has a poor long term prognosis^{1,2,3,4}, and currently we don't have an effective surgical treatment actually^{5,6}. The MitraClip® is a new device for treatment of mitral regurgitation, which is implanted percutaneously and is based on Alfieri surgical technique. Currently, most patients undergoing this procedure have functional etiology^{17,18,19}. Therefore, we have decided to analyze the changes in the geometry of the mitral ring immediately after implantation of the MitraClip® device and to analyze whether this possible remodeling has some type of connection with the reduction in mitral regurgitation in patients with functional etiology and if these immediate changes present medium term persistence.

Keywords: Mitral regurgitation, MitraClip®, mitral ring.

Introducción:

La insuficiencia mitral (IM) de etiología funcional en un grado más que leve presenta un mal pronóstico a largo plazo^{1,2,3,4}. Sin embargo, actualmente no disponemos de un tratamiento eficaz quirúrgico de la misma, existiendo indicación de abordaje quirúrgico sólo en aquellos pacientes con IM en grado al menos moderado que vayan a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria o a otro tipo de procedimiento cardiaco^{5,6}. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que la opción de cirugía de bypass junto a reparación de la valvulopatía mitral moderada, no ha demostrado diferencias en términos de morbimortalidad a un año respecto a la opción de revascularización aislada⁷.

El MitraClip® es un novedoso dispositivo para el tratamiento de algunas causas de IM, que se implanta de forma percutánea y que está basado en la técnica quirúrgica de Alfieri^{8,9}. Sin embargo, existen estudios que han demostrado peores resultados de esta técnica quirúrgica cuando no va asociada a una anuloplastia¹⁰, lo que podría hacernos pensar que el MitraClip® se encuentra en teórica desventaja respecto al Alfieri quirúrgico al no ir asociado a una anuloplastia que reduzca el tamaño del anillo.

En este sentido, algunos autores han comunicado que se produce un remodelado en el anillo mitral tras la colocación del dispositivo en la insuficiencia mitral de etiología funcional¹¹. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, ningún estudio ha conseguido demostrar la existencia de una correlación entre la reducción del tamaño del anillo mitral tras el implante del MitraClip® y la mejoría en la reducción de la insuficiencia mitral de manera inmediata tras la suelta del dispositivo.

Por otro lado, si nos fijamos en los datos del seguimiento a 4 años de los pacientes que se incluyeron en la rama de tratamiento percutáneo en el estudio EVEREST II, se ha objetivado que aquellos pacientes que no precisaban reintervención en el primer año de seguimiento persistían con estabilidad tanto clínica como del grado de regurgitación residual¹².

Hipótesis y Objetivos:

Por todo lo que acabamos de comentar, surgió esta hipótesis de estudio planteándonos como objetivo analizar los cambios producidos en la geometría del anillo mitral de forma inmediata tras el implante del dispositivo MitraClip® así como analizar si este posible remodelado tenía relación con la disminución de la regurgitación mitral en las IM de causa funcional y si éstos resultados ecocardiográficos inmediatos presentan estabilidad en el seguimiento a medio-largo plazo.

Material y métodos:

Tras la hipótesis surgida, decidimos diseñar un estudio prospectivo y unicéntrico (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba). El periodo de inclusión se inicia en Octubre de 2012 cuando tras un periodo de aprendizaje del "heart team" (hemodinamistas, ecocardiografistas, cardiólogos clínicos y personal de enfermería) comenzamos a implantar este dispositivo en nuestro hospital, siendo uno de los primeros hospitales españoles que comenzó su implante, encontrándose actualmente este periodo de inclusión abierto.

Hemos considerado como criterios de inclusión el presentar una insuficiencia mitral significativa (grado > II) de etiología funcional y sintomática, cuya opción de tratamiento tras el detallado análisis ecocardiográfico y su discusión en sesión médico-quirúrgica fuese el implante del dispositivo percutáneo MitraClip®, y que finalmente el paciente, tras la aceptación por escrito para participar en el estudio y para el implante de dicho dispositivo, con la firma del consentimiento informado, fuese sometido a este procedimiento.

Como criterios de exclusión hemos considerado la etiología no funcional de la regurgitación mitral, la presencia de estenosis mitral asociada, la asociación a otras valvulopatías que requiriesen intervención quirúrgica salvo la estenosis aórtica, una

Trabajo Fin de Máster

esperanza de vida por debajo del año, y la presencia de opciones terapéuticas no agotadas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

El periodo de inclusión se pretende extender durante el año 2015, periodo de tiempo en el que se espera alcanzar la cifra de 30 pacientes, que es el tamaño muestral sobre el que se ha diseñado el estudio.

A todos estos pacientes, una vez objetivado mediante estudio clínico/ecocardiográfico/hemodinámico que son buenos candidatos para el tratamiento percutáneo de su valvulopatía, se les realiza un estudio completo mediante ETT y ETE tanto 2D como 3D intraprocedimiento inmediatamente pre y postimplante del dispositivo (equipo iE 33, software QLAB, Philips, Ámsterdam, Holanda).

Para la valoración de la severidad de la IM nos hemos basado en los criterios de las guías europeas actuales⁵, estratificándola en 4 grados según los criterios EVEREST^{8,9}, cuantificando además el orificio regurgitante (ORE) como método semicuantitativo de elección, considerando la regurgitación como significativa si éste era mayor a 0.20¹³.

Se consideró el éxito del procedimiento cuando la regurgitación mitral de manera inmediata tras la suelta del dispositivo, evaluada mediante ecocardiografía transesofágica era de un grado \leq II.

Para la adquisición de las imágenes en 3D hemos utilizado la sonda transesofágica X7-2t, teniendo un especial cuidado en la similaridad de las condiciones hemodinámicas, utilizando para ello fluidos y farmacoterapia para la obtención de una condiciones similares pre y postimplante inmediato.

Respecto al estudio del anillo mitral, la adquisición de imágenes se realizó en telesístole y con ayuda de monitorización electrocardiográfica para conseguir una óptima reproducibilidad. Se tuvo un especial cuidado en la medición de los diámetros anteroposterior (AP) e intercomisural (IC), siendo realizado por un ecocardiografista experimentado, prestando especial atención a la óptima alineación del anillo en los tres

Trabajo Fin de Máster

planos del espacio, y con máxima optimización del tamaño de la imagen, de la ganancia, del rango dinámico y del resto de ajustes ecocardiográficos^{14,15}.

Se analizó además la variabilidad intra e interobservador tanto del diámetro del anillo AP como del diámetro IC en los 10 primeros pacientes incluidos en el estudio (Figura 1,2,3,4).

Para la valoración del ORE postimplante, se utilizó la suma de los ORE de los dos orificios regurgitantes¹⁶.

En cuanto a las variables incluidas en el estudio y analizadas, encontramos tanto variables clínicas así como parámetros analíticos, ecocardiográficos y hemodinámicos. Pasamos a comentar las más reseñables:

.- Clínicas: Edad, sexo, peso, talla, área superficie corporal, índice de masa corporal, HTA, DM, tabaquismo, dislipidemia, grado funcional basal y en el seguimiento, angor, síncope, antecedentes de cirugía cardiaca, ingresos previos en situación de edema agudo de pulmón, antecedentes de broncopatía, patología neurológica asociada, antecedentes de endocarditis, arteriopatía periférica, situación crítica en el momento del implante, patología renal asociada, infarto de miocardio reciente, ritmo cardiaco,...

.- Parámetros analíticos (análisis tanto basal como en el seguimiento): Creatinina, urea, hemoglobina, hematocrito, valores de BNP,...

.- Parámetros ecocardiográficos:

.- Ecocardiograma TT (pre y postprocedimiento): Septo interventricular, diámetro diastólico, diámetro sistólico, pared posterior, fracción de eyección por el método de Teicholtz, volumen telediastólico, telesistólico y fracción de eyección por el método de Simpsons biplanar, onda E, pendiente de desaceleración y onda A del llenado mitral, análisis por Doppler tisular de la velocidad de la onda E', A' y S' tanto de la pared lateral como medial del anillo mitral, volumen AI y AD, estimación de PSAP, TAPSE, onda S' de anillo lateral tricúspide, etiología de la IM,

Trabajo Fin de Máster

vena contracta de la IM, radio PISA, ORE basal, área mitral por planimetría, grado de IM basal,....

.- Ecocardiograma TE (pre y postprocedimiento): Vena contracta, radio PISA, área mitral por planimetría, ORE, grado de IM, mecanismo de la regurgitación, longitud velo anterior y posterior, distancia fosa oval-anillo, número de orificios regurgitantes, localización del dispositivo, localización del jet de regurgitación, gradiente transmitral, tiempo de hemipresión, área por THP,...

.- Parámetros hemodinámicos (pre y postimplante): Monitorización arterial invasiva, presión telediastólica de VI, presión capilar pulmonar, presión arterial pulmonar, presión ventricular derecha, presión auricular derecha, gasto cardiaco, índice cardiaco,....

Respecto al análisis estadístico, las variables cualitativas se expresaron como número absoluto y porcentaje, las cuantitativas como media \pm desviación estándar. Para la relación entre variables hemos utilizado la prueba T Student para datos pareados.

Para analizar la correlación entre la reducción de los diámetros AP e IC con la reducción del grado de IM hemos utilizado el coeficiente de Correlación de Pearson, considerándose en todos ellos, significación estadística si $p < 0.05$. Hemos utilizado el programa informático PASW v.18. El cálculo del tamaño muestral se realizó en base al programa Epidat v.3.1 para una "r" en el cálculo del Coeficiente de Correlación de Pearson de 0,5.

Una vez realizadas las medidas intralaboratorio que acabamos de comentar, a todos los pacientes se les realizó seguimiento clínico al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año del alta hospitalaria, realizando control ecocardiográfico mediante ecocardiografía TT en todas estas visitas.

Al año de seguimiento, previa firma del consentimiento informado y con sedación suave hemos fijado la realización de un nuevo ecocardiograma TE tanto 2D como 3D para la valoración del anillo mitral al año de seguimiento así como la medición del ORE con la intención de estudiar si los posibles cambios agudos en el anillo mitral se mantienen en

el tiempo y si estos cambios y esta posible estabilidad presentan algún tipo de relación con el grado de insuficiencia mitral tanto de forma aguda como a medio-largo plazo.

Plan de Trabajo:

Este proyecto no ha necesitado financiación específica, siendo realizado por parte del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, como parte de la dinámica investigadora que ya se lleva ejerciendo en dicho Servicio desde hace años, tras la aprobación del comité ético de nuestro Hospital.

Dentro de los investigadores principales cabe nombrar a una serie de profesionales con una amplísima experiencia en sus respectivas áreas y con numerosas publicaciones en revistas de gran impacto como son la Dra Dolores Mesa Rubio y el Dr. Martín Ruiz Ortiz, ecocardiografistas de nuestro servicio y con mucha experiencia en la valoración de valvulopatías así como en la guía de procedimientos dentro del laboratorio de hemodinámica; el Dr. Manuel Pan Álvarez-Ossorio, Jefe de Sección de la Unidad de Hemodinámica de nuestro servicio y con una muy amplia experiencia profesional tanto en el tratamiento coronario percutáneo así como en el abordaje percutáneo de cardiopatías congénitas y patología estructural; y el Dr. José Suárez de Lezo Cruz Conde, Jefe de Servicio de Cardiología, también con una dilatada carrera profesional en hemodinámica y en cardiopatías congénitas así como pionero en algunas de las técnicas percutáneas actuales.

Respecto al cronograma del estudio, pasamos a detallarlo a continuación:

1. Inicio del proyecto: Mayo-Septiembre 2012. Elaboración protocolo de investigación, autorización por parte del comité ético para la elaboración del proyecto y creación de la base de datos con las diferentes variables a analizar.
2. Octubre 2012-Diciembre 2015: Periodo de inclusión tras cálculo del tamaño muestral (30 pacientes, 10 pacientes/año con IM funcional tratados con MitraClip® en nuestro Centro).

Trabajo Fin de Máster

3. Análisis preliminar de datos (parámetros basales y cambios agudos en el anillo mitral y en el grado de regurgitación mitral): Diciembre 2014.
4. Análisis estadístico final: Diciembre 2016.
5. Periodo dedicado a la difusión de los resultados:
 - ✓ Análisis preliminar: Abstract ESC 2014, SAC 2014, SEC 2014; Artículo: pendiente envío.
 - ✓ Análisis final: Abstract ESC 2016, SAC 2016, SEC 2016, Artículo original revista impacto (2016).
 - ✓ Matriculación en el programa de Doctorado e inicio de la escritura para la posterior defensa de la Tesis Doctoral en referencia a los datos obtenidos gracias a este estudio (curso académico 2016-2017).

Una vez detallado el cronograma de estudio, vamos a proceder a detallar el cronograma clínico, utilizando para ello un paciente tipo: en este caso se trata de un paciente con cardiopatía isquémica y disfunción sistólica asociada revascularizada de forma percutánea, que en el seguimiento posterior en las consultas externas se objetiva un mal remodelado ventricular, con dilatación progresiva del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica asociada en un grado severo y aparición progresiva de insuficiencia mitral hasta hacerse significativa, con clínica de insuficiencia cardiaca asociada e ingresos hospitalarios por descompensaciones. Ante este tipo de paciente, el cardiólogo clínico se plantea diferentes opciones terapéuticas una vez optimizado el tratamiento médico +/- TRC si candidato. Dado el alto riesgo quirúrgico/contraindicación quirúrgica de este tipo de pacientes, si en el estudio realizado con ecocardiografía TT tenemos indicios de que el paciente puede ser buen candidato para el abordaje percutáneo de su valvulopatía, al paciente se le solicita un ecocardiograma TE para la realización de las diferentes medidas recomendadas por la casa comercial y la comprobación así de la ausencia de contraindicaciones absolutas para su implante.

Si el estudio ecocardiográfico arroja un resultado positivo, el paciente es presentado en sesión médico-quirúrgica donde tras valorar los riesgos/beneficios de las diferentes opciones terapéuticas se obtiene una decisión al respecto, contando por supuesto con la opinión del paciente respecto de estas opciones tras explicar minuciosamente los riesgos/beneficios de cada una de ellas en función de la evidencia científica actual.

En el caso de que esta decisión tomada conjuntamente sea el abordaje percutáneo de su valvulopatía el paciente pasa a lista de espera quirúrgica (normal/preferente/urgente) en función del estado clínico de éste.

Una vez que el paciente es ingresado para la colocación del dispositivo, una vez que el paciente se encuentra bajo anestesia general, y una vez que el paciente se encuentra monitorizado de manera invasiva y con unas condiciones hemodinámicas adecuadas, se procede a la adquisición de las diferentes medidas ecocardiográficas que hemos comentado con anterioridad.

Con ayuda de un "proctor" enviado por la casa comercial, en este caso por Abbot, y guiados por monitorización ecocardiográfica, los hemodinamistas orientan el dispositivo hacia la zona donde se objetiva la mayor cuantía del jet de regurgitación, procediendo tras la adecuada colocación de éste al cierre de los "grippers" y al atrapamiento de ambos velos. Comentar que este dispositivo tiene una enorme ventaja, que no es otra que la posibilidad de apertura y cierre de estos "grippers" cuantas veces se quiera. Una vez que hemos conseguido un resultado satisfactorio en cuanto a reducción del grado de regurgitación como a la ausencia de estenosis significativa se procede a la suelta del dispositivo.

Comentar que existen pacientes en los que un único dispositivo no es suficiente para lograr un resultado adecuado ($IM \leq II$) por lo que si tras la suelta del primer dispositivo vemos que no hemos conseguido el resultado esperado, y creemos que la colocación de un segundo clip no va a crear una estenosis mitral significativa, procedemos a la colocación de éste en el mismo procedimiento.

Una vez conseguido un adecuado resultado final se procede a la consecución de condiciones hemodinámicas similares a las que el paciente tenía al inicio del procedimiento, y se vuelven a realizar las mismas medidas ecocardiográficas y hemodinámicas.

Trabajo Fin de Máster

Al finalizar el procedimiento, el paciente es dirigido a la Unidad Coronaria donde se procede a la extubación y donde por protocolo el paciente permanece durante al menos 24 horas, pasando posteriormente a la planta de hospitalización.

Previo al alta hospitalaria se realiza un estudio ecocardiográfico TT 2D y 3D completo para objetivar si se ha producido algún cambio en el resultado obtenido dentro del laboratorio de hemodinámica, y se procede a la citación del paciente al mes en la consulta de su cardiólogo habitual previo paso por el laboratorio de ecocardiografía. Éste procede a la recogida de datos clínicos y al ajuste de tratamiento médico. Éste mismo proceso se realiza en cada seguimiento pautado.

En la revisión programada a los 6 meses del alta hospitalaria, al paciente se le explica la necesidad por protocolo del diseño del estudio del que forma parte de la realización de una ecocardiografía TE con ayuda de sedación en la siguiente revisión para el adecuado estudio y la adecuada recogida de datos, procediendo el paciente a la firma del consentimiento informado de dicha prueba. Mencionar que la realización de éstos protocolos ecocardiográficos se encuentra siempre guiada por ecocardiografistas experimentados.

Una vez realizado el seguimiento clínico/ecocardiográfico planificado según diseño del estudio a un año, el paciente prosigue revisiones clínicas +/-ecocardiográficas según el criterio de su cardiólogo responsable.

Todas las variables comentadas con anterioridad son recogidas e incluidas en la base de datos específica creada. Una vez que el tamaño muestral ha alcanzado un número adecuado, hemos realizado un primer análisis estadístico de los cambios producidos de manera aguda tras el implante del dispositivo, que pasaremos a comentar más adelante. No disponemos actualmente de un seguimiento suficiente de los pacientes para poder realizar el análisis estadístico de los cambios a medio-largo plazo.

Marco estratégico:

.- Utilidad, aplicabilidad práctica e innovación: Creemos que este proyecto posee un carácter innovador debido en primer lugar a lo novedoso del dispositivo en sí, y debido a que hasta donde nosotros conocemos, no existe ningún parámetro ecocardiográfico que se asocie con el grado de reducción de la regurgitación mitral que nos ayude y nos oriente sobre la "mejor" colocación del dispositivo. En el caso de que la hipótesis planteada en este estudio fuese cierta, esto aportaría una gran ayuda a los hemodinamistas encargados de la colocación del dispositivo. Y esto es debido a que el dispositivo nos permite abrir y cerrar los "grippers" tantas veces como queramos por lo que en el caso de existir dudas entre su suelta más medial o más lateral, la valoración intraprocedimiento de este tipo de parámetro ecocardiográfico nos puede ayudar en esa decisión.

.- Medios disponibles para la realización del proyecto: Como ya hemos comentado más arriba, este proyecto ha sido realizado sin financiación externa, como parte de la dinámica investigadora de nuestro Servicio, el cual dispone para haber podido llevarlo a cabo, de material de última generación, tanto en equipos ecocardiográficos (equipo iE 33 Philips) y en sondas tanto TT como TE con capacidad para estudio 2D y 3D (X7-2t, Philips); así como laboratorios de hemodinámica con equipos de alta generación (Innova 2100, General Electric) y capacidad para albergar tanto un número importante de personal como de material específico.

.- Presupuesto: Acuerdo interno entre la Gerencia de nuestro Hospital y nuestro propio Servicio respecto al número de dispositivos a implantar.

Resultados:

Desde Octubre de 2012 a Enero de 2015, se han tratado 29 pacientes con IM severa en nuestro centro con dispositivo MitraClip®, de los cuales 24 presentaron etiología funcional, que constituyen nuestra muestra de estudio.

Las características clínicas basales de estos pacientes vienen incluidas en la Tabla 1, entre las cuáles cabe destacar una edad media de $65 \pm 13,87$ años, siendo el 75% de ellos varones. El 63% se encontraba en grado funcional III/IV, con un EuroScore logístico medio de $12,33 \pm 11,02$ y presentando en el 79% de los casos HTP asociada. Hubo éxito en el implante en 23 de los pacientes tratados produciéndose el fracaso en uno de ellos por suelta del velo posterior inmediatamente tras el implante.

Respecto a los parámetros ecocardiográficos basales recogidos en la Tabla 2 cabe destacar un diámetro telediastólico medio de $68,62 \pm 9,60$ mm, una fracción de eyección media severamente deprimida ($33,35 \pm 11\%$) y un ORE medio de $0,49 \pm 0,09$ cm².

En los pacientes incluidos en nuestra serie, diecisiete de ellos necesitaron solamente un dispositivo para un adecuado resultado, mientras que en siete de ellos fue necesario el implante de un segundo clip para conseguir reducir el grado de regurgitación basal hasta lo considerado como exitoso (grado \leq II), seis de ellos en el mismo procedimiento y uno de ellos en un segundo procedimiento. Respecto a la decisión de colocar un segundo clip, dado que es un análisis retrospectivo, comentar que esta decisión estuvo basada en la regurgitación residual tras implantar el primer dispositivo evaluada por ecocardiografía +/- angiografía, aunque se realizaran adquisiciones de imágenes para la evaluación posterior del anillo tanto tras la suelta del primer clip como tras la suelta del segundo, no disponiendo actualmente de muestra suficiente para analizar a este subgrupo.

En cuanto a las dimensiones basales del anillo mitral, hemos encontrado medidas superponibles a las ya reportadas en la literatura, con unas dimensiones medias del

diámetro anteroposterior del anillo mitral de $28,27\pm 4,9$ mm y de $40,68\pm 4,7$ mm para el diámetro intercomisural.

Las medidas del diámetro anteroposterior obtenidas tras la evaluación inmediata del anillo tras la suelta del dispositivo fueron de $25,13\pm 4,4$ mm y de $40,18\pm 5,49$ mm para el diámetro intercomisural, diámetros también superponibles a los reportados en la literatura.

Respecto a la relación entre variables, se objetivó que se producía una reducción del ORE de forma inmediata tras el implante del dispositivo, pasando de $0,49\pm 0,09$ a $0,19\pm 0,10$ cm², $p < 0,0005$, al igual que una reducción inmediata del diámetro AP, pasando de $28,27\pm 4,9$ mm a $25,13\pm 4,4$ mm, $p < 0,0005$, sin que se objetivaran variaciones en las dimensiones del diámetro intercomisural ($40,68\pm 4,7$ mm vs $40,18\pm 5,49$ mm, $p = 0,26$).

El resto de parámetros ecocardiográficos postimplante vienen recogidos en la Tabla 3.

En cuanto a la variabilidad intra e interobservador en las medidas de los diámetros anteroposterior e intercomisural, obtuvimos en ambos casos, un coeficiente de correlación mayor a 0,80 (Figura 1).

Finalmente, objetivamos que existía una relación significativa entre la reducción del orificio regurgitante y la reducción del diámetro anteroposterior, con una $r = 0,49$ y una $p = 0,020$ (Figura 2).

Discusión:

En este estudio hemos demostrado que el procedimiento MitraClip® produce un remodelado inmediato del anillo mitral a expensas de una reducción del diámetro anteroposterior del anillo en las regurgitaciones mitrales de etiología funcional, sin que hayamos objetivado variaciones en el diámetro intercomisural. Además, hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el remodelado que experimenta el anillo y la reducción inmediata del grado de regurgitación mitral evaluada mediante el análisis del ORE.

Aunque es cierto que la mayoría de los pacientes tratados con este dispositivo en el estudio pivotal EVEREST II presentaban una etiología orgánica⁹, la experiencia posterior en el “mundo real” ha puesto de manifiesto que, sin ninguna duda, la etiología predominante en los pacientes que son tratados con este dispositivo es la funcional^{17,18,19}, como así ocurre en nuestra serie, donde 24 de los 29 pacientes tratados en nuestro centro hasta Enero de 2015 (82,8%) presentaba este mecanismo de regurgitación mitral.

Como ya hemos comentado, el mecanismo de acción del MitraClip® es similar a la técnica de Alfieri⁸, aproximando y uniendo los velos mitrales, generalmente a nivel central, para conseguir de esta manera reducir el grado de regurgitación. Pero, a diferencia del Alfieri, este dispositivo no va asociado al implante de un anillo o anuloplastia, y se ha demostrado que la evolución de los pacientes que se someten a Alfieri quirúrgico sin anuloplastia es claramente peor que aquellos en los que se realizan ambas técnicas¹⁰.

Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia mitral de etiología funcional sometidos a tratamiento con MitraClip®, nuestro estudio refleja que se produce de forma inmediata tras la suelta del dispositivo un remodelado del anillo con una reducción del diámetro anteroposterior lo que podría tener un efecto similar a la anuloplastia.

Aunque existen muy pocos datos al respecto en la literatura, otros autores también han publicado un remodelado inmediato del anillo mitral tras el implante del MitraClip®, a expensas de la reducción del diámetro anteroposterior, en las regurgitaciones de etiología funcional, sin que este hallazgo haya podido ser demostrado en la etiología orgánica¹¹. Esto podría ser debido a que mientras en las regurgitaciones orgánicas los diámetros anteroposteriores oscilan en torno a la normalidad, en las funcionales este diámetro está claramente aumentado, como así ocurre en nuestros pacientes, cuyas medidas de los diámetros del anillo mitral son superponibles a las publicadas en otras series¹¹.

Respecto a la reducción del grado de regurgitación mitral, hasta donde sabemos, ningún estudio ha demostrado la existencia de una correlación entre el remodelado del anillo y el grado de reducción de la insuficiencia mitral en pacientes con etiología funcional, probablemente porque en los escasos estudios existentes se analiza conjuntamente ambas etiologías¹¹, siendo los mecanismos de regurgitación totalmente diferentes entre sí.

Con respecto a la valoración de la IM en nuestro estudio, ya hemos comentado que ha sido realizada mediante la integración de todos los parámetros de valoración de IM según las guías actuales^{5,6}, utilizando el ORE como método de elección para estudiar la correlación de la reducción de la IM con el remodelado del anillo.

Es cierto que la valoración de la insuficiencia mitral postimplante de MitraClip® es compleja dada la existencia de un doble orificio, no existiendo en la actualidad un consenso para dicha valoración. En nuestra serie, para el análisis del ORE postimplante hemos utilizado, al igual que en otros estudios, la suma de los ORE de los 2 orificios regurgitantes¹⁶.

Aunque nuestro estudio analiza el remodelado inmediato del anillo tras el implante del dispositivo MitraClip®, sería interesante comprobar si esta reducción del diámetro anteroposterior se mantiene a medio-largo plazo, lo cual podría ser debido a la tracción mantenida que ejercería el tejido fibrótico creado alrededor del dispositivo, contribuyendo esto a la persistencia de los resultados inmediatos. En concordancia con esto, los resultados del seguimiento a 4 años de los pacientes del estudio EVEREST II

muestran que aquellos pacientes que no precisaban reintervención en el primer año, persistían con el buen resultado obtenido de manera inmediata respecto al grado de regurgitación mitral¹⁹. Actualmente no disponemos aún de muestra suficiente ni de tiempo de seguimiento para analizar esta nueva hipótesis.

Limitaciones:

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones: en primer lugar se trata de un estudio unicéntrico y con un reducido número de pacientes; en segundo lugar, existen nuevos software de ecocardiografía 3D que permiten la valoración de modelos del anillo mitral, con medidas de los diámetros probablemente más precisas que las realizadas mediante los métodos utilizados en este estudio, por lo que sería deseable la demostración de estos cambios en el anillo con estas nuevas metodologías.

Conclusiones:

El dispositivo MitraClip produce una inmediata reducción del diámetro del anillo AP en pacientes con IM funcional, sin que se produzcan modificaciones a nivel del diámetro IC. Este remodelado se asocia de manera estadísticamente significativa con la reducción de la regurgitación mitral evaluada mediante el ORE. Es necesario un mayor tiempo de seguimiento y un mayor número de pacientes para confirmar si estos resultados obtenidos de manera inmediata se mantienen estables a medio-largo plazo.

Bibliografía:

1. Enriquez-Sarano MD, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V et al. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2005;352:875-83.
2. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001;108:1713-17.
3. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith Jr SC, Gersh BJ, Basta L et al. Clinical Significance of Mitral Regurgitation After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997;96:827-33.
4. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, 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;97:1675-80.
5. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on 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.* 2012;33:2451-96.
6. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:57-185.
7. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2014;371:2178-88.

8. 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.
9. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1395-406 (EVEREST II).
10. 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.
11. Schmidt F, Stephan von Bardeleben R, Nikolai P, Jabs A, Wunderlich N, Hink U et al. Immediate effect of the MitraClip procedure on mitral ring geometry in primary and secondary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14: 851-7.
12. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrman 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.
13. Lancellotti P, Moura L, Pierard L, Agricola E, Popescu B, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease); *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11:307-32.
14. Altiok E, Hamada S, Brehmer K, Kuhr K, Reith S. Analysis of procedural effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by 2D and 3D echocardiography. *Circ Cardiovascular Imaging.* 2012;5:748-55.
15. Lang R, Badano L, Tsang W, Adams D, Agricola E, Buck T et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13: 1-46.

16. 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 Evalve MitraClip: Lessons Learned from EVEREST I. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:1131-40.

17. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer 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.

18. Franzen O, Van der Heyden J, Baldus S, Schluter M, Schillinger W, Butter C et al. MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1987-97.

19. Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Romero M, Gimeno de Carlos F, Alonso-Briales JH, Chi-Hion L et al. Initial experience of percutaneous treatment of mitral regurgitation with MitraClip therapy in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(12):1007-12.

Trabajo Fin de Máster

Edad (años)	65±13,87
Varones (%)	75%
Hipertensión Arterial (%)	46%
Diabetes Mellitus (%)	29%
Dislipemia (%)	46%
EPOC (%)	4%
Fibrilación Auricular (%)	54,3%
Accidente Cerebrovascular (%)	0%
Insuficiencia Renal (%)	8,33%
Etiología isquémica (%)	37,5%
Revascularización coronaria (etiología isquémica)	100%
Fracción de eyección (%)	30,7±13,06%
EuroSCORE	12,33±11,02

Tabla 1: Características clínicas basales.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Trabajo Fin de Máster

Diámetro diastólico (mm)	68,00±9,59
Diámetro sistólico (mm)	56,93±10,64
Volumen telediastólico (cc3)	202,1±49
Volumen telesistólico (cc3)	142,79±49
Fracción eyección (Teicholtz)	33,35±10,81 %
Fracción eyección (Simpsons)	31,5±13 %
Volumen aurícula izquierda (cc3)	112,56±32
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	47±10
TAPSE (mm)	16,7±4,6
Vena contracta (mm)	8,6±1,36
Radio PISA (mm)	10,6±0,9
ORE (cm ²)	0,49±0,09
Longitud velo anterior (mm)	27,6±5,7
Longitud velo posterior (mm)	14,4±3,3
Área mitral planimetría (cm ²)	5,4±1
Distancia Fosa Oval-Anillo mitral (mm)	44,5±5
Localización jet regurgitación (%)	A2-P2: 37,5% A1-A2-P1-P2: 16,7% A2-A3-P2-P3: 45,8%
Otras valvulopatías asociadas (No EM).	50%
Diámetro anteroposterior (mm)	28,27±4,9
Diámetro intercomisural (mm)	40,68±4,7

Tabla 2: Parámetros ecocardiográficos basales.

TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricúspide. ORE: Orificio Regurgitante.

PISA: Área de la zona de isovelocity proximal. EM: Estenosis Mitral.

Diámetro anteroposterior (mm)	25,13±4,4
Diámetro intercomisural (mm)	40,18±5,49
Orificio regurgitante, ORE (cm ²)	0,19±0,10
Localización MitraClip	A2-P2: 91,7 % A3-P3: 8,3 %
Localización segundo MitraClip	A2-P2: 4 pacientes A3-P3: 3 pacientes
Grado IM final	Trivial: 12,5% Grado I: 41,7% Grado II: 16,7% Grado III: 29,2% Grado IV: 0%
Radio PISA (mm)	0,37±0,11
ORE (cm ²)	0,19±0,10
Estenosis mitral	8,3 %
Gradiente transmitral medio (mmHg)	3,02±1,87

Tabla 3: Parámetros ecocardiográficos postimplante.

IM: Insuficiencia Mitral; PISA: Área de la zona de isovelocidad proximal.

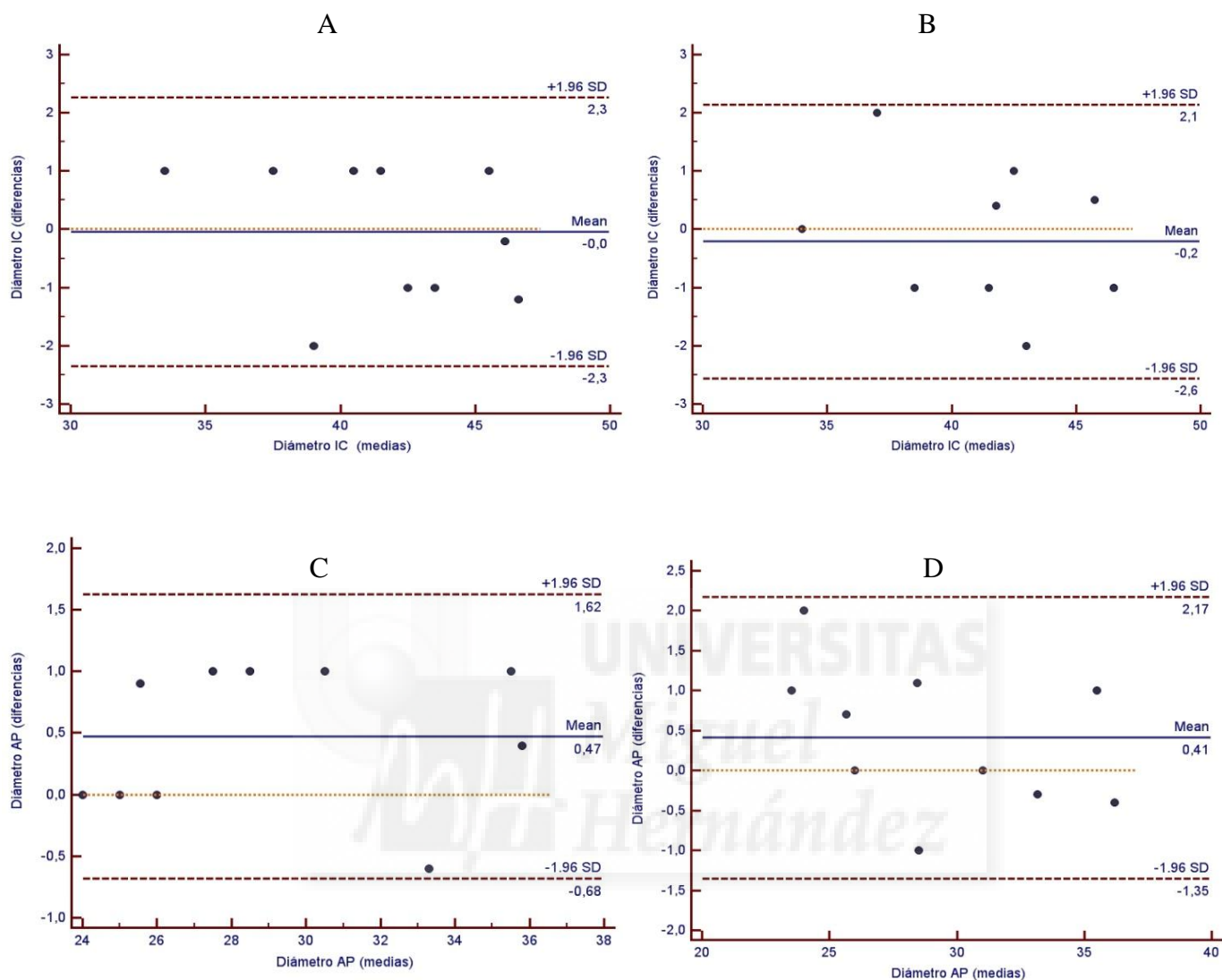


Figura 1: Análisis de la variabilidad intraobservador (A y B) e interobservador (C y D), donde podemos objetivar en los 4 gráficos, que la distribución de prácticamente todos los puntos, correspondientes a la media de las diferencias ((valor primera medida + valor segunda medida)/2) se encuentra dentro de las dos líneas de puntos que delimitan el intervalo de confianza (IC 95%).

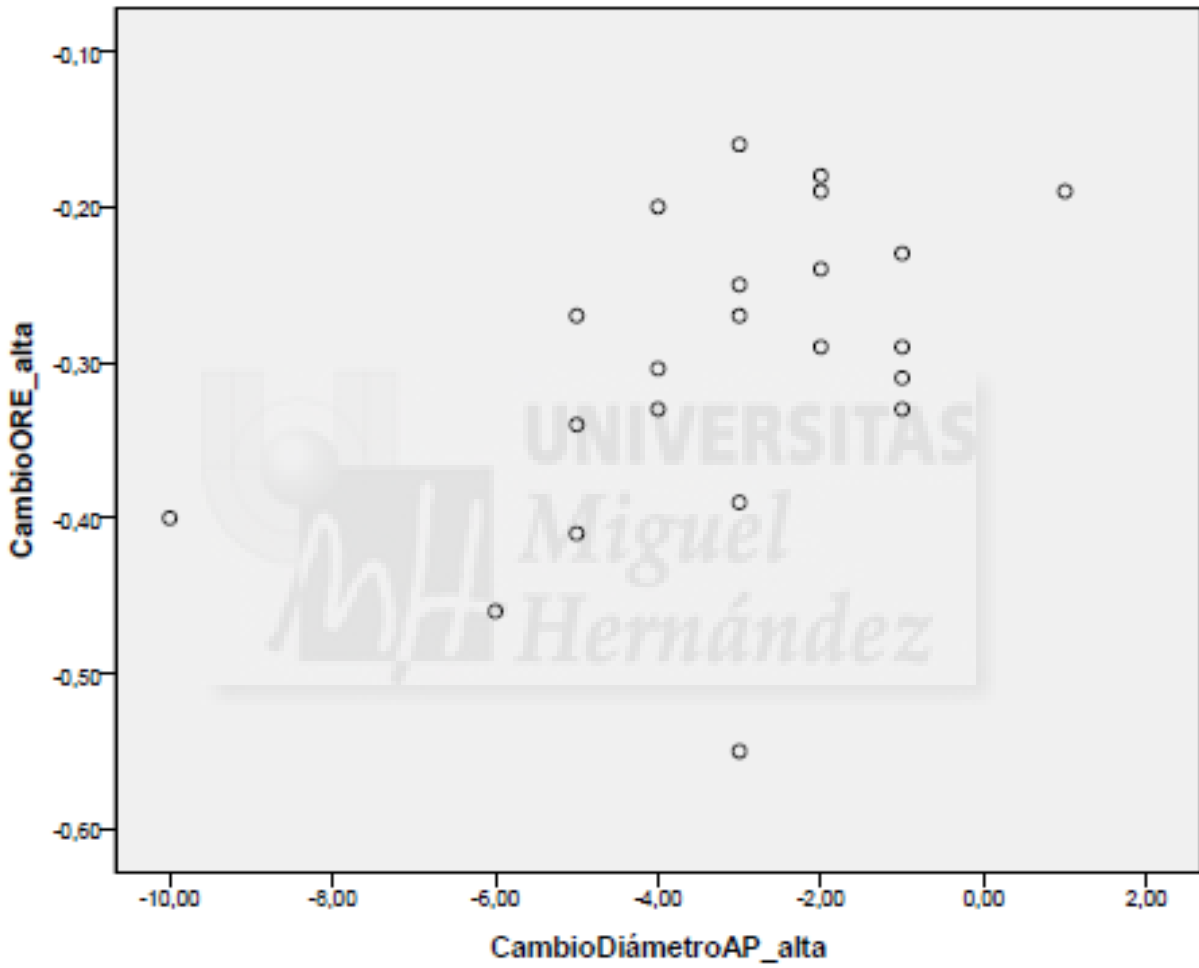


Figura 2: Coeficiente de Correlación de Pearson entre la reducción del diámetro AP y la reducción del Orificio Regurgitante (ORE).

