



**DECLARACIÓN DE SOCIEDAD MEXICANA DE CIRUGÍA CARDÍACA, A.C. Y EL COLEGIO MEXICANO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR Y TORÁCICA, A.C. RESPECTO A LAS NUEVAS GUÍAS CLÍNICAS 2020 PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA DE LA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION**

*Ovidio A. García-Villarreal<sup>1</sup>, José A. Heredia-Delgado<sup>2</sup>, Carlos A. Lezama-Urtecho<sup>3</sup>, José D. Espinoza-Hernández<sup>4</sup>, David Roldán-Morales<sup>5</sup>, Alejandro Juárez-Hernández<sup>6</sup>, Rodolfo Oviedo-Pérez<sup>7</sup>, Laura E. Rodríguez-Durán<sup>8</sup>, Benjamín I. Hernández-Mejía<sup>9</sup>, Erik J. Orozco-Hernández<sup>10</sup>, Rodolfo E. Siordia-Zamorano<sup>11</sup>, Moisés C. Calderón-Abbo<sup>12</sup>, José J. Parra-Salazar<sup>13</sup>, y Rodolfo Barragán-García<sup>14</sup>; a nombre de la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C., y del Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C.*

<sup>1</sup>Departamento Cirugía Cardíaca, Hospital Zambrano-Heiilon. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía Cardiotorácica, Hospital UMAE 34, IMSS. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup>Departamento Cirugía Cardiotorácica, Hospital General Centro Médico "La Raza", IMSS. Ciudad de México, México.

<sup>4</sup>Departamento Cirugía Cardiotorácica, Hospital General Regional 1, IMSS. Tijuana, Baja California, México.

<sup>5</sup>Departamento Cirugía Cardiovascular y Torácica, Centro Médico Nacional del Sureste "Dr. Ignacio Tellez", IMSS. Mérida, Yucatán, México.

<sup>6</sup>Departamento Cardiocirugía, Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez". Ciudad de México, México.

<sup>7</sup>Instituto Veracruzano de Cardiología. Hospital Star Médica. Veracruz, Veracruz, México.

<sup>8</sup>Departamento Cirugía Cardiotorácica, Centro Médico Nacional de Occidente, UMAE Pediatría. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>9</sup>Departamento Cardiocirugía, Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez". Ciudad de México, México.

<sup>10</sup>Departamento de Soporte Mecánico y Trasplante de Órganos Torácicos, Cirugía Cardiotorácica, Hospital Universitario de Alabama (UAB) en Birmingham. EUA.

<sup>11</sup>Departamento Cirugía Cardiovascular, Hospital Angeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>12</sup>Departamento de Cirugía Cardiotorácica. Hospital Angeles de las Lomas. Huixquilucan, Estado de México, México.

<sup>13</sup>Departamento Cirugía Cardiotorácica. Hospital Regional de Puebla. Puebla, Puebla, México.

<sup>14</sup>Cirugía Cardíaca. Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México.

La American College of Cardiology, American Heart Association y demás Sociedades involucradas han emitido las nuevas guías clínicas 2020 para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardiaca [1]. Estas Sociedades deben de ser reconocidas por este monumental y minucioso trabajo. Estas guías clínicas representan un gran avance en los flujogramas y recomendaciones para la toma de decisiones concernientes al paciente con enfermedad valvular cardiaca. Como documento de vanguardia, estas guías han incorporado toma de decisiones basadas en gran parte en los últimos avances de la tecnología, como las técnicas transcatóter para el tratamiento de la estenosis aórtica (TAVR) o la insuficiencia mitral (edge-to-edge TMVR).

No obstante, existen algunos puntos específicos con los cuales la ***Sociedad Mexicana de Cirugía Cardiaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. no están de acuerdo*** del todo, para lo cual nos permitiremos exponer cada uno a continuación.

### **ESTENOSIS AÓRTICA**

#### ***A) Definición de alto riesgo quirúrgico.***

Los actuales modelos STS-PROM [2] y EuroSCORE II [3] han sido utilizados como la mejor herramienta para valorar el riesgo quirúrgico representado como mortalidad operatoria y comorbilidades asociadas en los pacientes que son candidatos a ser sometidos a cirugía cardiaca convencional. El alto riesgo se ha relacionado con factores tales como edad avanzada, raza, sexo, comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, enfermedad cerebral, insuficiencia renal crónica, infarto agudo del miocardio, obesidad, cáncer, enfermedad vascular periférica, y arritmia cardiaca. Los ensayos realizados mundialmente como el PARTNER 1A [4] y PARTNER 1B [5] evaluaron por separado cada uno de los riesgos quirúrgicos con sus factores, mostrando en forma clara, el peso específico de cada variable analizada en poblaciones determinadas, con las conclusiones y recomendaciones posteriores en los grupos comparativos involucrados.

Las nuevas guías clínicas para el manejo de enfermedad valvular cardiaca por la AHA / ACC 2020 [1] incluyen una ampliación de los criterios de alto riesgo quirúrgico, que se mencionan a continuación:

- STS PROM >8%.
- $\geq 2$  índices de fragilidad.
- Compromiso de 1 o 2 órganos, los cuales no van a mejorar en el posquirúrgico.
- Posible impedimento específico para el procedimiento.

El compromiso de órganos ha sido definida como disfunción cardiaca (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, o disfunción ventricular derecha, hipertensión pulmonar fija), disfunción renal (enfermedad renal crónica, etapa 3 o mayor), disfunción pulmonar (FEV1 <50% o DLCO2 <50% de lo predicho), disfunción del sistema nervioso central (demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular con limitación física persistente), disfunción gastrointestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, deterioro nutricional o albúmina sérica < 3,0); cáncer (malignidad activa); y disfunción hepática (cualquier

antecedente de cirrosis, hemorragia por várices o INR elevado en ausencia de terapia con medicamentos antivitaminicos K).

En la ***Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C.*** consideramos que no existe ninguna referencia que respalde la definición de alto riesgo quirúrgico en estas condiciones. A su vez, también consideramos que la definición utilizada para “compromiso de órganos” es muy amplia, lo que probablemente conceptualice a un gran número de pacientes como potenciales candidatos a recibir un tratamiento como TAVR, para lo cual no hay evidencia alguna que respalde tal superioridad sobre el tratamiento quirúrgico convencional.

**Por tal motivo, la *Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C.* no respalda la definición de riesgo quirúrgico alto en función de criterios que no se deriven de un análisis de regresión logística con previa calibración y estratificación provenientes de un análisis de grandes datos metodológicos.**

En las nuevas guías clínicas 2020 de la AHA/ACC para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardíaca se descarta la posibilidad de manejo quirúrgico para la estenosis aórtica (SAVR) en pacientes de alto riesgo quirúrgico, favoreciendo la recomendación clase I para TAVR. Tal recomendación no está justificada, ya que en los estudios PARTNER 1A [4] y 1B [5] se compararon pacientes de alto riesgo (SAVR vs TAVR) y riesgo prohibitivo (manejo médico vs TAVR), respectivamente. En pacientes de alto riesgo quirúrgico, no hay evidencia que demuestre que el manejo con TAVR sea superior a SAVR. La evidencia real es que TAVR es no inferior al manejo con SAVR en pacientes de alto riesgo. En consecuencia, la recomendación de las nuevas guías clínicas 2020 de la AHA/ACC para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardíaca deben expresar los resultados obtenidos de la medicina basada en evidencias.

***La evidencia actual demuestra que TAVR es no inferior al manejo con SAVR en pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. no comparte el hecho de descartar la opción quirúrgica como indicación para los pacientes con riesgo quirúrgico alto. En este subgrupo especial de pacientes, SAVR y TAVR deben tener el mismo nivel de recomendación.***

***B) Pacientes que:***

1. ***NO son de alto riesgo,***
2. ***ó que no sean aptos para ser manejados con anticoagulantes orales, o bien que no deseen ser manejados con anticoagulantes orales (antivitaminicos K).***
3. ***a partir de los 65 años de edad,***

con sintomatología severa de estenosis aórtica, o que es asintomático pero con FEVI < 50%, y la anatomía valvular y vascular es apropiada, las guías mencionan que se aplica

por igual con la misma clase de recomendación (I) el reemplazo quirúrgico aórtico (SAVR) o TAVR.

Existen algunas circunstancias que deben ser tomadas en cuenta antes de soportar tales recomendaciones para TAVR.

### **Marcapaso definitivo después de TAVR**

La necesidad de implante de marcapaso definitivo es una de las complicaciones más frecuentes posteriores al uso de TAVR. En el estudio **SURTAVI**, ésta fue de 25.9% a 30 días posteriores al procedimiento [6]. En el estudio **EVOLUT LOW RISK** fue de 17.4% a 30 días [7]. En el estudio **PARTNER 3**, ésta fue 7.3% a 1 año y 8.5% a 2 años, reportando una incidencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His de 23.9% a 1 año, y 24.4% a 2 años [8]. Finalmente, según los datos reportados por el STS-ACC TVT Registry, de 2011 a 2019 sobre 276,316 pacientes sometidos a TAVR, la necesidad de implante de marcapaso definitivo después de TAVR es de 10.9% [9].

Según estudios soportados en la base de datos de la STS, el 2.7% de los pacientes sometidos a cirugía de remplazo valvular aórtico necesitaron marcapaso definitivo [10]. Además, los pacientes que necesitaron marcapaso definitivo tuvieron una sobrevida a largo plazo significativamente peor, aún después de ajustar el riesgo mediante el STS-PROM (HR=1.48, p= 0.02) [10].

Indudablemente, todo lo anterior demuestra que la necesidad de implante de marcapaso definitivo después del reemplazo protésico aórtico reduce en forma independiente la sobrevida a largo plazo. La incidencia de implante de marcapaso definitivo después de SAVR continúa permaneciendo muy baja (2.7%).

A medida que TAVR se expande hacia pacientes de bajo riesgo, todo lo anteriormente señalado cobra especial importancia, en virtud de la alta incidencia de marcapaso definitivo después de TAVR.

***Por lo tanto, considerando la alta incidencia de implante de marcapaso definitivo después de TAVR y el impacto final deletéreo que esto implica a largo plazo en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C., NO soportan la recomendación clase I nivel de evidencia A para TAVR en pacientes de bajo riesgo, ni en pacientes a partir de los 65 años de edad.***

### **Trombosis de la prótesis aórtica**

Un hallazgo común en las bioprotésicas aórticas (BPAO), tanto quirúrgicas (SAVR) o transcáteter (TAVR) es la trombosis subclínica de las valvas, esto se manifiesta con una fina capa de trombosis en el lado aórtico de una o más valvas bioprotésicas [11]. Esto, a mediano y largo plazo ocasionará disfunción con implicaciones clínicas importantes y la posible reintervención temprana [12].

En estudios de imágenes por tomografía computarizada se han descrito la reducción del movimiento de las valvas y el engrosamiento de las mismas después de la implantación de BPAO, fenómenos relativamente comunes que podrían estar asociados con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular [13]. Este fenómeno se visualiza mejor en la tomografía computarizada de volumen 4D (4DCT) como un engrosamiento hipoatenuador de la valva

(HALT), que en algunos casos afectará la incursión adecuada de la misma y, por lo tanto, se denomina hipoatenuación que afecta el movimiento (HAM) [14,15].

Es importante resaltar las diferencias fundamentales entre BPAO quirúrgicas y transcáteter, que principalmente radican en sus respectivas técnicas de implantación. En SARV es casi improbable la manipulación de las valvas, mientras que en TAVR se requiere la expansión de la bioprótesis. Esto puede traducirse en una orientación alterada de las fibras de colágeno en la superficie de la válvula, lo cual es un factor predisponente para la trombosis [16,17].

Se ha reportado una incidencia de trombosis subclínica de valvas en el 12% de Sapien XT, S3 y Lotus, el 8,3% en CoreValve y solo el 7,4% en SAVR [15]. Hasta ahora, los nuevos hallazgos de imágenes no se acompañan de tasas crecientes de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero se asociaron con tasas más altas de accidente vascular transitorio y aumento en el gradiente aórtico medio ecocardiográfico [11].

***Por lo anterior, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C., NO apoyan la recomendación clase I para TAVR en pacientes con patología valvular aórtica con expectativa de vida mayor a 10 años catálogos en riesgo bajo o intermedio.***

#### **Tromboembolismo sistémico (Stroke).**

Recientemente, Leon et al [18] publicaron los resultados a 2 años posterior a TAVR en pacientes de bajo riesgo, encontrando que, si bien TAVI ofrece ventajas a 1 año, estas diferencias no son significativas a 2 años (2.4 vs 3.6%,  $p=0.28$ ), evidenciando además una tasa mayor de trombosis de la válvula en el grupo de TAVI (2.6 vs 0.7%,  $p=0.02$ ).

#### **Mortalidad a largo plazo.**

Además, Barili et al. [19] demostraron en un metaanálisis que TAVR está relacionado con una peor tasa de mortalidad cuando se compara con SAVR, después de 40 meses de seguimiento (HR= 1.31; IC 95%, 1.01-1.68).

***Por lo tanto, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. consideran que estas observaciones respecto al stroke y la mortalidad a largo plazo requieren más estudios y de un seguimiento más amplio para determinar la relevancia clínica. Así, el stroke y la mortalidad a largo plazo deben ser una preocupación mayor antes de indicar TAVR en pacientes más jóvenes y con riesgo bajo.***

***Por todo lo anterior, en la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. NO apoya la recomendación clase I para TAVR en pacientes de riesgo intermedio o bajo, ó a partir de los 65 años de edad.***

### **INSUFICIENCIA MITRAL FUNCIONAL**

En las nuevas guías clínicas 2020 de la AHA/ACC para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardíaca, se recomienda el abordaje transcatéter (edge-to-edge TMVR) como una opción de tratamiento para la insuficiencia mitral funcional o secundaria (FMR). Sin embargo, existen ciertas recomendaciones con las que ***en la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C.*** no estamos de acuerdo.

En el contexto de la FMR, si el paciente presenta insuficiencia mitral severa, y es candidato a revascularización coronaria, la recomendación para cirugía es 2A. Uno de los puntos en discordia es cuando el paciente no tiene indicación o posibilidad de ser sometido a revascularización coronaria. En este tenor, nuestro punto fundamental con el que no estamos de acuerdo con estas guías clínicas es que cuando el paciente presenta una FEVI > 50%, entonces es candidato a cirugía con un nivel de recomendación 2B. Más aún, si el paciente tiene FEVI <50%, sintomático, con anatomía mitral favorable, FEVI entre 20% y 50%, DDFVI < 70 mm, PAP < 70 mmHg, la recomendación es 2A para la edge-to-edge TMVR, mientras que la cirugía se degrada a 2B [1]. Esta recomendación 2A para la edge-to-edge TMVR se ha basado principalmente en datos provenientes del ensayo COAPT [20].

La FMR debe ser entendida solamente como una manifestación extrema de una enfermedad ventricular izquierda. En estos términos, cualquier acción o tratamiento sobre la válvula mitral estará dirigido a mitigar o paliar parcialmente la FMR. El pronóstico final permanecerá inalterado, al tiempo que la calidad de vida o la ausencia de síntomas pueden mejorar independientemente del abordaje quirúrgico o percutáneo. Sin embargo, más allá del tipo de abordaje percutáneo o quirúrgico, todos estos hechos anteriores se aplican de la misma manera, con el mismo peso específico en cuestión.

La anuloplastia restrictiva ha sido la técnica más utilizada y reproducible para tratar quirúrgicamente la FMR. No obstante, una de las principales limitaciones para su uso ha sido la tasa de recurrencia después del procedimiento. No obstante, para nuestro conocimiento, el reemplazo protésico valvular mitral es otra opción quirúrgica, cuyas indicaciones ecocardiográficas precisas no se señalan específicamente en este apartado de las nuevas guías clínicas.

Además, al comparar los resultados del ensayo COAPT [20] (financiado por Abbott) con el ensayo MITRA-FR [21] (financiado por el Programa Nacional de Investigación y Ministerio de Salud de Francia), ambos ensayos muestran resultados totalmente diferentes, respecto al punto primario comparando MitraClip (edge-to-edge TMVR) versus tratamiento médico en FMR. Más aún, en un estudio post-hoc en el cual se analizó un subgrupo de pacientes con los criterios utilizados en el COAPT, el uso del MitraClip no mostró superioridad sobre el tratamiento médico óptimo [22]. En este sentido, se necesitan resultados más claros y contundentes, a la vez que de una duración mucho

mayor para obtener resultados contundentes. No es posible otorgar una recomendación clase 2A para MitraClip, cuando no existe unificación ni universalización en los resultados obtenidos en los dos únicos ensayos randomizados hechos ad hoc para este efecto.

***A la luz de todo lo anterior, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. rechazan terminantemente la recomendación 2A otorgada a la reparación transcáteter edge-to-edge TMVR como tratamiento percutáneo para la FMR. La evidencia al comparar los únicos dos ensayos randomizados hechos ad-hoc para este efecto, COAPT y MITRA-FR, ha mostrando resultados contradictorios respecto a la superioridad del MitraClip sobre el tratamiento médico en la FMR. Además, los resultados del COAPT limitados a 2 o 3 años de seguimiento, no justifican, en lo absoluto, las amplias expectativas para el abordaje percutáneo.***

Además, en relación al tratamiento quirúrgico de la FMR, es de extrema necesidad destacar algunos hechos de importancia fundamental, los cuales han sido perdidos de vista en el ámbito de la cardiología estructural o abordaje percutáneo de la reparación valvular mitral. Primero, la técnica que ha dado origen a la edge-to-edge TMVR es la técnica de Alfieri [23]. Segundo, esta técnica comprende la anuloplastia mitral con un anillo protésico como parte integral de la misma. En efecto, De Bonis y otros autores [24-27] han señalado perfectamente que la falta de anuloplastia mitral en la técnica del edge-to-edge es el factor independiente más importante como predictor de falla a largo plazo después del procedimiento. Estudios hasta 21 años de seguimiento fundamentan de manera fehaciente esta aseveración [24]. Así, la experiencia quirúrgica ha demostrado que el predictor más poderoso para falla después de la reparación edge-to-edge de la válvula mitral es la falta de un anillo de anuloplastia mitral. Tercero, en su versión actual, la edge-to-edge TMVR, representada la mayoría de las veces por el uso del MitraClip, es una técnica completamente carente de anillo, sin anillo de anuloplastia mitral. Cuarto, los requisitos de implementación de una técnica no tienen por qué variar sólo por cambiar la vía de abordaje, ya sea quirúrgica o percutánea. Es decir, al ser una terapia sin anillo, la utilidad de la edge-to-edge TMVR se vuelve insegura y controversial, en términos de durabilidad a mediano y largo plazo. Por lo tanto, se necesitan resultados a más largo plazo antes de que podamos evaluar la seguridad de una técnica percutánea sin anillo.

***Por lo tanto, teniendo en cuenta la ausencia de seguridad a largo plazo de la edge-to-edge TMVR como una técnica sin anillo de anuloplastia mitral, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. no soportan la recomendación 2A para la edge-to-edge TMVR en el contexto de la FMR. También, se rechaza la recomendación 2B para la cirugía, ya que no existen datos que indiquen superioridad de la edge-to-edge TMVR sobre la cirugía en FMR.***

Respecto a la comparación de la edge-to-edge TMVR versus cirugía, el ensayo EVEREST II incluyó a 27% de pacientes con FMR. El resultado final primario como ausencia de muerte, reoperación, y recurrencia de la insuficiencia mitral  $\geq 3+$  fue

infinitamente superior a favor de la cirugía convencional [28]. Hasta el momento, no existe ningún otro estudio comparando ambos tratamientos.

***Con todo lo anterior, respecto a las indicaciones y recomendaciones de la edge-to-edge TMVR como terapia para la FMR, por parte de las nuevas guías clínicas las nuevas guías clínicas 2020 de la AHA/ACC para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardiaca, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardiaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. manifiestan su total desacuerdo como recomendación 2A de esta terapia percutánea, al tiempo que se rechaza categóricamente cualquier recomendación inferior para la cirugía sobre el tratamiento percutáneo.***

***Finalmente, en la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardiaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. reconocemos el monumental esfuerzo de la American College of Cardiology, American Heart Association y demás Sociedades involucradas en estas guías clínicas en cuestión. También, apoyamos la idea de este gran esfuerzo por poner al alcance de todos los especialistas involucrados la estandarización de los procesos en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, diferimos en la forma en como han sido asignadas algunas de las recomendaciones sobre algunos puntos específicos señalados en este documento, de acuerdo a la falta de datos suficientes para soportar fehacientemente dichas conclusiones.***

***Además, dado el gran impacto que estas guías representan, debemos de considerar el hecho de las implicaciones legales de las mismas, al no existir guías mexicanas propias a este respecto. Es por esto que a través de este documento oficial la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardiaca, A.C. , y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A.C. dejan muy en claro su postura oficial respecto las nuevas guías clínicas 2020 de la AHA/ACC para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardiaca.***

## REFERENCIAS

1. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
2. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery Risk models: part 2- isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 suppl):S 23-42.
3. Nashef S, Roques F, Sharples L, et al. EuroSCORE II *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1-12. 7.



4. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic - valve replacement in high - risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98. 1.
5. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter aortic- valve implantation for Aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
6. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.
7. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al., on behalf of the Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement With a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
8. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
9. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2492-2516. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.595.
10. Mahaffey JH, Haywood NS, Hawkins RB, et al. Need for permanent pacemaker after surgical aortic valve replacement reduces long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2018; 106:460-5.
11. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389:2383-92.
12. Jose J, Sulimov DS, El-Mawardy M, et al. Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10:686-97.
13. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374:565-76.
14. Pache G, Blanke P, Zeh W, et al. Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed tomography and echocardiography. *Eur Heart J* 2013; 34:3546.
15. Makkar RR, Fontana G, Jilaihaw H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bio- prosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015;373: 2015-24.
16. Alavi SH, Groves EM, Kheradvar A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets. *Ann Thorac Surg* 2014; 97:1260-6.
17. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bio- prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:115-25.
18. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al; PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1149-61. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.
19. Barili F, Freemantle N, Pillozzi Casado A, et al. Mortality in trials on

- transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58:221-9. doi: 10.1093/ejcts/ezaa087.
20. 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; 379:2307-18.
  21. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al, for the MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379:2297-306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
  22. Messika-Zeitoun D, Iung B, et al. Impact of Mitral Regurgitation Severity and Left Ventricular Remodeling on Outcome After Mitraclip Implantation: Results From the Mitra-FR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020:S1936-878X(20)30645-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.021.
  23. 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;122:674-81. doi: 10.1067/mtc.2001.117277.
  24. De Bonis M, Lapenna E, Taramasso M, et al. 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;148:2027-32. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.03.041.
  25. De Bonis M, Lapenna E, Maisano F, Barili F, La Canna G, Buzzatti N, Pappalardo F, Calabrese M, Nisi T, Alfieri O. Long-term results ( $\leq 18$  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):S19-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007885.
  26. 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;30(2):155-60. doi: 10.1097/HCO.0000000000000148.
  27. Del Forno B, Castiglioni A, Sala A, Geretto A, Giacomini A, Denti P, De Bonis M, Alfieri O. Mitral valve annuloplasty. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2017.doi: 10.1510/mmcts.2017.016.
  28. Feldman T, Kar S, Elmariah S, 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;66:2844-54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.