

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation

Gregg W. Stone, M.D., William T. Abraham, M.D., JoAnn Lindenfeld, M.D.,
Saibal Kar, M.D., Paul A. Grayburn, M.D., D. Scott Lim, M.D., Jacob M. Mishell, M.D.,
Brian Whisenant, M.D., Michael Rinaldi, M.D., Samir R. Kapadia, M.D.,
Vivek Rajagopal, M.D., Ian J. Sarembock, M.B., Ch.B., M.D., Andreas Brieke, M.D.,
Steven O. Marx, M.D., David J. Cohen, M.D., Federico M. Asch, M.D.,
and Michael J. Mack, M.D., for the COAPT Investigators



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Sofía Pizarro
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich

INTRODUCCIÓN



- El desarrollo de insuficiencia mitral (IM) grave en pacientes con disfunción del VI predice un mal pronóstico, con un aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca y una reducción de la supervivencia.
- La reparación transcatóter de borde a borde de la válvula mitral reaproxima las valvas y reduce la IM.
- En el estudio COAPT se vió que esta técnica fue segura y mejoró los resultados a los 2 años en pacientes con IC e IM secundaria que habían permanecido sintomático a pesar del uso de dosis máximas de la terapia médica dirigida por las guías.

MÉTODOS



- **Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado en paralelo y abierto** para evaluar la reparación transcatóter con MitraClip (Abbott) en pacientes con ICC sintomática e IM de moderada a grave o grave.
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** MCP isquémica o no isquémica con una **FSVI 20 a 50 %**, **IM secundaria** de moderada a grave o grave que se confirmó y permanecieron **sintomáticos** (clase II, III o IV NYHA) a pesar del uso de dosis máximas estables de terapia médica dirigida por las guías.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** **DSVI** de más de **7 cm**, **HTP grave** e **Insuficiencia ventricular derecha sintomática** moderada o grave.



MÉTODOS

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una **proporción de 1:1**:

- **Grupo de dispositivos:** reparación transcatéter con MitraClip y terapia médica dirigida por las guías.
- **Grupo de control:** terapia médica dirigida por las guías solamente.



MÉTODOS

- Se realizó seguimiento clínico y ecocardiográfico a los 30 días, 6 meses, 1 año, 18 meses, 2, 3, 4 y 5 años.
- Se realizaron pruebas de caminata de seis minutos y evaluaciones de calidad de vida y rentabilidad solo durante 2 años de seguimiento.
- Después de la visita de 2 años, se permitió el tratamiento cruzado con reparación transcatóter en pacientes del grupo de control que aún cumplían con todos los criterios de inscripción originales.



MÉTODOS

PUNTO FINAL PRIMARIO

Hospitalizaciones por ICC (incluidos los eventos recurrentes) durante 2 años después de la aleatorización, evaluada cuando el último paciente incluido cumplió 1 año de seguimiento.

PUNTO FINAL PRIMARIO DE SEGURIDAD

Ausencia de complicaciones relacionadas al dispositivo a los 12 meses.



MÉTODOS

OTROS PUNTOS FINALES PREESPECIFICADOS A REPORTAR

CLINICOS

- Complicaciones relacionadas con el dispositivo a los 12 meses
- Hospitalizaciones por ICC
- Mortalidad por todas las causas y por causa CV
- Tiempo hasta la primera hospitalización
- Clase funcional NYHA
- Cirugía de válvula mitral
- Uso nuevo de TRC o MCP
- Trasplante cardiaco
- Tiempo vivo y fuera del hospital
- Proporción de tiempo dentro del hospital
- FA nueva
- Estenosis mitral



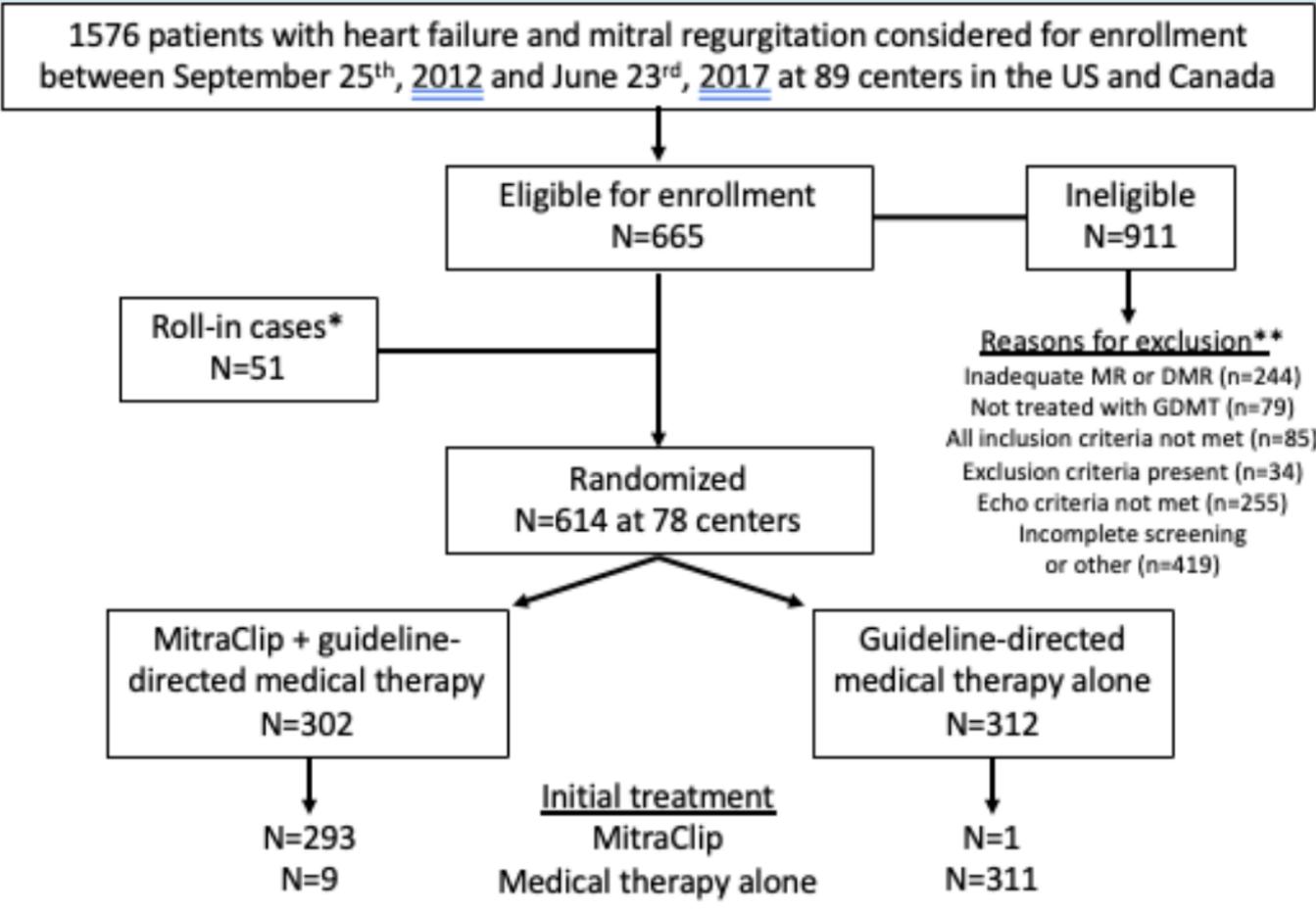
MÉTODOS

OTROS PUNTOS FINALES PREEESPECIFICADOS A REPORTAR

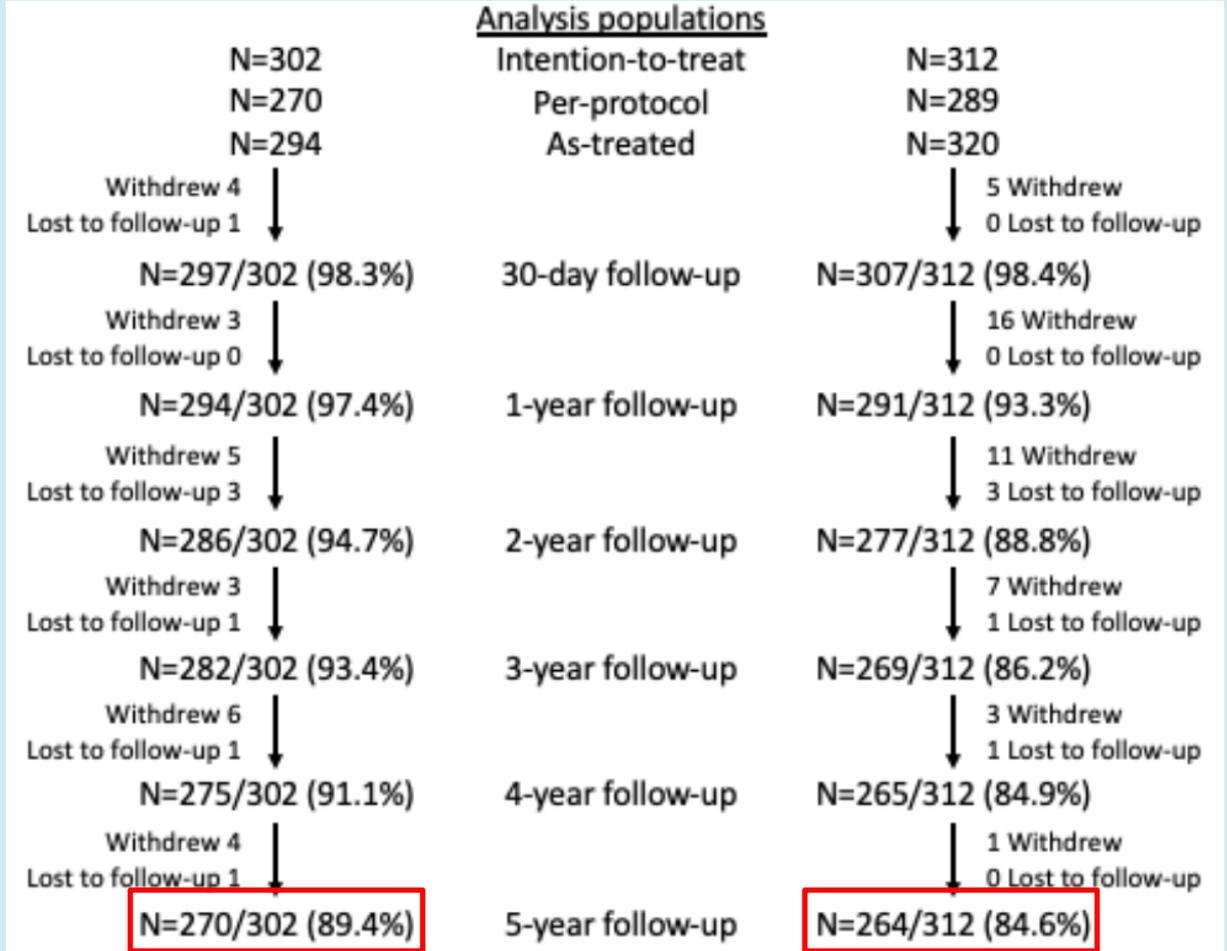
ECOCARDIOGRÁFICOS

- Severidad de IM (ORE, VR, FR, AVM)
- DDVI, DSVI, VFSVI, VFDVI
- FEy
- Presión sistólica del VD
- Gradiente medio mitral
- Movimiento anterior sistólico de VM
- GC

MÉTODOS



MÉTODOS



CARACTERÍSTICAS BASALES



	Device group (N=302)	Control group (N=312)
Age — yr	71.7 ± 11.8	72.8 ± 10.5
Male — no. (%)	201 (66.6)	192 (61.5)
Diabetes — no. (%)	106 (35.1)	123 (39.4)
Hypertension — no. (%)	243 (80.5)	251 (80.4)
Hypercholesterolemia — no. (%)	166 (55.0)	163 (52.2)
Prior myocardial infarction — no. (%)	156 (51.7)	160 (51.3)
Prior percutaneous coronary intervention — no. (%)	130 (43.0)	153 (49.0)
Prior coronary artery bypass graft surgery — no. (%)	121 (40.1)	126 (40.4)
Prior stroke or TIA — no. (%)	56 (18.5)	49 (15.7)
Peripheral vascular disease — no. (%)	52 (17.2)	57 (18.3)
Chronic obstructive pulmonary disease — no. (%)	71 (23.5)	72 (23.1)
History of atrial fibrillation or flutter — no. (%)	173 (57.3)	166 (53.2)
Body mass index — kg/m ²	27.0 ± 5.8 (n=300)	27.1 ± 5.9 (n=305)
Creatinine clearance — ml/min*	50.9 ± 28.5 (n=299)	47.8 ± 25.0 (n=302)
- ≤60 ml/min — no. (%)	214/299 (71.6)	227/302 (75.2)
Anemia** — no. (%)	180/301 (59.8)	192/306 (62.7)
Society of Thoracic Surgeons risk score [†]	7.8 ± 5.5	8.5 ± 6.2
- ≥8% — no. (%)	126 (41.7)	136 (43.6)

CARACTERÍSTICAS BASALES



	Device group (N=302)	Control group (N=312)
Surgical risk by the central eligibility committee — no. (%)		
- High-risk [†]	205 (68.6)	218 (69.9)
- Not high-risk	94 (31.4)	94 (30.1)
<u>Heart failure parameters</u>		
Etiology of heart failure — no. (%)		
- Ischemic	184 (60.9)	189 (60.6)
- Non-ischemic	118 (39.1)	123 (39.4)
New York Heart Association class — no. (%)		
- I	1 (0.3)	0/311 (0)
- II	129 (42.7)	110/311 (35.4)
- III	154 (51.0)	168/311 (54.0)
- IV	18 (6.0)	33/311 (10.6)
Heart failure hospitalization within prior 1 year — no. (%)	176 (58.3)	175 (56.1)
Prior cardiac resynchronization therapy implant — no. (%)	115 (38.1)	109 (34.9)
Prior defibrillator implant — no. (%)	91 (30.1)	101 (32.4)
BNP — pg/mL	1014.8 ± 1086.0 (n=208)	1017.1 ± 1212.8 (n=209)

CARACTERÍSTICAS BASALES



	Device group (N=302)	Control group (N=312)
<u>Echocardiographic core laboratory measures</u>		
Mitral regurgitation severity — no. (%)		
- Moderate-to-severe (3+)	148 (49.0)	172 (55.3)
- Severe (4+)	154 (51.0)	139 (44.7)
Effective regurgitant orifice area — cm ²	0.41 ± 0.15 (n=289)	0.40 ± 0.15 (n=302)
Left ventricular end-systolic dimension — cm	5.3 ± 0.9 (n=301)	5.3 ± 0.9 (n=306)
Left ventricular end-diastolic dimension — cm	6.2 ± 0.7 (n=301)	6.2 ± 0.8 (n=307)
Left ventricular end-systolic volume — mL	135.5 ± 56.1 (n=281)	134.3 ± 60.3 (n=294)
Left ventricular end-diastolic volume — mL	194.4 ± 69.2 (n=281)	191.0 ± 72.9 (n=294)
Left ventricular ejection fraction — %	31.3 ± 9.1 (n=281)	31.3 ± 9.6 (n=294)
- ≤40% — no. (%)	231/281 (n=82.2)	241/294 (n=82.0)
Right ventricular systolic pressure — mmHg	44.0 ± 13.4 (n=253)	44.6 ± 14.0 (n=275)



MÉTODOS

- El uso y la dosis de medicamentos durante el seguimiento pareció ser similar en los dos grupos, excepto por los IECA, que se usaron con más frecuencia en el grupo del dispositivo.
- Solo tres pacientes, todos en el grupo del dispositivo, fueron tratados con ISLGT2 durante el ensayo, todos dentro del último año de seguimiento.

RESULTADOS

End Point	Device Group (N = 302)	Control Group (N = 312)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>no. of patients with event (Kaplan–Meier estimate of event rate, %)</i>		
Death from any cause	162 (57.3)	189 (67.2)	0.72 (0.58–0.89)
Cardiovascular cause	128 (49.0)	151 (58.4)	0.71 (0.56–0.90)
Related to heart failure	68 (30.9)	96 (43.2)	0.59 (0.43–0.80)
Not related to heart failure	60 (26.2)	55 (26.7)	0.93 (0.64–1.34)
Noncardiovascular cause	34 (16.3)	38 (21.4)	0.75 (0.47–1.19)
Hospitalization for any cause	251 (88.3)	270 (94.9)	0.75 (0.63–0.89)
Cardiovascular cause	203 (77.0)	236 (89.2)	0.64 (0.53–0.77)
Related to heart failure	151 (61.0)	208 (83.0)	0.49 (0.40–0.61)
Not related to heart failure	116 (51.0)	106 (52.1)	0.98 (0.75–1.27)
Noncardiovascular cause	168 (66.6)	166 (70.5)	0.89 (0.72–1.11)
Death or hospitalization for heart failure	213 (73.6)	266 (91.5)	0.53 (0.44–0.64)
Death from cardiovascular cause or hospitalization for heart failure	193 (70.2)	246 (88.7)	0.53 (0.44–0.64)



RESULTADOS

End Point	Device Group (N = 302)	Control Group (N = 312)	Hazard Ratio (95% CI)
<i>no. of patients with event (Kaplan–Meier estimate of event rate, %)</i>			
Unplanned mitral-valve intervention or surgery	11 (4.5)	75 (52.0)	0.09 (0.05–0.17)
Transcatheter edge-to-edge repair	10 (4.2)	67 (48.7) [†]	0.09 (0.05–0.18)
Mitral-valve surgery	1 (0.4)	9 (4.3)	0.10 (0.01–0.82)
Mitral-valve replacement	1 (0.4) [‡]	5 (1.7)	0.20 (0.02–1.75)
PCI or CABG	17 (8.9)	13 (6.1)	1.12 (0.54–2.31)
PCI	17 (8.9)	11 (5.4)	1.31 (0.61–2.81)
CABG	0	2 (0.7)	—
Myocardial infarction	22 (10.1)	26 (14.4)	0.72 (0.41–1.28)
New-onset permanent atrial fibrillation	23 (9.3)	23 (12.6)	0.91 (0.51–1.62)
Stroke	24 (12.0)	18 (8.7)	1.14 (0.62–2.11)
New cardiac resynchronization therapy	8 (3.2)	11 (6.3)	0.66 (0.26–1.64)
New pacemaker	10 (5.0)	10 (5.5)	0.84 (0.35–2.02)
LVAD implantation or heart transplantation [§]	19 (9.5)	27 (12.4)	0.59 (0.33–1.07)
LVAD implantation	13 (6.5)	19 (8.5)	0.58 (0.29–1.18)
Heart transplantation	9 (4.7)	12 (6.5)	0.62 (0.26–1.48)

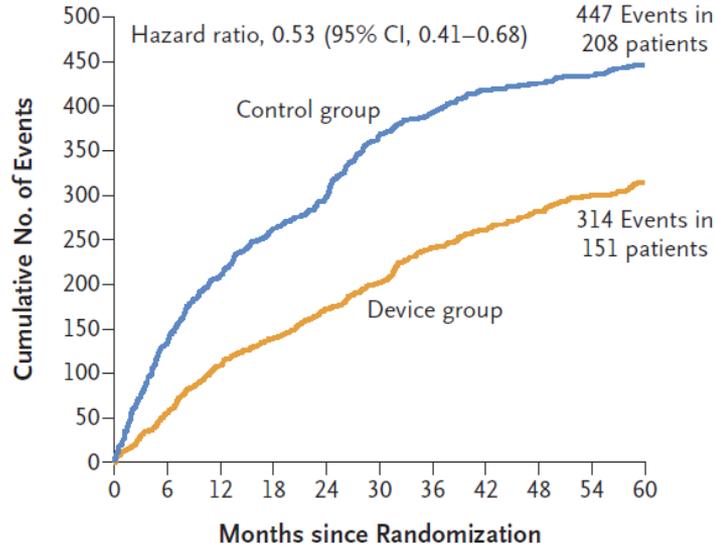


RESULTADOS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

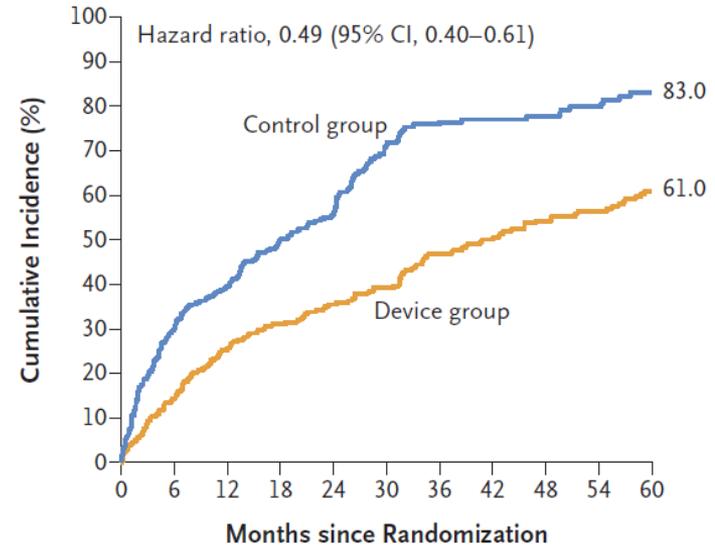
Hospitalizations for Heart Failure



No. at Risk

Control group	312	272	224	188	156	133	120	106	94	84	59
Device group	302	269	238	219	205	186	167	151	138	124	79

First Hospitalization for Heart Failure



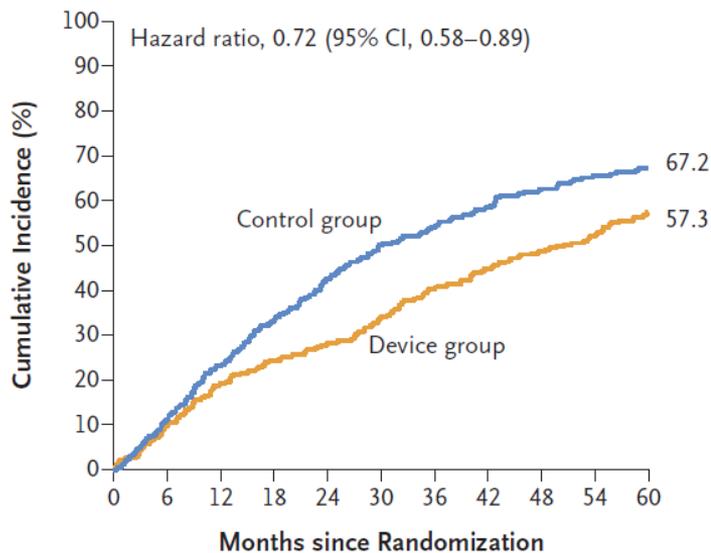
No. at Risk

Control group	312	206	157	122	95	58	43	37	33	26	17
Device group	302	236	194	174	158	141	118	105	93	81	52



RESULTADOS

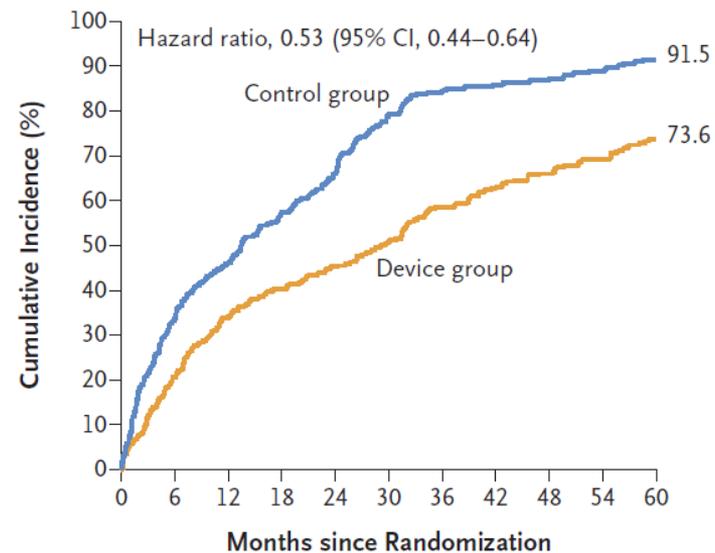
Death from Any Cause



No. at Risk

Control group	312	272	224	189	157	135	122	107	94	84	59
Device group	302	269	238	219	205	186	167	151	138	124	79

Death from Any Cause or First Hospitalization for Heart Failure



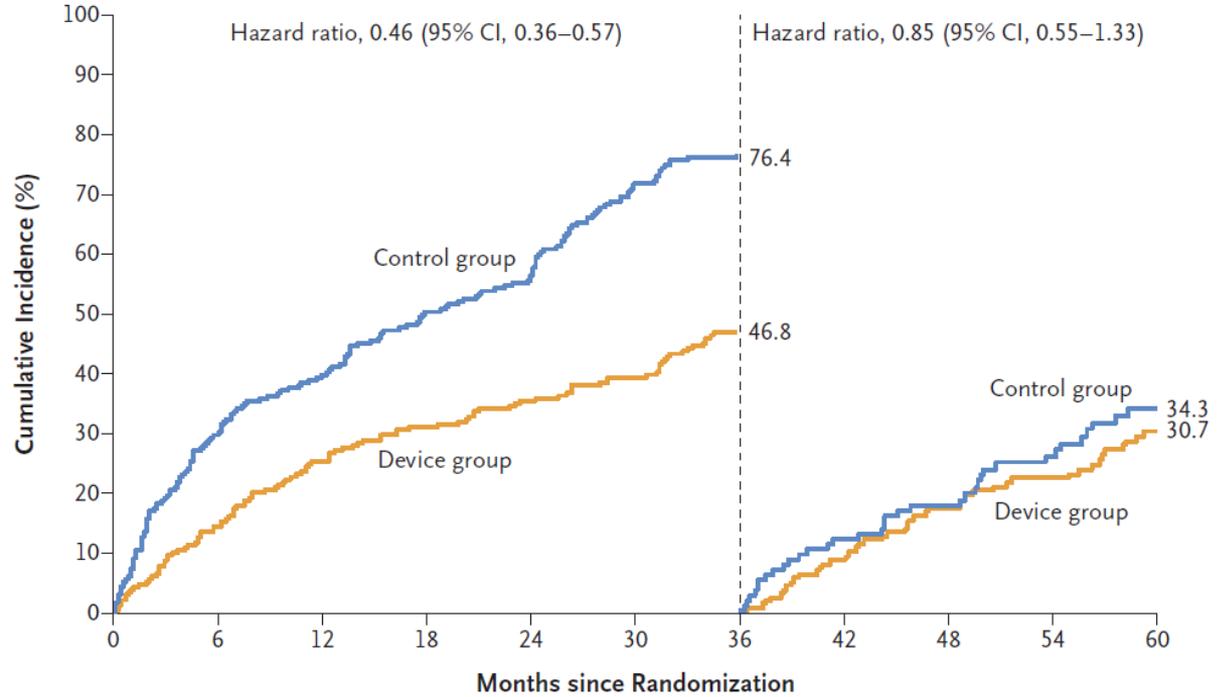
No. at Risk

Control group	312	206	157	122	95	58	43	37	33	26	17
Device group	302	236	194	174	158	141	118	105	93	81	52

ANÁLISIS POST HOC



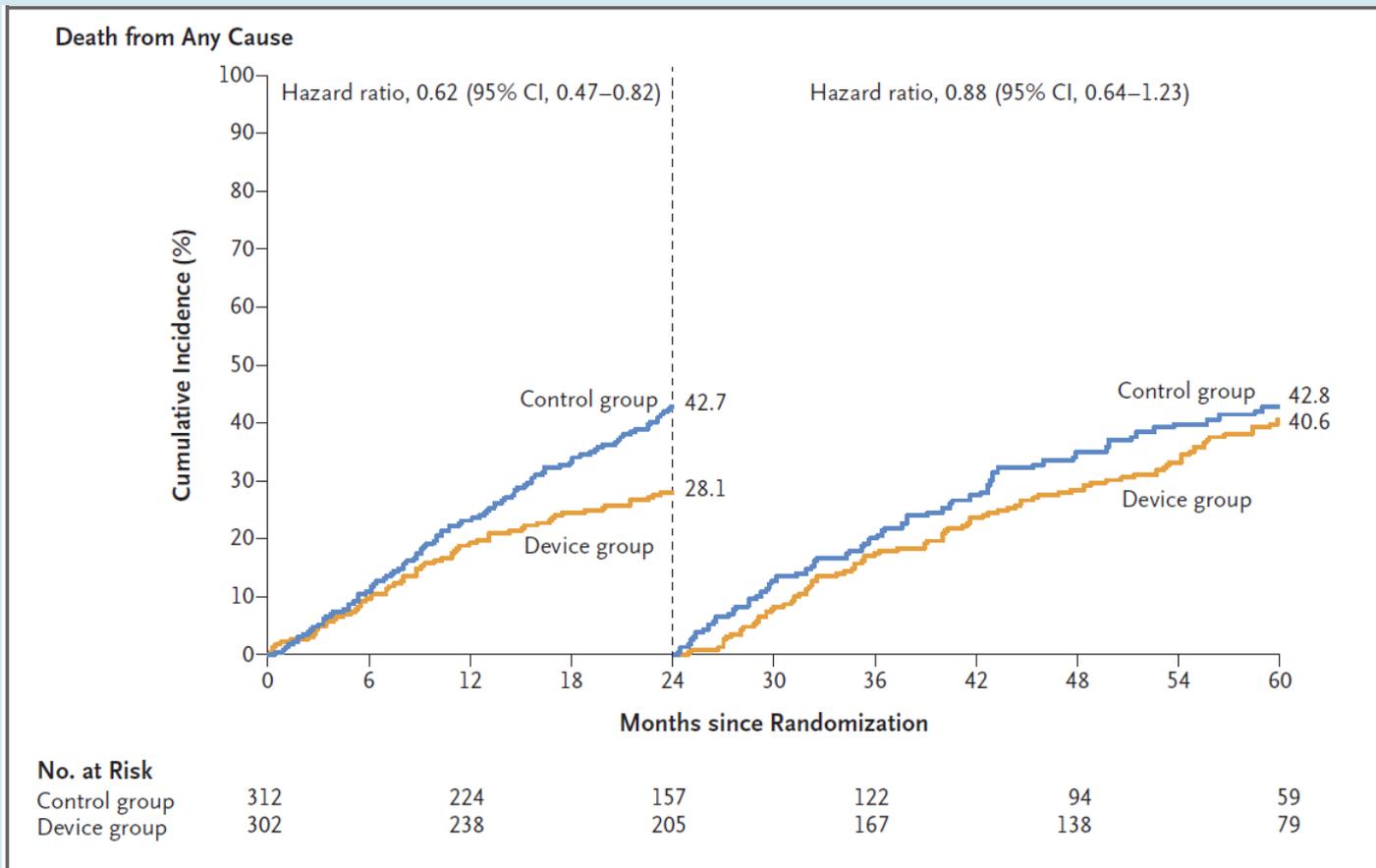
First Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Control group	312	157	95	119	82	43
Device group	302	194	158	167	119	63

ANÁLISIS POST HOC

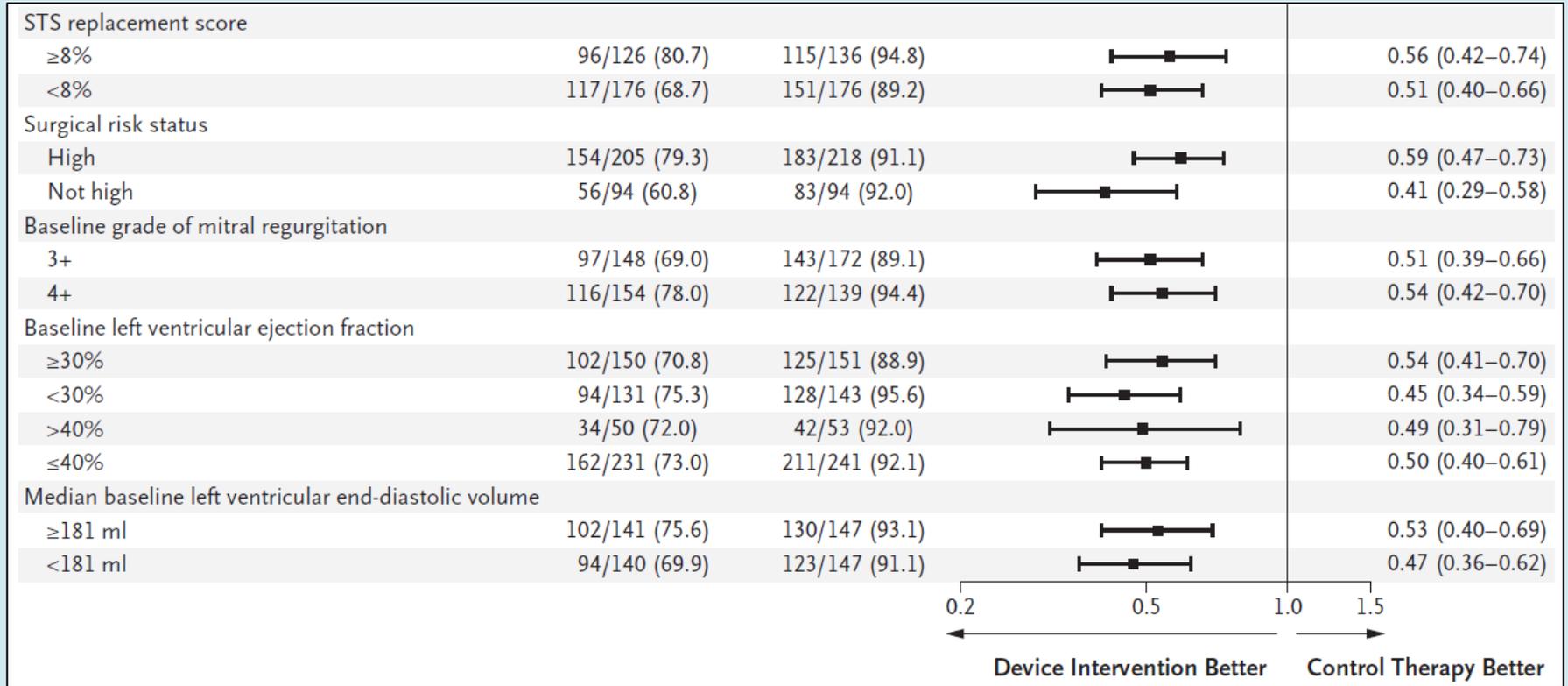


RESULTADOS



Subgroup	Device Group <i>no. of patients with event/total no. of patients (Kaplan–Meier estimate of event rate, %)</i>	Control Group <i>no. of patients with event/total no. of patients (Kaplan–Meier estimate of event rate, %)</i>	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	213/302 (73.6)	266/312 (91.5)	0.53 (0.44–0.64)
Median age			
≥74 yr	118/157 (78.1)	136/160 (93.9)	0.57 (0.44–0.74)
<74 yr	95/145 (68.6)	130/152 (89.1)	0.49 (0.38–0.64)
Sex			
Female	64/101 (66.6)	94/120 (83.7)	0.60 (0.43–0.82)
Male	149/201 (77.0)	172/192 (96.2)	0.47 (0.38–0.59)
Cause of cardiomyopathy			
Ischemic	135/184 (76.1)	159/189 (92.4)	0.53 (0.42–0.67)
Nonischemic	78/118 (69.6)	107/123 (90.2)	0.54 (0.40–0.72)
Previous cardiac resynchronization therapy			
Yes	84/115 (74.9)	96/109 (93.0)	0.56 (0.41–0.75)
No	129/187 (72.9)	170/203 (90.6)	0.52 (0.41–0.66)
Hospitalization for heart failure within previous yr			
Yes	143/204 (73.7)	175/203 (92.5)	0.52 (0.41–0.65)
No	70/98 (73.4)	91/109 (89.0)	0.57 (0.42–0.78)
Baseline NYHA class			
I or II	92/130 (72.8)	92/110 (88.2)	0.55 (0.41–0.74)
III	108/154 (74.5)	143/168 (92.2)	0.56 (0.44–0.73)
IV	13/18 (72.2)	30/33 (100)	0.48 (0.25–0.94)

RESULTADOS



PUNTOS FINALES DE SEGURIDAD



Event	Time after Index Procedure					
	30 Days	12 Mo	24 Mo	36 Mo	48 Mo	60 Mo
	<i>no. of patients with event (Kaplan–Meier estimate of event rate, %)</i>					
Any safety event	4 (1.4)	9 (3.3)†	13 (5.2)	20 (8.8)	22 (10.1)	23 (10.8)
Device-specific event	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)
Single leaflet device attachment	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Device embolization	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Endocarditis leading to surgery	0	0	0	0	0	0
Mitral stenosis leading to surgery‡	0	0	0	0	0	0
Any device-related complication leading to nonelective cardiovascular surgery	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Progressive heart failure unrelated to device complications	0	5 (2.0)	9 (3.8)	16 (7.5)§	18 (8.8)§	19 (9.5)§
LVAD implantation	0	3 (1.2)	6 (2.6)	11 (5.1)	12 (5.8)	13 (6.5)
Heart transplantation	0	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (3.4)	9 (4.7)	9 (4.7)

RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS



- La IM pareció ser menos grave en el grupo del dispositivo.
- El tamaño y función del VI, el gasto cardíaco y la presión sistólica del VD parecieron ser similares en los dos grupos durante el seguimiento.
- El gradiente medio de la válvula mitral pareció ser más alto y el área del orificio de la válvula mitral más pequeña en los pacientes del grupo del dispositivo que en los del grupo de control.

ANÁLISIS CRUZADO

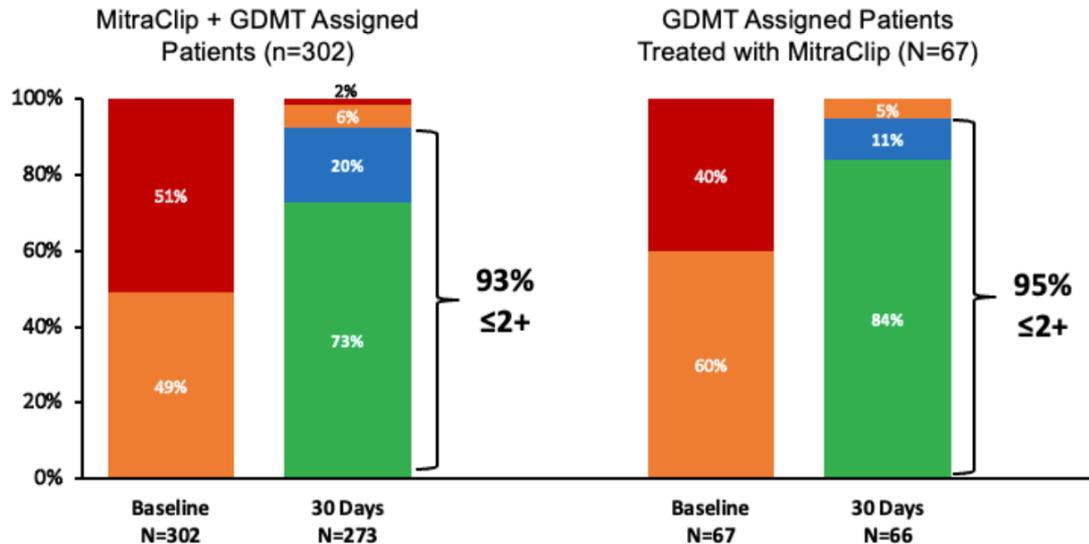


- En el análisis post hoc se vió que la reparación mitral transcatóter se realizó en el 21,5 % del grupo de control.
- La mediana de tiempo después de la aleatorización al cruce fue de 26 meses.
- 2 % tenía síntomas clase IV de la NYHA al inicio del estudio y tenían niveles medios de péptido natriurético más bajos que los que no se sometieron al procedimiento.
- La reparación redujo la IM en pacientes del grupo control en un grado similar al de los pacientes que inicialmente habían sido asignados al azar al grupo del dispositivo.

ANÁLISIS CRUZADO

Mitral regurgitation severity (core laboratory assessed)

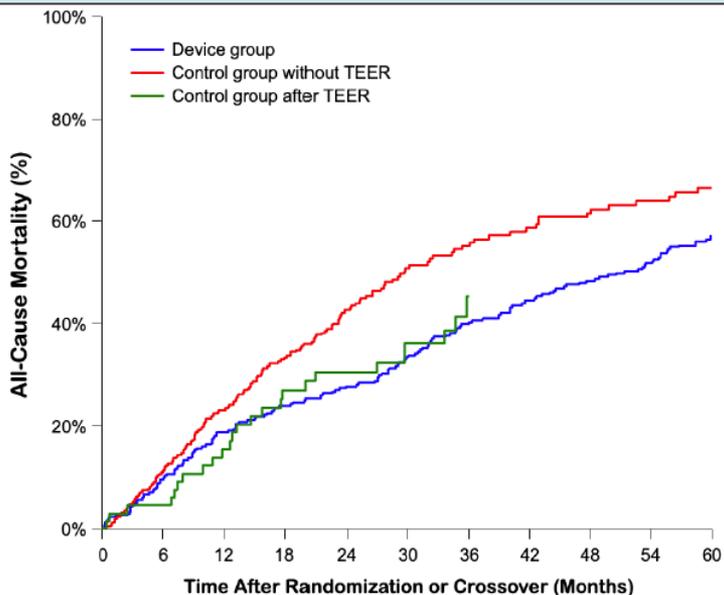
■ 1+ ■ 2+ ■ 3+ ■ 4+



ANÁLISIS CRUZADO

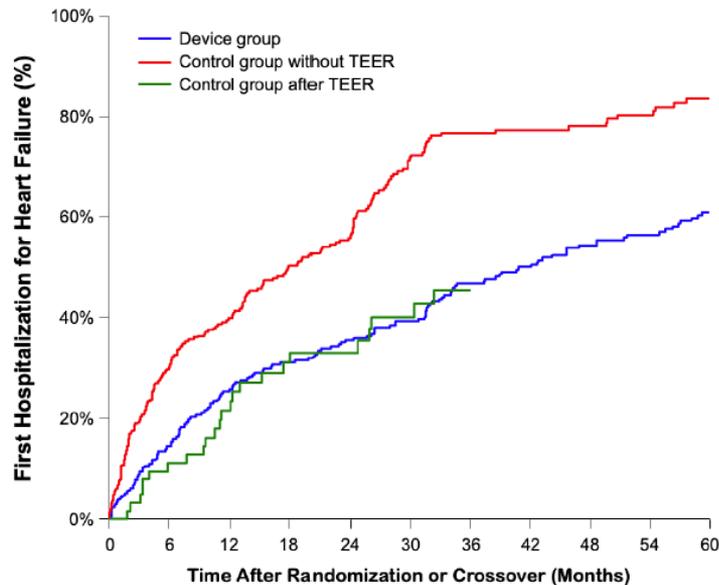


Hospital Argerich
Residencia de Cardiología



Number at risk:

Device group	302	269	238	205	167	138	79
Control group without TEER	312	271	223	145	69	52	28
Control group after TEER	67	62	52	39	13	-	-



Number at risk:

Device group	302	236	194	158	118	93	52
Control group without TEER	312	205	156	93	40	32	16
Control group after TEER	67	56	42	30	9	-	-

ANÁLISIS CRUZADO



- El tratamiento con dispositivo en pacientes del grupo de control fue un predictor independiente de ausencia de muerte posterior u hospitalización por IC (0,53; IC del 95 %, 0,36 a 0,78)



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

DISCUSIÓN

- La reparación percutánea de IM severa secundaria sintomática pese al tratamiento médico óptimo condujo a una menor tasa de hospitalización por IC y menor mortalidad por todas las causas durante el seguimiento de 5 años pese al crossover permitido en el grupo de pacientes control después de los 2 años.
- Además mejoró los resultados en todos los subgrupos preespecificados y se asoció con reducciones constantes en los riesgos de muerte y hospitalización por IC, independientemente de la edad, el sexo, la gravedad de la IM, la función y el volumen del VI, la causa de la miocardiopatía y riesgo quirúrgico.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

DISCUSIÓN

- La clase funcional también mejoró a lo largo del seguimiento después de la reparación transcáteter mitral.
- El mismo fue seguro: solo 4 pacientes (1,4 %) en el grupo del dispositivo tuvieron complicaciones específicas dentro de los 5 años y se produjeron menos cirugías de válvula mitral e intervenciones percutáneas no planificadas durante el seguimiento que en el grupo de control.
- No obstante, los resultados adversos continuaron ocurriendo en ambos grupos (73,6 % de los pacientes en el grupo del dispositivo y el 91,5 % de los del grupo control fallecieron o fueron hospitalizados por IC dentro de los 5 años)



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

DISCUSIÓN

- Los gradientes de presión a través de la VM fueron más altos después de la reparación, pero se vio que tales gradientes no afectaron los beneficios pronósticos del tratamiento en esta población y ningún paciente fue intervenido quirúrgicamente por estenosis mitral severa.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

DISCUSIÓN

- El pronóstico de los pacientes del grupo de control que se sometieron a dicho tratamiento mejoró sustancialmente, un hallazgo similar al de los pacientes que habían sido originalmente asignados a la reparación de la VM.
- Sin embargo, casi la mitad de los pacientes del grupo de control habían muerto antes de los 2 años.
- Esto puede deberse a que la enfermedad subyacente en la mayoría de los pacientes con IM secundaria no se ve directamente afectada por la reparación de la misma y los eventos cardiovasculares y no cardiovasculares continuaron ocurriendo con el tiempo.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

DISCUSIÓN

- El uso de ARNI aumentó progresivamente durante el seguimiento, más entre los pacientes del grupo del dispositivo, probablemente debido a la mejora de la hemodinámica después de la reparación valvular.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

LIMITACIONES

- El tratamiento con dispositivo no fue ciego y los pacientes abandonaron el ensayo durante el seguimiento con más frecuencia en el grupo de control que en el grupo del dispositivo. Sin embargo, los resultados principales fueron consistentes después de la imputación múltiple para dar cuenta de los datos faltantes.
- No se recogieron las razones por las que algunos pacientes del grupo control no fueron tratados con reparación transcáteter como permite el protocolo después de 2 años. Sin embargo, el 47 % de los supervivientes ya no eran elegibles porque la IM ya no era grave.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

LIMITACIONES

- Las hospitalizaciones por IC se adjudicaron solo cuando se cumplían criterios estrictos y la reducción de la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento proporciona tranquilidad con respecto a la validez de las observaciones.
- El tratamiento se realizó con MitraClip de primera generación en todos los pacientes; actualmente se han introducido mejoras recientes en este dispositivo.
- No está claro si la corrección de la IM mejoraría de forma segura los resultados en pacientes más o menos críticos o en pacientes con IM moderada.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

CONCLUSIÓN

En este ensayo en el que participaron pacientes con IC e IM secundaria de moderada a grave o grave que seguían sintomáticos a pesar del uso de dosis máximas de tratamiento médico, la reparación transcatóter de la válvula mitral fue segura, condujo a una menor tasa de hospitalización por IC que la terapia médica sola y prolongó la supervivencia durante 5 años de seguimiento.

PICOTS

P: 614 pacientes con edad promedio de 70 años, predominio masculino con sobrepeso que presentan HTA, DBT, hipercolesterolemia, IAM, ATC o CRM previa, historia de FA, ClCr menor 60 y anemia como comorbilidades mas frecuentes.

I: ensayo multicéntrico, aleatorizado en relación 1:1, controlado en paralelo y abierto con crossover de 67 pacientes al grupo de reparación posterior a 2 años de seguimiento.

C: reparación transcatóter con MitraClip en pacientes con ICC sintomática e IM de moderada a grave o grave con tratamiento medico óptimo según guías vs tratamiento médico óptimo para evaluar incidencia de hospitalizaciones por IC, mortalidad por todas las causas y por IC y complicaciones asociadas al dispositivo.

O: la reparación transcatóter de la válvula mitral fue segura (4 eventos a los 30 días), condujo a una menor tasa de hospitalización por IC que la terapia médica sola [0.53 (95% CI, 0.41-0.68)] y prolongó la supervivencia durante 5 años de seguimiento [0.72 (95% CI, 0.58-0.89)] siendo esto consistente en los diferentes subgrupos.

T: 27 de diciembre de 2012 y el 23 de junio de 2017.

