

## Editorial

## Valvulopatía mitral congénita: ¿qué aporta la cirugía en 2023?

## Mitral congenital valvulopathy: What surgery offers in 2023?

Luz Polo

Alianza hospitalaria de Cirugía Cardiovascular infantil Hospital Universitario La Paz y Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España



La enfermedad valvular cardíaca constituye una fuente de morbilidad importante a nivel mundial. La valvulopatía mitral congénita es poco frecuente comparada con la valvulopatía adquirida secundaria a fiebre reumática, la cardiopatía isquémica o la enfermedad mitral degenerativa del anciano. En pacientes pediátricos las valvulopatías son secundarias a lesión congénita o a fiebre reumática<sup>1</sup> principalmente. La valvulopatía mitral congénita puede aparecer de forma aislada, asociada a otras lesiones como defectos del septo auriculoventricular o formando parte del síndrome de Shone. En neonatos y lactantes suele predominar la estenosis con válvulas de velos rígidos en hamaca y anomalías del aparato subvalvular mitral, como la válvula mitral en paracaídas con un músculo papilar único, y en niños más mayores predomina la insuficiencia por prolapso de los velos o rotura de cuerdas del aparato subvalvular. También hay valvulopatía mitral asociada a dilatación anular en la miocardiopatía dilatada.

La válvula mitral tiene una localización posterior dentro del corazón y está formada por el anillo, los velos y el aparato subvalvular, formado por cuerdas y músculos papilares. Su acceso quirúrgico es más difícil que el del resto de las válvulas cardíacas, y a la hora de colocar una prótesis mitral no debemos forzar mucho el implante intraanular porque podemos lesionar la arteria circunfleja, romper el surco auriculoventricular posterior o lesionar el sistema de conducción, que asociará un bloqueo auriculoventricular completo. La única posibilidad de ampliación anular mitral es la cirugía de David mitroaórtica que sacrifica obligatoriamente la válvula aórtica. Los casos que requieren cirugía en edad pediátrica son un desafío porque hay que considerar también las particularidades de estos pacientes, como son su tamaño, el crecimiento, su nivel de actividad física y, en el sexo femenino, además la menstruación y la posibilidad de gestación futura.

Nuestro primer gesto quirúrgico siempre será intentar una reparación mitral, que en niños tiene buenos resultados, con mínima mortalidad hospitalaria y buena evolución posterior, con una aceptable tasa de reintervenciones en el seguimiento<sup>2</sup>. La cirugía de reparación mitral en neonatos y lactantes tiene peores resultados en cuanto a morbilidad comparada con la realizada en niños mayores, ya que estos pacientes presentan la peor parte del espectro de la valvulopatía mitral. No obstante, si la reparación mitral realizada antes del año de vida tiene un buen resultado y no precisa reintervención en los primeros 2 años posquirúrgicos, el pronóstico a largo plazo es excelente y similar al de la reparación mitral de los niños más mayores.

La reparación valvular mitral en pediatría nos permite ganar tiempo, asumiendo como probable una reintervención posterior

a lo largo de la vida. Cuando no es posible reparar la válvula hay que sustituirla por una prótesis, y este momento idealmente debe ser cuando el paciente ya ha alcanzado el tamaño adulto, porque entonces existen más alternativas técnicas disponibles con mejores resultados. Actualmente, la mayoría de los niños con valvulopatía congénita alcanzarán la vida adulta, por tanto, es esperable que la necesidad de recambio valvular vaya en aumento en el futuro a partir de su adolescencia.

En adultos se están desarrollando actualmente alternativas percutáneas para colocar una prótesis mitral de manera menos invasiva que la cirugía, pero eso aún no es posible en niños, que tienen tamaños mucho más pequeños tanto de anillo mitral como de sus accesos vasculares. Las alternativas disponibles en pediatría a fecha de hoy como sustituto valvular mitral son todas quirúrgicas, siendo las principales opciones las prótesis mecánicas y las biológicas. Estas últimas engloban las bioprótesis con stent, la Melody® (válvula yugular bovina colocada en un stent recubierto) y los homoinjertos, que se pueden colocar tanto en posición anular como supraanular. Cualquiera de ellos mejora la calidad y la cantidad de vida de los pacientes que precisan un recambio valvular mitral, aunque todos presenten luces y sombras. En niños pequeños van mejor las prótesis mecánicas, disponibles desde un tamaño mínimo de 15 mm<sup>3</sup>, y las Melody®, comparadas con las bioprótesis<sup>4</sup>. Las bioprótesis tienen un perfil grande que hace difícil su uso en niños muy pequeños. Los problemas asociados a las prótesis en edad pediátrica derivan de que estas no crecen y los niños sí, que con el tiempo las biológicas se calcifican, las mecánicas hacen pannus, además de requerir anticoagulación de por vida, y los homoinjertos desencadenan una respuesta inmunológica que puede condicionar una hipersensibilización posterior que contraindique un futuro trasplante.

Dado que los homoinjertos descelularizados van mejor que los frescos criopreservados, la ingeniería tisular ha diseñado parches de matriz extracelular descelularizada de diferentes biomateriales; uno de ellos deriva de la submucosa de intestino delgado porcino<sup>5</sup>. Los parches de matriz extracelular descelularizada una vez implantados se siembran por las células pluripotenciales del huésped<sup>6</sup>. Estos parches ya se han utilizado por diferentes grupos de cirugía cardiovascular infantil, con buenos resultados cuando son empleados para arterioplastia, sobre todo en tronco y ramas pulmonares<sup>7</sup>. Este comportamiento es peor comparado con el pericardio autógeno tratado con glutaraldehído cuando los parches son empleados en reparación valvular de pacientes congénitos, evolucionando hacia la disfunción valvular precoz por engrosamiento, rigidez y disminución de la movilidad, observándose al analizar los tejidos implantados la ausencia de endotelización y abundante infiltrado inflamatorio<sup>8</sup>.

Correo electrónico: luzpolo@yahoo.es

Una válvula diseñada por ingeniería de tejidos sería un material vivo con propiedades similares a las nativas. Partiríamos de una matriz extracelular hecha con materiales biodegradables que conserva las propiedades elásticas, de fuerza y de resistencia de las válvulas nativas<sup>9</sup>. Esta matriz posteriormente se sembraría de células autógenas *in vitro*, *in vivo* o *in situ*. El biomaterial a usar debe ser de fácil disponibilidad, biocompatible, con cualidades similares a las de la válvula mitral nativa en cuanto a flexibilidad, resistencia y fuerza, debe ser duradero y no requerir anticoagulación<sup>10</sup>. La impresión de modelos en 3D y las técnicas de realidad virtual y realidad aumentada con los biomateriales elegidos ayudan a valorar sus propiedades comparadas con la válvula mitral nativa<sup>11</sup>, a estudiar el comportamiento de la válvula mitral implantada percutánea o quirúrgicamente<sup>12</sup> y a modificar el diseño para optimizar su funcionamiento.

En implantes de válvulas diseñadas con ingeniería tisular realizados en animales se observa un buen resultado inicial; aunque estas válvulas fallan en unos 6 meses por rigidez, se encogen y desarrollan insuficiencia o estenosis, no se observa calcificación ni parecen dilatarse<sup>13</sup>. La anatomía patológica de las válvulas explantadas muestra un aumento de fibrosis e infiltrado inflamatorio con predominio de macrófagos. Estos datos ponen de manifiesto que aún no está demostrada la durabilidad, el crecimiento ni la ausencia de inmunogenicidad de estas válvulas<sup>14</sup>, y aún hay que desarrollar más la investigación en ingeniería tisular antes de pasar a la fase clínica con humanos.

Todavía no existe el sustituto valvular ideal: sería uno que proporcionara buena hemodinámica, estuviera disponible con facilidad, que no degenerara, calcificara ni requiriera anticoagulación, que creciera y tuviera capacidad de remodelación, que no se infectara ni generara respuesta inmunitaria, y que fuera barato y duradero. Los estudios con ingeniería tisular pretenden crear válvulas vivas, individualizadas a la anatomía y las necesidades de cada paciente, con capacidad de crecimiento, reparación y remodelación. El artículo de Ospina et al., de la Universidad de Colombia<sup>15</sup>, hace una revisión bibliográfica exhaustiva de la situación actual de la investigación en la ingeniería de tejidos para elaborar parches y válvulas de material autógeno que se puedan implantar en los pacientes para mejorar el mal funcionamiento de su válvula mitral. Aunque están en fase de experimentación preclínica en animales, el desarrollo progresivo de la ingeniería tisular nos da esperanza

para encontrar en el futuro una válvula ideal personalizada para cada paciente.

## Bibliografía

1. Centella Hernández T, Polo López L, Rey Lois J, Sánchez Pérez R, Ramchandani Ramchandani B, González-Rocafort Á, et al. Reparación valvular mitral en la cardiopatía reumática infantil. Una realidad paralela. *Cir Cardiovasc*. 2022;29:167–71.
2. Isaacson E, Lucjak C, Johnson WK, Yin Z, Wang T, Rein L, et al. Mitral valve surgery in neonates, infants, and children: Surgical approach, outcomes, and predictors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;32:541–50.
3. Caldaroni F, Brizard CP, d'Udekem Y. Replacement of the mitral valve under one year of age: Size matters. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2021;24:57–61.
4. Choi PS, Sleeper LA, Lu M, Upchurch P, Baird C, Emani SM. Revisiting prosthesis choice in mitral valve replacement in children: Durable alternatives to traditional bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161:213–25.
5. Nagase T, Yamagishi M, Maeda Y, Asada S, Hongu H, Yamashita E, et al. Multiple pulmonary artery plasty with tissue-engineered vascular grafts. *Ann Thorac Surg*. 2023;115:e11–3.
6. Blum KM, Drews JD, Breuer CK. Tissue-engineered heart valves: A call for mechanistic studies. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24:240–53.
7. Haney LC, Ahmed HF, Dani A, Chin P, Thangappan K, Madsen N, et al. More than 400 uses of an intestinal submucosal extracellular matrix patch in a congenital heart program. *Ann Thorac Surg*. 2022;114:1475–83.
8. Sengupta A, Beroukhi R, Baird CW, del Nido PJ, Geva T, Gauvreau K, et al. Outcomes of repair of congenital aortic valve lesions using autologous pericardium vs porcine intestinal submucosa. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1060–8.
9. Iablonskii P, Cebotari S, Tudorache I, Granados M, Morticelli L, Goecke T, et al. Tissue-engineered mitral valve: Morphology and biomechanics. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20:712–9.
10. Tjørnild MJ, Carlson Hanse L, Skov SN, Poulsen KB, Sharghbini M, Benhassen LL, et al. Entire mitral reconstruction with porcine extracellular matrix in an acute porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:102–12.
11. Chessa M, van de Bruaene A, Farooqi K, Valverde I, Jung C, Votta E, et al. Three dimensional printing, holograms, computational modelling, and artificial intelligence for adult congenital heart disease care: An exciting future. *Eur Heart J*. 2022;2672–84.
12. Vukicevic M, Mehta SM, Grande-Allen KJ, Little SH. Development of 3D printed mitral valve constructs for transcatheter device modeling of tissue and device deformation. *Ann Biomed Eng*. 2022;50:426–39.
13. Mirani B, Nejad SP, Simmons CA. Recent progress toward clinical translation of tissue-engineered heart valves. *Can J Cardiol*. 2021;37:1064–77.
14. Van Rijswijk JW, Talacua H, Mulder K, van Hout GPJ, Bouten CVC, Gründeman PF, et al. Failure of decellularized porcine small intestinal submucosa as a heart valved conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:e201–15.
15. Ospina MY, Jiménez AN, Beltran LN, Gachancipá JF, Steffens G, González MM, et al. Ingeniería de tejidos en población pediátrica: una esperanza para el tratamiento de enfermedades valvulares mitrales congénitas. *Cir Cardiovasc*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2022.10.006>.