

# Investigación traslacional en la nueva era del intervencionismo mitral percutáneo



## *Translational research in the new era of percutaneous mitral valve interventions*

Juan F. Granada\*

Cardiovascular Research Foundation, Columbia University Medical Center, Nueva York, NY, Estados Unidos

VÉASE ARTÍCULO RELACIONADO:  
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000122>

La insuficiencia mitral (IM) es una de las valvulopatías más prevalentes en el mundo<sup>1</sup>. Aunque se ha demostrado que la sustitución quirúrgica de la válvula mitral mejora los resultados clínicos de pacientes con IM primaria grave, se sigue negando la cirugía a un número importante de pacientes por sus múltiples comorbilidades clínicas<sup>2</sup>. Las actuales guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la IM secundaria grave recomiendan la cirugía solo en aquellos casos en los que se indique una revascularización coronaria concomitante<sup>3</sup>.

La reparación percutánea de la válvula mitral con la técnica de reparación de «borde con borde» (MitraClip, Abbott, Estados Unidos) ha mejorado la calidad de vida y reducido la mortalidad por cualquier causa de pacientes con insuficiencia cardíaca e IM secundaria refractaria al tratamiento médico óptimo<sup>4</sup>. No obstante, el nivel de reducción de IM que se logra con MitraClip es inferior al que se consigue con las técnicas quirúrgicas y su uso generalizado se ve condicionado por diferentes factores anatómicos<sup>5</sup>. El implante percutáneo de válvula mitral ha emergido como una potente alternativa terapéutica capaz de superar algunas de las limitaciones que, en la actualidad, presenta la técnica de reparación de «borde con borde»<sup>6</sup>. Debido a sus características de diseño técnico, la mayoría de los sistemas de implante percutáneo de válvula mitral utilizan el abordaje transapical quirúrgico. Hasta la fecha, hay poca experiencia acumulada sobre el uso de sistemas transeptales dedicados. Por último, las características anatómicas complejas tales como la posible obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo y la presencia de calcificación del anillo mitral han impedido que la adopción clínica de esta tecnología haya sido rápida.

El campo de las intervenciones de la válvula mitral con catéter ha crecido con rapidez, por lo que se necesitan modelos experimentales traslacionales para validar estas tecnologías. A diferencia de la valvulopatía aórtica, la IM se debe a varias patologías que devienen en diferentes sustratos anatómicos y que no son fáciles de reproducir en modelos experimentales. Las tecnologías basadas en catéteres se diseñan teniendo en cuenta dianas anatómicas específicas, como la dilatación anular o la elongación de cuerdas, que también son todo un desafío a la hora de reproducirlas en modelos animales experimentales. Existen importantes diferencias entre los modelos humanos y animales. En primer lugar, uno de los desafíos más acuciantes es el tamaño del anillo. Los dispositivos desarrollados

para uso en seres humanos suelen ser más grandes que los anillos de los modelos experimentales que se usan habitualmente y que a veces obligan a desarrollar los tamaños de las válvulas a medida. En segundo lugar, la cortina aortomitral es especialmente pequeña, lo cual provoca interacciones entre dispositivo y válvula aórtica. En tercer lugar, el tejido mitral es fino y friable y no ofrece mucho soporte a tecnologías que requieren del uso de anclajes o almohadillas para mantenerse en posición. Por último, la aurícula izquierda es delgada y lisa y ofrece poco espacio para la validación de tecnologías por vía transeptal.

El uso de modelos animales enfermos no suele ser necesario para validar tecnologías asociadas a la cardiopatía estructural, razón por la cual buena parte del trabajo de validación se realiza en la mesa o en modelos animales sanos. Tanto la endotelización como la trombogenicidad de materiales de prótesis valvulares son de capital importancia y ambas se pueden evaluar en animales sanos. También se puede examinar la estabilidad de la armadura y la durabilidad de las valvas también se pueden examinar, lo cual es importantísimo en el espacio destinado al implante percutáneo de válvula mitral. También se puede probar el mecanismo del sistema de colocación del dispositivo; no obstante, en líneas generales, la retención de la prótesis valvular depende del mecanismo de anclaje utilizado, lo cual puede ser todo un desafío por la falta de soporte estructural. En estos casos, es necesaria la colocación quirúrgica de las prótesis valvulares para garantizar la estabilidad del implante a largo plazo.

El uso de modelos animales enfermos suele reservarse para valorar la eficacia del dispositivo o probar alguna característica (por ejemplo, el anclaje). Varias especies animales, principalmente los perros, padecen IM primaria debida al prolapso de las valvas y por eso se emplean para probar diferentes tecnologías basadas en catéteres<sup>7</sup>. En cualquier caso, estos modelos son caros y poco accesibles. Varios grupos han desarrollado ya modelos de IM secundaria induciendo isquemia en el músculo papilar posteromedial<sup>8,9</sup>. Estos modelos han dado como resultado un índice alto de mortalidad perioperatoria y niveles moderados de IM relevante a nivel clínico. El estudio de Rodríguez-Santamarta et al. publicado recientemente en *REC: Interventional Cardiology* presenta una variación de este modelo al incluir la sobrecarga de volumen y la creación de una fístula aortopulmonar tras el infarto de miocardio de la circunfleja izquierda<sup>10</sup>. Aunque el número de animales era pequeño, los

\* Autor para correspondencia: CRF-Skirball Center for Innovation, Cardiovascular Research Foundation, 8 Corporate Dr, Orangeburg, Nueva York 10962, Estados Unidos. Correo electrónico: [jgranada@crf.org](mailto:jgranada@crf.org).

Online: 27-12-2020.

Full English text available from: [www.recintervcardiol.org/en](http://www.recintervcardiol.org/en).

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000174>

2604-7306 / © 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

investigadores pudieron probar la viabilidad del desarrollo de modelos. En este estudio, el nivel de IM fue, en el mejor de los casos, moderado y se acompañó de características asociadas a la IM tales como la dilatación anular. Estas características morfológicas, aunque obvias en el estudio de imagen, eran sutiles y probablemente se encontraban en fase inicial comparadas con las de pacientes con IM grave.

El campo del intervencionismo en cardiopatía estructural está cambiando muy rápidamente y los modelos experimentales son clave para la correcta validación de estas tecnologías. Los modelos animales sanos bastan para probar el mecanismo del sistema de colocación del dispositivo, la endotelización y la durabilidad. Los modelos animales enfermos, en cambio, validan la eficacia y estabilidad del dispositivo a largo plazo y los mecanismos de anclaje. Sin embargo, debido a la alta variabilidad anatómica entre humanos y animales, los resultados a largo plazo pueden resultar confusos y precisar del análisis sosegado de equipos multidisciplinares antes de empezar con las primeras pruebas en humanos. Un abordaje multimodal sería lo más deseable durante el proceso de validación de tecnologías asociadas a la cardiopatía estructural. Aunque los datos que proporcionen los modelos animales son clave, una adecuada validación que incluya tejidos humanos y estudios de correlación de imágenes minimiza una posible mala interpretación de los hallazgos experimentales y define el desarrollo de rutas de tecnologías asociadas a la cardiopatía estructural.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido financiación.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Granada es cofundador de *Cephea Valve Technologies*.

## 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. Mirabel M, Lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28:1358-1365.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, 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. *Circulation*. 2017;135:1159-1195.
4. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.
5. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:85-96.
6. Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J, et al. Early Experience With Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013332.
7. Morgan KRS, Monteith G, Raheb S, Colpitts M, Fonfara S. Echocardiographic parameters for the assessment of congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease and moderate to severe mitral regurgitation. *Vet J*. 2020;263:105518.
8. Pasrija C, Quinn RW, Alkhatib H, et al. Development of a Reproducible Swine Model of Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Lessons Learned. *Ann Thorac Surg*. 2020;111:117-125.
9. Hamza O, Kiss A, Kramer AM, Tillmann KE, Podesser BK. A novel percutaneous closed chest swine model of ischaemic mitral regurgitation guided by contrast echocardiography. *EuroIntervention*. 2020;16:e518-e522.
10. Rodríguez-Santamarta M, Estévez-Loureiro R, Pérez Martínez C, et al. Experimental model of mitral regurgitation in a porcine model. *REC Interv Cardiol*. 2021;1:12-18.