

Anuloplastia mitral en los tiempos del “MitraClip” sin anillo: En la obscuridad, todo es igual.

Ovidio A. García-Villarreal

Consultante en Cirugía Cardíaca. Monterrey, Nuevo León, MÉXICO.

La reparación valvular mitral juega un papel importante en el tratamiento quirúrgico para la reparación mitral. Independientemente del tipo de abordaje ó técnica quirúrgica, la anuloplastia con anillo es imprescindible. El anillo de anuloplastia fuerza la coaptación de las valvas, y estabiliza la reparación. La reparación mitral edge-to-edge es una técnica quirúrgica simple para solucionar situaciones complejas. Sin embargo, aún en esta técnica, también se necesita el anillo de anuloplastia. De hecho, la falta de anuloplastia con anillo protésico se ha identificado como uno de los predictores más potentes para falla después de la reparación valvular mitral. La terapia MitraClip es el equivalente percutáneo de la reparación mitral edge-to-edge quirúrgica. La incapacidad para colocar con seguridad un anillo mediante técnicas con catéter es el lado débil del abordaje percutáneo para la reparación mitral en los casos de regurgitación mitral. Teóricamente, la falta de anuloplastia con anillo permite la redilatación anular nativa en el futuro, así como también que las fuerzas de estrés rompan el tejido de las valvas alrededor del MitraClip. Los estudios actuales que se encuentran en desarrollo sobre MitraClip se centran sólo en la regurgitación mitral funcional en comparación con la terapia médica. Desafortunadamente, hasta la fecha, no existen ensayos bien estandarizados y completos (MitraClip y anuloplastia percutáneos a la vez) enfocados en la enfermedad primaria. Estamos comparando manzanas con naranjas, sin posibilidad de obtener conclusiones reales con respecto a la falta de anuloplastia con anillo en la era de la terapia MitraClip. En la obscuridad, todos los gatos son grises. Finalmente, nos guste o no, todos los caminos conducen a Roma, al mismo lugar.

Palabras clave: Válvula Mitral; Regurgitación mitral; Reparación valvular mitral; MitraClip; Anillo protésico para anuloplasia

Mitral valve repair plays a fundamental role in surgical treatment for mitral regurgitation. Regardless the type of approach or surgical technique, annuloplasty ring is an absolutely must in mitral valve repair. The annuloplasty ring forces leaflet coaptation, stabilizes the repair. Edge-to-edge mitral valve repair is a simple surgical technique to fix complex situations. However, annuloplasty ring is always needed here as well. In fact, the lack of annuloplasty by means of a prosthetic ring has been identified as one of the most powerful predictors for failure after mitral valve repair. MitraClip therapy is the percutaneous equivalent to the edge-to-edge surgical mitral valve repair. Inability to safely place a ring by catheter-based techniques is the weak side of the percutaneous approach for mitral valve repair in mitral valve regurgitation. Theoretically, the lack of an annuloplasty ring allows future mitral annulus dilatation as well as stress forces to break out leaflet tissue around the MitraClip device. Up to now, there is no serious study analyzing both, MitraClip and annuloplasty ring in cases for percutaneous approach. Current running studies about MitraClip are focused only in functional mitral regurgitation comparing against medical therapy. Unfortunately, there are no well-standardized and complete trials (MitraClip and percutaneous annuloplasty at once) focused on primary disease. We are comparing apples with oranges, with no possibility to get real conclusions regarding the lack of annuloplasty ring in the era of MitraClip therapy. All cats are grey in the dark. Finally, like it or not, all roads lead to Rome, at the same point.

Key words: Mitral valve; Mitral regurgitation; Mitral valve repair; MitraClip; Prosthetic annuloplasty ring.

(*Cir Card Mex* 2018; 3(4): 110-114)

© 2018 por la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C.



El concepto más importante en la reparación de la válvula mitral (VM) es la "remodelación sobre un marco". Esto significa trabajando con e incluyendo

como parte de la reparación VM un anillo protésico de anuloplastia [1]. Este concepto fue introducido por primera vez por Carpentier [2], dando lugar a la bien conocida "Corrección Francesa" [3]. El armamentario de técnicas quirúrgicas para obtener buenos resultados es muy extenso. El tipo II de regurgitación VM es casi la regla en la enfermedad mitral de-

Autor responsable: Dr. Ovidio A. García-Villarreal
email: ovidiocardiotor@gmail.com

generativa. El movimiento excesivo de una o ambas valvas es el hallazgo común. Llegando a este punto, vale la pena decir que, en lo que respecta a la reparación VM, existen dos principios básicos que no deben ser pasados por alto bajo ningún concepto, hablando en general, a saber, i) el prolapso de la valva anterior se trata principalmente mediante la instalación de neo-cuerdas de PTFE más un anillo de anuloplastia, ii) el prolapso de la valva posterior se trata mejor con resección cuadrangular, cierre directo de la hendidura, y anillo de anuloplastia [4].

El concepto fundamental que juega un papel preponderante es la anuloplastia mediante un anillo protésico para valvuloplastia [1,2]. Esta "remodelación" fuerza la coaptación de las valvas. Así, la superficie coaptación se vuelve más larga. La durabilidad de la reparación VM está directamente relacionada al uso del anillo de anuloplastia [5,6]. Entre más larga la superficie de coaptación, más duradera es la reparación VM. En efecto, la falta de anuloplastia con anillo ha sido identificada como uno de los factores de riesgo independientes más potentes para falla después de la reparación VM. La reparación VM quirúrgica tipo edge-to-edge no es la excepción a la regla [7-10].

La terapia MitraClip (Abbott Vascular, IL, USA) es la forma percutánea de la reparación quirúrgica VM tipo edge-to-edge. Sin embargo, este dispositivo sólo aborda el componente de las valvas mitrales. Varios dispositivos han sido diseñados para este propósito [11-13]. No obstante, los resultados no han sido tan alentadores.

El propósito de esta revisión es dejar en claro *cuánto afecta la falta de la anuloplastia con anillo la durabilidad a largo plazo de la terapia MitraClip en el mundo real, independientemente del tipo de paciente siendo tratado por este método.*

Los hechos acerca de la reparación valvular mitral/anuloplastia con anillo

La regurgitación VM se clasifica de acuerdo a la clasificación de Carpentier [2], a saber, i) Tipo I (movimiento normal de las valvas), ii) Tipo II (movimiento excesivo de las valvas), y iii) Tipo III (movimiento restrictivo de las valvas) el cual a su vez puede ser IIIa (a la diástole) o IIIb (a la sístole) (Fig. 1).

Una descripción sumamente detallada con respecto a las técnicas quirúrgicas destinadas a reparar estos defectos han sido descritas por Carpentier y cols. [14]. Hablando acerca del Tipo II de regurgitación VM (como habitualmente se observa en la enfermedad degenerativa), la parte medular de todo este conjunto de técnicas se puede resumir en dos principales y bien estandarizados tipos de procedimientos. Para el prolapso de la valva anterior, se prefiere utilizar neo-cuerdas de PTFE más anuloplastia con anillo. Para el prolapso de valva posterior, la resección cuadrangular, cierre directo de la hendidura y anuloplastia con anillo es la mejor opción. El comun denominador en ambas técnicas es la anuloplastia con anillo protésico. Varios autores han demostrado que la falta

de anuloplastia con anillo protésico es uno de los predictores más importantes para falla después de la reparación de la VM [5,6].

El usar un anillo de anuloplastia no es tan inocuo. Existen muchísimos tips para obtener los mejores resultados después de colocar un anillo protésico. Sin embargo, el cirujano debe conocer todos los gajes del oficio. Un simple ejemplo de esto es la manera de escoger el tamaño correcto del anillo [14]. La manera más apropiada de hacer esto no depende solamente de la distancia intertrigonal, sino de la altura de la valva anterior. Más aún, la última medición del anillo depende de qué tanto la valva anterior protruye más allá del borde inferior del medidor. En un esfuerzo por entrar un poco más a fondo en esto, si la valva anterior no protruye nada sobre el borde inferior del medidor, escogemos el mismo número que la distancia intertrigonal (por ejemplo, 32 mm); si protruye no mas de 5 mm, escogemos el número de anillo inmediatamente superior (34 mm); si protruye más de 5 mm, escogemos un anillo clásico de Carpentier abierto en su parte anterior, de tal manera que podremos obtener más exposición de la valva anterior abriendo aún más esta sección abierta anterior. La manera de colocar la suturas para anclar el anillo es extremadamente específica también [14]. Básicamente, estas dos técnicas que hemos mencionado aquí están bien estandarizadas. Nada es improvisado. Entre menos improvise, mayor será la tasa de éxito.

La reparación quirúrgica de la VM edge-to-edge y la terapia MitraClip

La reparación tipo edge-to-edge fue introducida por Alfieri y cols [7]. Esta es una técnica sencilla para situaciones complejas. Es una excelente técnica para casos difíciles en los cuales la situación quirúrgica no es la mejor; por ejemplo, exposición quirúrgica inadecuada, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo muy baja, anillo de la VM calcificado, entre muchos otros. En esta técnica, una o varias suturas son colocadas una en frente de la otra en ambas valvas de la mitral para anularlas. Existen dos modalidades: la técnica del doble-orificio (sutura central), y la paracomisural [15]. La forma percutánea de realizar el edge-to-edge se llama terapia MitraClip. Los primeros procedimientos de este tipo se realizaron en 2003. MitraClip recibió la aprobación de marca en Europa en 2008, y la *aprobación de la FDA en USA* en Octubre del 2013 *para su uso en pacientes con regurgitación VM degenerativa (primaria)*, quienes están en *riesgo prohibitivo para ser sometidos a cirugía mitral convencional* [16]. A pesar de esto, la FDA obligó a la compañía a efectuar estudios posteriores para confirmar la seguridad y eficacia del dispositivo, estudios que hasta ahora no han sido suficientemente claros debido a un inadecuadamente corto período de seguimiento, así como a la incapacidad para usar un anillo para anuloplastia vía percutánea en forma sistemática. Vale la pena destacar que *la sola y única autorización para la terapia MitraClip fue concedida exclusivamente para casos con un riesgo quirúrgico extremadamente alto con regurgitación VM como enfermedad primaria* [17]. De tal manera que no hay ningún argumento

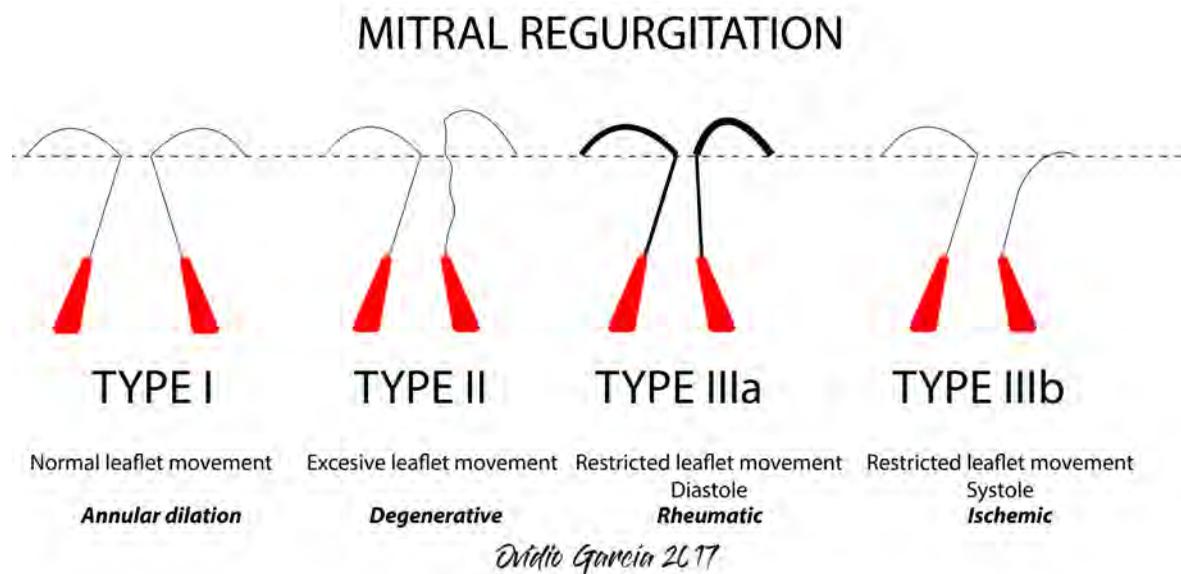


Figura 1. Clasificación funcional descrita por Carpentier, basada en la movilidad de las valvas de la mitral [2].

ni razón para utilizar este dispositivo en otros casos diferentes a la enfermedad degenerativa primaria de la VM.

La terapia MitraClip sin anillo: La incapacidad de colocar un anillo verdadero.

La crítica principal para la terapia MitraClip es que carece de una técnica completa para reparar la VM. El abordaje percutáneo solo trata el componente de las valvas, pero no el componente anular. En otras palabras, el patrón de comportamiento de la regurgitación VM es exactamente el mismo, independientemente del abordaje de la VM. Este no cambia. El trabajar solamente sobre las valvas de la VM no es suficiente para corregir ni prevenir regurgitación VM en un seguimiento suficientemente largo. Como citamos previamente, varios autores han demostrado que la falta de anuloplastia con anillo es uno de los más poderosos (quizá el mayor) predictores para falla después de la reparación de la VM [5,6]. El mismo concepto debe ser tenido en cuenta cuando se escoge la terapia MitraClip para un caso dado.

Me gustaría dejar muy en claro el concepto acerca de terapia MitraClip "sin anillo". Ciertamente, el anillo para anuloplastia no ha sido ampliamente utilizado en el abordaje percutáneo porque es muy difícil obtener resultados adecuados en la mayor parte de los casos. Así, la principal razón para la falta de anuloplastia con anillo en la terapia MitraClip es debido a razones técnicas. Algunos intentos verdaderamente creativos han sido inventados, como colocar un dispositivo en el interior del seno coronario, llamado sistema Carrillon (Carrillon® Mitral Contour System® Model XE2; Cardiac Dimensions., Kirkland, WA, USA) [11,12]. Esto implica varias desventajas, como la compresión de la arteria circunfleja cer-

ca de P1. La arteria circunfleja yace entre el seno coronario y el anillo nativo de la VM en 86% de los casos [18]. Maselli y cols. [19] encontraron que la arteria circunfleja o sus ramas estaban localizadas entre el seno coronario y el anillo nativo de la VM en el 16.4% y el 63.9% de los casos, respectivamente.

El Cardioband (Valtech Cardio, Or Yehuda, Israel) ha sido desarrollado como un dispositivo alternativo para la reparación VM percutánea, el cual funciona como una banda de anuloplastia. Cuando se analizaron los resultados con Cardioband, Nickening y cols. [13] demostraron que en un seguimiento a 6 meses, la regurgitación VM recidivante grado moderado en 31.8%, y severo en 13.6%. En un análisis más profundo, sólo el 54.6% estaban libres de algún grado de regurgitación VM recidivante/residual importante a 6 meses. A primera vista, estos resultados parecen no ser extraordinariamente buenos. Sin embargo, una vez más, tendremos que esperar para obtener mejores y más robustas conclusiones, en seguimientos suficientemente largos para demostrar este efecto.

Me gustaría enfatizar que, en un principio, antes de la era de Carpentier, la reparación VM fué duramente criticada por los pobres resultados observados. Se ha hecho fuertemente evidente que la anuloplastia con anillo resultó ser la parte clave de todos estos procedimientos quirúrgicos [2]. Entonces, tenemos que llamar a las cosas por su nombre: la anuloplastia con anillo protésico es absolutamente indispensable en el curso de toda reparación mitral edge-to-edge, más allá del tipo de abordaje.

¿Qué tal si evitamos usar el anillo de anuloplastia?

Después de analizar todos esto que hemos mencionado,

hablando acerca de la reparación VM edge-to-edge, la pregunta que realmente salta a la vista es qué tanto afecta la falta de anuloplastia con anillo el verdadero resultado en este tipo de casos primarios que tienen regurgitación VM degenerativa, en un seguimiento a un plazo suficientemente largo, no sólo a 6 meses, 1 año o 5 años. A este respecto, Alfieri y cols. [7] encontraron que a 5 años, había una diferencia estadísticamente significativa entre colocar o no un anillo de anuloplastia después de la reparación tipo edge-to-edge. De Bonis y cols. [8] han establecido claramente que, cuando la regurgitación VM después de la operación es $\leq 1+$ (sólo el 52.1%) a la descarga hospitalaria, sin anillo de anuloplastia, la libertad de regurgitación VM $\geq 3+$ es 80% a 5 años, pero disminuye a 50% a los 12 años. El mismo grupo de trabajo, en otro estudio encontraron que cuando falta la anuloplastia, la libertad de regurgitación VM $\geq 3+$ es de 39.7% a 12.5 años [9]. No existe razón para pensar en que las cosas pudieran tornarse diferentes solamente porque se cambia la vía de abordaje para este tipo de casos. El abordaje para la reparación VM ya sea percutáneo o quirúrgico no tiene nada que ver a este respecto.

La realidad

Cuando se compara la cirugía contra el abordaje percutáneo, la libertad para regurgitación VM $\geq 3+$ a 4 años es de $92 \pm 3\%$ vs $68.7\% \pm 7\%$ ($p = 0.002$), respectivamente. De hecho, el uso del MitraClip resultó ser el predictor más potente para recurrencia de la regurgitación VM $\geq 3+$ en ambos análisis univariado y multivariado [HR: 4.4 y 6.1, respectivamente] [10]. En otro estudio, analizando el mismo tópico, $94 \pm 3.3\%$ vs $75 \pm 7.6\%$, respectivamente, en favor de la cirugía. El análisis multivariado identificó el uso del MitraClip como un predictor independiente de recurrencia de la regurgitación VM $\geq 2+$ [Hazard ratio (HR): 2.1, 95% confidence interval (CI): 1.1-3.9, $P = 0.02$] [20]. En un metaanálisis, Tagaki y cols. [21] confirmaron que, teniendo en cuenta la regurgitación VM $\geq 3+$ recurrente después de la reparación VM edge-to-edge por vía quirúrgica o percutánea, la evidencia está en favor del abordaje quirúrgico (HR= 4.8; 2.58-8.9, 95%CI). Analizando el mismo rubro, pero ahora considerando la libertad de recurrencia de la regurgitación VM $\geq 2+$, el HR se incrementó hasta 20.72 (4.91-87.44, 95%CI) ($p < 0.001$), siendo la cirugía bastante superior a la terapia MitraClip sola sin anillo [22].

Considerando el EVEREST II, Feldman y cols. [23] han llegado a la conclusión que aún cuando la cirugía es mejor que el MitraClip respecto a la libertad para recurrencia de la regurgitación VM $\geq 3+$ a 1 año, la evolución de los pacientes con MitraClip parece ser buena sin riesgos adicionales en un seguimiento a 5 años.

En cirugía cardiaca, al sabio entendedor pocas palabras. Mucho ruido y pocas nueces. Estos hallazgos no pudieron ser reproducidos por De Bonis y cols. [24]. Las observaciones previas reportadas en el EVEREST II indicaron que, si la terapia MitraClip fue inicialmente exitosa, los resultados eran sostenidos a 5 años. Además, cuando se compararon con el edge-to-edge quirúrgico con anuloplastia, la terapia MitraClip produjo una eficacia mucho más baja a 4 años [24].

El meollo del asunto con la terapia MitraClip

El verdadero meollo del asunto en cuanto a la cuestionable durabilidad de la terapia MitraClip en un seguimiento verdaderamente largo ha sido identificado por Votta y cols. [25]. En condiciones normales, el anillo nativo de la VM se dilata en diástole aumentando su tamaño para un adecuado llenado ventricular. De alguna u otra manera, el anillo de anuloplastia puede evitar esta dilatación. Además, una dilatación de 20% ocurre en el anillo nativo, con el incremento del estrés tanto en la región anular como en el área cercana a la sutura edge-to-edge. Y éste es el punto de inflexión. Si no se añade una anuloplastia con anillo al MitraClip, teóricamente las fuerzas de estrés terminarán rompiendo el tejido en las valvas alrededor del MitraClip.

Ensayos en curso, próximamente

Algunos de los ensayos que actualmente se encuentran en proceso a fin de estudiar los efectos del MitraClip en la regurgitación VM funcional (isquémica y por cardiomiopatía dilatada) son: COAPT, RESHAPE-HF2, MITRA-FR, MATTERHORN, por mencionar algunos de ellos [26]. De todos ellos, solamente el MATTERHORN presenta comparación contra un grupo control de reparación VM quirúrgica. Y para colmo, sólo el COAPT exhibe un seguimiento a largo plazo de 5 años. Una vez más, hablando de la cirugía, estamos comparando manzanas con naranjas. Con excepción del MATTERHORN, no podemos obtener conclusiones sólidas acerca del efecto real del MitraClip porque el argumento para comparar es el tratamiento médico en lugar de cirugía. Está claro que la meta primaria con esta clase de terapia es tratar a un grupo muy especial de pacientes con un riesgo muy alto para cirugía, sin ninguna otra opción más allá del tratamiento médico. No obstante, estamos enfrentando un dilema. Nos estamos perdiendo en la obscuridad. El punto central de toda esta discusión es acerca de la eficacia del MitraClip sin anillo. Contrariamente, lo que estamos viendo aquí es una comparación entre dos grupos donde la enfermedad ventricular lleva la voz cantante. Así, el principal objetivo de comparar de una vez por todas de una manera absoluta cuán efectivo es la terapia MitraClip sin anillo permanece incierto. No obstante, esto no significa que debemos descuidar nuestro compromiso de entender qué pasa con la terapia MitraClip sin anuloplastia. Cuando menos un brazo de los estudios designado para cirugía podría ser de máxima utilidad para obtener mejores y más sólidas conclusiones de lo que actualmente se ha logrado.

Conclusiones

Ahora, después de toda esta información que hemos reunido aquí, no me queda duda acerca de lo siguiente: hasta ahora, no existe evidencia alguna proveniente de estudios serios utilizando tanto MitraClip como una banda/anillo para anuloplastia por vía percutánea al mismo tiempo, la cual indique la verdadera durabilidad a largo plazo de la reparación VM en la enfermedad degenerativa como enfermedad

primaria.

Hemos estado dando el beneficio de la duda. Sin embargo, la experiencia es la madre del conocimiento. Hemos recorrido un largo camino en cirugía. A su vez, aún falta un largo camino por recorrer en las técnicas basadas en catéter. No se permiten los cambios. No todo lo que brilla es oro. En la obscuridad, todos los gatos son pardos. Finalmente, todos

los caminos conducen a Roma, al mismo lugar.

FINANCIAMIENTO: Ninguno.

DECLARACIONES: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Carpentier A. Reconstructive valvuloplasty. A new technique of mitral valvuloplasty. *Presse Med* 1969;77:251-3.
2. Carpentier A, Deloche A, Dauget J, et al. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61:1-13.
3. Carpentier A. Cardiac valve surgery- the "French Correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:323-37.
4. García-Villarreal OA. Mitral valve repair in degenerative disease: 100% of effectiveness. *Cir Card Mex* 2018; 3(3): 78-85.
5. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:734-43.
6. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(5):488-98.
7. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):674-81.
8. De Bonis M, Lapenna E, Maisano F, et al. Long term results (≤ 18 years) of the edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty ring in degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2014;130 [Suppl 1]:S19-24.
9. 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 is missed? *Curr Opin Cardiol* 2015;30:155-60.
10. De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, et al. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 49(1):255-62.
11. Webb JG, Harnek J, Munt BI, et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation* 2006; 113: 851-5.
12. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation* 2009;120(4):326-33
13. Nickening G, Hammerstingl C, Schueler R, et al. Transcatheter mitral annuloplasty in chronic functional mitral regurgitation. 6-Month results with the Cardioband percutaneous mitral repair system. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:2039-47.
14. Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F. *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery*. 2010. Saunders: Philadelphia.
15. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(3):240-5.
16. in <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/12/58/2014-hot-topic-rollout-of-the-mitraclip>. Accessed in Sept 06, 2018.
17. In https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009A.pdf. Accessed in Sept 06, 2018.
18. del Valle-Fernández R, Jelnin V, Panagopoulos G, Ruiz CE. Insight into the dynamics of the coronary sinus/great cardiac vein and the mitral annulus: implications for percutaneous mitral annuloplasty techniques. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(6):557-64.
19. Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, Mangia F, Borelli G, Minzioni G. Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation*. 2006;114(5):377-80.
20. De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, et al. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49(1):255-62.
21. Takagi H, Ando T, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2017;228:289-294.
22. Wan B, Rahnavardi M1, Tian DH, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(6):683-92.
23. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(25):2844-2854.
24. De Bonis M, Lapenna E, Buzzatti N, et al. Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50(3):488-94
25. Votta E, et al. 3-D computational analysis of the stress distribution on the leaflets after edge-to-edge repair of mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2002;11(6):810-22.
26. Pan M, Jiménez-Quevedo P, Serrador A, Pérez de Prado A, Mesa D, Estévez-Loureiro R. Selección de lo mejor del año 2016 en el tratamiento de la insuficiencia mitral funcional mediante implante de MitraClip. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:216-8