ARTÍCULO DE OPINIÓN

CONFLICTO DE INTERESES ENTRE LAS ESTRATEGIAS DE LA TERAPIA TRANSCATÉTER PARA REPARACIÓN MITRAL

Conflicts of interest among transcatheter mitral valve repair

Autor:
Ovidio A. García-Villarreal

Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. Ciudad de México, México.

Correspondencia:
Dr. Ovidio A. García-Villarreal
Juan Badiano 1, Int 1; Sección XVI; Tlalpan; Ciudad de México, México
CP: 14080
ovidiocardiotor@gmail.com

Hemos realmente perdido ideas y conceptos valiosos en un intento de deshacernos de lo que no se quiere. Nuestro entendimiento de la reparación "borde-a- borde" transcateter (TEER, por sus siglas en inglés) para la válvula mitral (VM), de la cual el MitraClip es el dispositivo más utilizado en la práctica diaria (MitraClip therapy MitraClipTM TMVr Transcatheter Mitral Valve Repair; Abbott, 3200 Lakeside Dr, Santa Clara, 95054, EUA) deriva de sistemas de predicción poco confiables, los cuales en muchas ocasiones no son compatibles con la realidad. El conflicto de intereses entre los participantes de la Mitral Valve Academy Research (MVARC) y algunos de los ensayos dirigidos a analizar los resultados de TEER en la insuficiencia mitral (IM) también se agrega a la lista de potenciales irregularidades que han salido a la luz a medida que avanzamos en las pesquisas derivadas de la disparidad en los datos disponibles provenientes de los grandes estudios randomizados a la fecha actual. Más específicamente, el conflicto de intereses entre MVARC, COAPT, y MitraClip (Abbott) es un tema inquietante que debe ser esclarecido en forma urgente.

Reparación valvular mitral quirúrgica como marco de referencia para terapias transcatéter enfocadas en la insuficiencia mitral

El punto comparativo para las tecnologías de vanguardia utilizadas para la reparación de la de la VM lo constituye la reparación quirúrgica como tratamiento de elección para su insuficiencia. Al aplicar parámetros específicos sobre la reparación de la VM en la enfermedad degenerativa, McCarthy *et al.* han demostrado que la libertad de reoperación a 10 años es de 99,7%, la ausencia de IM recurrente ≥3+ de 98,4%, y 84,4% para IM grado 2+[(1)].

Utilizando resección cuadrangular, plicatura del anillo nativo, y el uso de un anillo de anuloplastía en pacientes con enfermedad degenerativa de la VM, Lapenna *et al.* reportaron una tasa de reoperación de 4,3% ± 1,7% [intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,7% a 8,8%], una incidencia de IM 3+ de 8,8% ± 2,8% (IC 95%, 4,3% a 15,5%). Para el grado 2+ de IM, esta fue solamente de 10%, a 18 años de seguimiento[(2)]. De Bonis *et al.* reportaron a lo largo de un seguimento máximo de hasta 17,6 años en pacientes con enfermedad degenerativa de la VM, tras una reparación de la VM por insuficiencia utilizando la técnica "borde-a-borde" de Alfieri y anillo de anuloplastía, una libertad de reoperación de 89,6 ± 2,51%, con IM ≥3+ en 13,6%[(3)].

Recibido: 27/04/2022 Aceptado: 13/05/2022 - https://doi.org/10.55200/raccv.es.v20.n2.0009

Trabajando en pacientes con prolapso de la valva anterior por enfermedad degenerativa, y utilizando la técnica de Alfieri de "borde-a-borde" combinada con el uso de anuloplastía mitral, De Bonis *et al.* reportaron una libertad de reoperación de 89,6% ± 2,74%, y una incidencia de IM≥3+ de 12,5%, con un máximo de hasta 21 años de seguimiento[4]. Para casos con enfermedad degenerativa, David et al. demostraron que después de la reparación de la VM, la libertad de recurrencia para IM ≥3+ y ≥2+ fue de 90,7%, y de 69,2%, respectivamente. La probabilidad de reoperación fue de 5,9%. Todo estos datos fueron a 20 años de seguimiento[5]. En relación con la durabilidad de la reparación quirúrgica de la VM por insuficiencia de etiología degenerativa, la probabilidad de libertad de reoperación a 15 y 20 años es de 84% y 80%, respectivamente. En el caso de prolapso de valva anterior, la libertad de reoperación fue de 72%, y de 89% para valva posterior, a 15 años de seguimiento[6].

Después de este análisis, se debe entender que la reparación quirúrgica de la VM por enfermedad degenerativa está asociada con una probabilidad bastante baja tanto de reoperación como de recurrencia de IM ≥2+, a casi dos décadas de seguimiento. Por consiguiente, estos resultados proveen evidencia contundente a favor de la reparación quirúrgica como tratamiento de elección. Estos valores deben de ser tomados como referencia al establecer cualquier comparativo entre la cirugía y las tecnologías emergentes utilizadas por las técnicas basadas en catéter, tales como TEER.

La técnica "borde-a-borde" de Alfieri sustentendo la terapia transcatéter TEER

En toda reparación de la VM del adulto, el uso de un anillo de anuloplastía mitral es una condición *sine qua non*. Carpentier lo ha descrito en forma impecable en la "French Correction" [7,8]. De hecho, la falta del anillo de anuloplastía es el predictor más fuerte para fracaso después de la reparación de la VM a largo plazo[5,9]. Esta regla es universal y, por lo tanto, se aplica a cualquier reparación de la VM en el adulto. La técnica "borde-a-borde" de Alfieri que sustenta el principio de TEER no es la excepción a esta regla[2-4,10-14].

Ahora, cuando se establece un comparativo entre la reparación transcatéter TEER y la reparación quirúrgica, surgen detalles de capital importancia, los cuales deben ser suficientemente enfatizados. El primero de ellos es que a pesar de los excelentes resultados descritos utilizando la técnica de Alfieri para la reparación mitral[2-4,10-14], esta nunca ha sido la primera opción en el arsenal terapéutico para reparar la insuficiencia de la VM entre el gremio quirúrgico. De hecho, aún en la experiencia publicada por el grupo de Milán, Italia, es notoria la gran diferencia entre el total de reparaciones de la VM y el número relativo a la técnica de Alfieri[14].

La terapia TEER como técnica incompleta y solo parcialmente eficaz

La diferencia más importante entre ambas técnicas quirúrgica y percutánea es la ausencia del anillo protésico de anuloplastía en la técnica percutánea basada en catéter TEER. En consecuencia, este factor hace que el procedimiento percutáneo TEER sea solo parcialmente eficaz. Así, es de capital importancia enfatizar que el procedimiento TEER como tal resulta ser un procedimiento incompleto. No obstante, este es un problema que no ha sido suficientemente abordado por el grupo de cardiología intervencionista. En consecuencia, debemos definir las complicaciones potenciales que emanan a partir de dichas limitaciones, especialmente su impacto en términos de largo plazo.

Un hecho innegable que ha sido pasado por alto por la cardiología intervencionista es que las reglas que rigen la reparación de MV no cambian simplemente por cambiar el abordaje, ya sea quirúrgico o percutáneo. El MitraClip, como terapia sin anillo, está sujeto a falla en la reparación por diversos mecanismos. En este punto comienza la cascada de errores que se puede encontrar en los ensayos y descripciones con el uso del MitraClip.

Definición incorrecta y ambigua de éxito o fracaso después de TEER según la Mitral Valve Academic Research Consortium

Una de las mayores inconsistencias es la definición de éxito o fracaso, dependiendo del grado de IM residual después del procedimiento. Tal es el caso de la definición de los puntos finales de éxito por la Mitral Valve Academic Research Consortium. En dicho documento se han enumerado cada uno de los criterios y sus valores para determinar cuándo se ha alcanzado un resultado exitoso después de TEER. Para el caso de la IM residual después de TEER, este documento describe "…reducción de la IM a niveles óptimos o aceptables, sin estenosis mitral significativa (con un gradiente transmitral <5 mm Hg), y con IM paravalvular no mayor a leve (1+)". No obstante, en forma por demás ambigua, el mismo documento cita levemente solo dentro de un pie de figura "la reducción de la IM se considera aceptable cuando la IM posterior al procedimiento se reduce en al menos

1 clase (funcional) o grado desde el inicio y no más de moderada (2+) en gravedad"[15]. Esta definición resulta a todas luces inaceptable para cualquier abordaje quirúrgico o percutáneo empleado como tratamiento para la IM.

Es sorprendente ver la facilidad con la que estos conceptos han sido ampliamente aceptados por los grupos cardiológicos en todo el mundo sin argumentar, en lo más mínimo, este tipo de desviación.

Impacto de la insuficiencia mitral residual o recurrente grado 2+ después de la reparación mitral quirúrgica

El impacto de la IM residual después del procedimiento ha sido estudiado ampliamente por diversos grupos quirúrgicos. La presencia de IM residual o recurrente grado 2+ después de la reparación quirúrgica de la VM tiene un impacto negativo en la sobrevida del paciente a largo plazo. De Bonis *et al.* encontraron como predictores de recurrencia de IM severa la presencia de IM residual >1+ al momento de la alta hospitalaria [hazard ratio (HR), 7,4; IC 95%, 2,5 a 21,2; *p*=0.0001) [3]. En otro estudio, De Bonis et al. demostraron que el único predictor de recurrencia para IM ≥3+ fue la presencia de IM residual >1+ al momento de la descarga del hospital (HR: 5,7; IC 95%, 1,6 a20,6; p= 0,007)[4]. Suri *et al.* demostraron que la presencia de IM residual >1+ en el quirófano tuvo un OR de 3,99 (1,79 a 7,65), y valor de p = 0,002 en el análisis univariado; y OR de 4,23 (1,86 a 8,32), valor de p = 0,001 en el análisis multivariado[9]. La tasa libre de reincidencia como IM ≥2+ estuvo estrechamente relacionada con el grado de IM residual. Cuando existe IM residual >1+ en el quirófano o al año de seguimiento, esta reincidencia es de casi 65% a 20 años. Así, la presencia de IM >1+ después del procedimiento tiene un impacto directo en el resultado de la reparación de la VM a largo plazo[16].

Impacto de la insuficiencia mitral residual o recurrente grado 2+ después de la reparación mitral transcatéter (TEER)

No obstante, si se analizan con más profundidad los resultados relacionados con IM residual o recurrente ≥2+ después de TEER, se observa que éstos son totalmente desalentadores. Así, en el registro GRASP-IT, Adamo et al. identificaron a la IM recurrente o residual ≥2+ como el predictor más importante de mortalidad (HR: 2,17, IC 95%: 1,42 a 3,31, $p <$ 0,001) y para el compuesto de muerte por cualquier causa y rehospitalización para insuficiencia cardíaca (HR: 2,20, IC 95%: 1,52 a 3,19, $p <$0,001), a 5 años de seguimiento[17]. Buzzatti *et al.* encontraron una relación directa entre la presencia de IM residual o recurrente grado 2+ después de TEER y la aparición subsecuente de IM grado 3+, peor supervivencia y calidad de vida, comparativamente con aquellos con IM residual ≤1+ (HR: 6,71; IC 95%, 3,48 a 12,90; $p < 0,001$)[18]. Buzzatti et al. identificaron la presencia de IM 2+ residual o recurrente after TEER como el predictor más fuerte para muerte por cualquier causa a 5 años de seguimiento, en el análisis univariado (HR: 2,71; IC 95%, 1,73 a 4,25; $p <$0,001) y en el multivariado (HR: 4,18; IC 95%, 1,87 a 9,37; $p <$0,001)[19]. A este mismo respecto, Reichhart *et al.* demostraron mejores resultados con IM residual ≤ 1+ comparados con aquellos casos con IM ≥2+ (p= 0,029) después del TEER a 1 año de seguimiento[20]. De esta forma, es bastante evidente que la presencia de IM residual o recurrente 2+ después de TEER se ha asociado con un peor resultado en general. Además, a medida que los resultados del uso de TEER se han ido incrementando, tanto en número como en tiempo de seguimiento, resulta evidente el impacto negativo que tiene la IM residual ≥2+ (esto incluye al grado 2+) después de TEER. Por consiguiente, queda claro que el apartado correspondiente a la descripción de éxito desde el punto de vista de la IM residual, en el documento MVARC[15], es totalmente equivocado e inaplicable a la realidad. Dado el impacto que esto pudiera tener en la práctica diaria sobre miles de seres humanos tratados mediante TEER, el documento debería ser revisado nuevamente y cambiar el rubro de *óptimo y aceptable*, ambos como sinónimo de *IM residual ≤1+*.

La frecuencia de IM 2+ en los estudios y reportes de TEER

Resulta altamente preocupante la falta de énfasis con la que la IM grado 2+ ha sido descrita en los diferentes estudios y registros. A ese respecto, haremos una breve mención de los estudios y reportes más importantes de los últimos años y la presencia de IM 2+ después de la terapia transcatéter TEER para tratar la insuficiencia de la VM.

Es de destacarse que entre una tercera parte y la mitad de los pacientes presentan IM ≥2+ recurrente o residual después de TEER. En el estudio EVEREST II, 50% de los casos presentaban IM ≥2+ a los 5 años de seguimiento[21]. En el estudio ACCESS-EU, el 59,4% de los pacientes tenían IM residual o recurrente ≥2+ después de TEER a 1 año de seguimiento[22]. En el estudio COAPT hasta el 22,8% tenía IM ≥2+ después 2 años de seguimiento[23,24]. El ensayo MITRA-FR ha reportado 32% de IM residual o recurrente ≥2+ a 1 año de seguimiento[25]. En el Registro GRASP-IT, la tasa de IM residual o recurrente ≥3+ a 5 años de

seguimiento fue de 22,4%, sin reportar el número de casos con IM residual o recurrente 2+[17]. El Registro STS/ACC TVT reportó una incidencia de 8,7% para IM ≥3+. Tampoco reportó el porcentaje para los casos con IM reaidual o recurrente 2+[26].

En general, se ha minimizado el impacto negativo que la IM residual o recurrente 2+ después de TEER tiene en la sobrevida, calidad de vida, recurrencia de la IM ≥3+, y tasa de rehospitalización por falla cardíaca, a mediano y largo plazo. De acuerdo a las estadísticas mostradas en este documento, la IM ≥2+ después de TEER debe ser considerada como factor de riesgo para mala evolución en general.

Diferencias entre COAPT y MITRA-FR

Después de las grandes diferencias con resultados diametralmente opuestos por parte de los ensayos COAPT y MITRA-FR, se debe tener en cuenta la relación entre la industria y el director del proyecto. El COAPT fue un estudio patrocinado por la industria Abbott, con resultados a favor de TEER, cuando se comparó el MitraClip con el tratamiento médico para tratar la IM funcional en pacientes con falla cardíaca. A 2 años, la tasa de reingreso hospitalario por falla cardíaca fue de 35,8% en el grupo del MitraClip en comparación con el 67,9% para el grupo médico de control (HR: 0,53; IC 95%, 0,40 a 0,70; p <0,001). La tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 29,1% versus 46,1%, respectivamente (HR: 0,62; IC 95%; 0,46 a 0,82; valor de *p* <0,001)[23]. La financiación del estudio MITRA-FR fue proporcionada por el Programa Nacional de Investigación y Salud del Ministerio de Francia. En este último, no hubo ninguna diferencia estadística importante entre ambas modalidades de tratamiento, en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (24,3% versus 22,4%; HR: 1,11; IC 95%, 0,69 a 1,77) así como en la tasa de reingreso hospitalario por falla cardíaca (48,7% vs 47,4%; HR: 1,13; IC 95%, 0,81 a 1,56) a 1 año de seguimiento[25]. En una extensión del mismo estudio a dos años de seguimiento, tampoco se observó alguna diferencia estadísticamente significativa en los mismos rubros mencionados. La mortalidad por cualquier causa y la rehospitalización no planeada por falla cardíaca ocurrieron en el 63,8% de los pacientes en el grupo de TEER y en el 67,1% en el grupo control (HR: 1,01, IC 95%, 0,77 a 1,34)[27].

A pesar de los grandes esfuerzos realizados para explicar y tratar de reconciliar los resultados totalmente discordantes de ambos estudios, hasta la fecha ha sido virtualmente imposible encontrar una explicación convincente a la altura de las circunstancias. Conceptos tales como IM funcional proporcionada/desproporcionada[27,28] han resultado en dilemas completamente fuera de la realidad objetiva que buscamos[30-35]. Incluso, se ha mencionado que el término IM proporcionada/desproporcionada no es consistente con las leyes físicas de conservación de masa y energía. Tal inconsistencia solo podría ser explicada sobre la base de datos ecocardiográficos contradictorios e incompletos, como los observados en el estudio COAPT[34].

Conflicto de intereses, MVARC y COAPT

Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), "un conflicto de intereses representa un conflicto entre el deber público y los intereses privados de un empleado, cuando el empleado tiene a título particular intereses que podrían influir indebidamente en la forma correcta de ejercicio de sus funciones y responsabilidades oficiales"[36].

De acuerdo a estas dos definiciones, existe un flagrante conflicto de intereses al aparecer el autor principal del MVARC[15], con el mismo cargo en el estudio COAPT[23]. Si partimos del principio de que el MVARC define como un resultado "aceptable" después de TEER una IM residual o recurrente como IM ≤2+, y que alrededor del 23% de los casos del COAPT a dos años presentaban IM 2+ (y por lo tanto, se toman como resultados "aceptables"), queda bastante claro el potencial conflicto de intereses en la autoría de ambos. Por consiguiente, existen limitaciones bastante importantes que merecen ser respondidas en forma clara y objetiva.

Implicaciones filosóficas y éticas derivadas del conflicto de intereses

Los involucrados en el desarrollo de este tipo de tecnologías como TEER deberían de considerar más de cerca la información disponible en este sentido. Ellos tienen la obligación de realizar una reevaluación haciendo énfasis en los puntos clave que hemos considerado en este trabajo. Algunos cuestionamos la conveniencia de dar por sentado los programas de expansión para TEER debido a que no se puede asegurar el mejor de los resultados a largo plazo, basados en la evidencia actual, así como en los datos provenientes del ámbito quirúrgico. Es imperativo que exista un gran cambio de conciencia y actitud entre los profesionales involucrados en este tipo de propuestas tecnológicas.

Hoy en día observamos con una frecuencia alarmante una filosofía basada en un deseo de recompensar todo esfuerzo de inversión por parte de

la industria, a través de una información sesgada a favor del dispositivo en estudio, tal como el MitraClip.

Así, se debe tener en cuenta la relación entre la industria y el director del proyecto. Al contrario del director del proyecto, quien no conoce cuál será el resultado final, la industria necesita un dispositivo que tenga una aplicación práctica garantizada. En este sentido, el proyecto o ensayo necesita los fondos y, por lo tanto, es vulnerable a la presión de la industria para llegar a los resultados esperados por el director de proyecto. Por esto, nuevamente vemos fuertes razones económicas y, en última instancia, provenientes de la industria para oponerse a un resultado inconveniente que, de otro modo, podría ser aceptable como tal. El conflicto de intereses entre MVARC, COAPT, y MitraClip (Abbott) es un tema inquietante que debe ser esclarecido en forma urgente.

Implicaciones entre la insuficiencia mitral residual 2+ después de TEER y el sesgo en la definición de éxito en el Mitral Valve Academic Research Consortium

La idea central de este trabajo es presentar y explorar las consecuencias del real o potencial conflicto de intereses que existe entre la técnica transcatéter TEER, el estudio COAPT, y las definiciones que emanan de la Mitral Valve Academy Research Consortium. Hasta la fecha, lo anterior no ha sido tomado en consideración adecuadamente. Por eso, este trabajo puede servir como parte de la etapas que aún permanecen para ser tomadas en cuenta para un análisis más prudente y realista del estado actual de estas tecnologías en nuesra práctica diaria. Los líderes mundiales en esta esfera profesional deberían de emitir respuestas convincentes a nuestras dudas, evitando así tergiversación de los resultados y normar la conducta y dirección de futuras investigaciones en este campo.

CONCLUSIONES

En función de lo desarrollado en este trabajo, se recomienda tener en cuenta las siguientes acciones inmediatas:

1) Las reglas de la reparación mitral aplican igualmente a todo paciente adulto, independientemente de la etiología y de la vía de abordaje. Se necesita un anillo de anuloplastía mitral como parte fundamental de la misma. Así, los líderes no han explicado hasta la fecha actual de manera contundente y clara cómo esperan que el TEER funcione óptimamente, dado que carece de un anillo de anuloplastía mitral.
2) Se necesita mayor claridad respecto al grado exacto de IM residual, especificando expresamente el grado, incluyendo el grado 2+ como parte de los malos resultados después del TEER.
3) Es absolutamente imperativo modificar las definiciones de éxito de MVARC respecto al grado de IM residual, incluyendo al grado 2+ como parte de falla en el procedimiento.
4) El conflicto de intereses debe ser evitado. No puede ser posible que el autor principal de MVARC sea, al mismo tiempo, el autor principal de uno de los más controversiales ensayos acerca del MitraClip, como es el COAPT trial. Dado lo anterior, resulta altamente cuestionable la validez de la efectividad del dispositivo, en términos de IM residual 2+ y su impacto final a largo plazo.

La idea central de este trabajo ha sido presentar y explorar las consecuencias del real o potencial conflicto de intereses que existen entre la técnica transcatéter TEER, el estudio COAPT, y las definiciones que emanan de la Mitral Valve Academy Research Consortium. Hasta la fecha, lo anterior no ha sido tomado en consideración adecuadamente. Este trabajo puede servir como parte de las etapas que aún permanecen no fueron tomadas en cuenta para un análisis más prudente y realista del estado actual de estas tecnologías en nuestra práctica diaria. Los líderes mundiales en esta esfera profesional deberían de emitir respuestas convincentes a nuestras dudas, evitando así tergiversación de los resultados y normar la conducta y dirección de futuras investigaciones en este campo.

Conflicto de intereses
Los autores no reportan conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. McCarthy PM, Herborn J, Kruse J, Liu M, Andrei AC, Thomas JD. A multiparameter algorithm to guide repair of degenerative mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Oct 10:S0022-5223(20)32811-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.129.

2. Lapenna E, Del Forno B, Amore L, Ruggeri S, Iaci G, Schiavi D, Belluschi I, Bargagna M, Alfieri O, De Bonis M. Durability at 19 years of Quadrangular Resection with Annular Plication for Mitral Regurgitation. Ann Thorac Surg. 2018;106(3):735-741.

3. De Bonis M, Lapenna E, Lorusso R, Buzzatti N, Gelsomino S, Taramasso M, Vizzardi E, Alfieri O. Very long-term results (up to 17 years) with the double-orifice mitral valve repair combined with ring annuloplasty for degenerative mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(5):1019-24.

4. De Bonis M, Lapenna E, Taramasso M, La Canna G, Buzzatti N, Pappalardo F, Alfieri O. Very long-term durability of the edge-to-edge repair for isolated anterior mitral leaflet prolapse: up to 21 years of clinical and echocardiographic results. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Nov;148(5):2027-32. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.03.041.

5. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. Circulation. 2013;127(14):1485-92.

6. David TE. Durability of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative mitral valve disease. Ann Cardiothorac Surg. 2015 Sep;4(5):417-21. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.07.

7. Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, Soyer R, Blondeau P, Piwnica A, et al. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg. 1971;61(1):1-13.

8. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;86(3):323-337.

9. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, Michelena HI, Huebner M, Nishimura RA, ET AL. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2016 Feb 9;67(5):488-498. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.098.

10. 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 Oct;122(4):674-81. doi: 10.1067/mtc.2001.117277.

11. De Bonis M, Lapenna E, Maisano F, Barili F, La Canna G, Buzzatti N, et al. 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(11 Suppl 1):S19-S24.

12. 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 Mar;30(2):155-160. doi: 10.1097/HCO.0000000000000148.

13. De Bonis M, Lapenna E, Barili F, Nisi T, Calabrese M, Pappalardo F, et al. Long-term results of mitral repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: does the technique matter? Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Nov;50(5):882-889. doi: 10.1093/ejcts/ezw139.

14. Alfieri O, De Bonis M, La Canna G. (Eds.). (2015). Edge-to-Edge Mitral Repair. From a surgical to a percutaneous approach. Springer International Publishing Switzerland 2015. Electronic version. ISBN978-3-319-19893-4 (eBook).

15. 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. J Am Coll Cardiol. 2015 Jul 21;66(3):308-321. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.049.

16. Gardner MA, Hossack KF, Smith IR. Long-Term Results Following Repair for Degenerative Mitral Regurgitation - Analysis of Factors Influencing Durability. Heart Lung Circ. 2019;28(12):1852-1865. doi: 10.1016/j.hlc.2018.10.011.

17. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry. Am Heart J. 2019;217:32-41.

18. Buzzatti N, Denti P, Scarfò IS, Giambuzzi I, Schiavi D, Ruggeri S, 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. 2019;94:427-435.

19. Buzzatti N, De Bonis M, Denti P, Barili F, Schiavi D, Di Giannuario G, et al. What is a "good" result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151:88-96.

20. Reichart D, Kalbacher D, Rübsamen N, Tigges E, Thomas C, Schirmer J, et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. Eur J Heart Fail. 2020;22:1840-1848.

21. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al; EVEREST II Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2844-2854.

22. 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;62:1052-1061.

23. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379:2307-2318.

24. COAPT. A randomized trial of transcatheter mitral valve leaflet approximation in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation. Stone GW, on behalf of Mack M, Abraham W, Lindenfeld J, and the COAPT Investigators. TCT 2018 Presentation Slides. Disponible en: https://www.acc.org/-/media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2018/09/21/TCT-2018-Slides/Sept23-Sun/115pmET_COAPT-tct-2018.pdf. Último acceso: Abr 24, 2022.

25. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2018;379:2297-2306.

26. Mack M, Carroll JD, Thourani V, Squiers J, Manandhar P, Deeb GM, et al. Transcatheter Mitral Valve Therapy in the United States: A Report from the STS/ACC TVT Registry. Ann Thorac Surg. 2022;113:337-365.

27. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefèvre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault

H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Fail. 2019;21(12):1619-1627. doi: 10.1002/ejhf.1616.

28. Packer M, Grayburn PA. New Evidence Supporting a Novel Conceptual Framework for Distinguishing Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. JAMA Cardiol. 2020;5:469-475.

29. 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;12:353-362.

30. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, et al; Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT) Investigators. Association of Effective Regurgitation Orifice Area to Left Ventricular End-Diastolic Volume Ratio with Transcatheter Mitral Valve Repair Outcomes: A Secondary Analysis of the COAPT Trial. JAMA Cardiol. 2021;6:427-436.

31. Adamo M, Cani DS, Gavazzoni M, Taramasso M, Lupi L, Fiorelli F, et al. Impact of disproportionate secondary mitral regurgitation in patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. EuroIntervention. 2020;16:413-420.

32. Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D, Deseive S, et al; EuroSMR Investigators. Impact of Proportionality of Secondary Mitral Regurgitation on Outcome After Transcatheter Mitral Valve Repair. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:715-725.

33. Ooms JF, Bouwmeester S, Debonnaire P, Nasser R, Voigt JU, Schotborgh MA, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Proportionate Versus Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. J Am Soc Echocardiogr. 2022;35:105-115.e8.

34. Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Stöbe S, Doenst T, Falk V. Disproportionate mitral regurgitation: another myth? A critical appraisal of echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37:183-196.

35. Obadia JF, Iung B, Messika-Zeitoun D. The disproportionate success of the disproportionate concept. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163:e7-e8.

36. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). La gestion de los conflictos de intereses en el servicio público. Disponible en: https://read.oecd-ilibrary.org/governance/la-gestion-de-los-conflictos-de-intereses-en-el-servicio-publico_9788495912220-es#page1