

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**ANÁLISIS COMPARATIVO Y VALORACIÓN PRONÓSTICA DE
LA SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA CON PRÓTESIS
BIOLÓGICAS EN NUESTRO MEDIO.**

TESIS DOCTORAL

EMILIANO ANDRÉS RODRÍGUEZ CAULO
SEVILLA 2011

A mi mujer, lo mejor que me ha pasado en la vida.

A mis padres, el verdadero modelo a imitar.

A mi hermano, al demostrar que dos siempre son mejor que uno.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo, que ahora llega a su fin tras muchas horas “perdidas” sentado en el despacho de quirófano o en el salón de mi casa, no hubiera sido posible sin la colaboración de las siguientes personas:

Al director de esta Tesis, Prof. Dr. José María Ortega Beviá, por su cordialidad y por confiar en mí y en este proyecto sin fisuras.

A mi co-director y amigo, Dr. Mariano García de la Borbolla, por su amistad, apoyo, sugerencias, aguante, y por qué no, permitirme algún que otro “caprichito” durante la redacción de esta Tesis.

A Juan Polo, bioestadístico del H.U.V. Macarena, por su paciencia y trabajo a la hora de ayudarme a realizar los análisis de datos y verificar los resultados.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía Cardiovascular, porque sin ellos esta tesis no hubiera tenido lugar.

Al Dr. Antonio Castro, cardiólogo y ecocardiografista del H.U.V. Macarena, y al equipo de la 5ª D, por echarme una mano cuando me hizo falta.

A todos ellos, mi más sincera gratitud.

ÍNDICE ABREVIADO

1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. HIPÓTESIS.....	105
3. OBJETIVOS.....	107
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	109
5. RESULTADOS.....	123
6. DISCUSIÓN.....	178
7. CONCLUSIONES.....	199
8. RESUMEN	202
9. BIBLIOGRAFÍA.....	219

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. Fisiopatología de la enfermedad valvular aórtica.....	17
1.1.1. Desarrollo embriológico.....	17
1.1.2. Anatomía.....	20
1.1.3. Mecanismo de funcionamiento valvular aórtico.....	23
1.1.3.1. Apertura valvular.....	23
1.1.3.2. Cierre valvular.....	24
1.1.4. Clases de recomendaciones y niveles de evidencia	24
1.1.5. Estratificación del riesgo. EuroSCORE. STSscore.....	25
1.1.5.1. EuroSCORE.....	28
1.1.5.2. Society of Thoracic Surgeons (STS) Score.....	30
1.1.6. Estenosis valvular aórtica.....	31
1.1.6.1 Prevalencia y etiología.....	31
A) Estenosis aórtica adquirida.....	32
B) Estenosis aórtica congénita: válvula aórtica bicúspide.....	34
C) Estenosis aórtica reumática	35
1.1.6.2. Fisiopatología de la enfermedad.....	36
A) Respuesta miocárdica.....	36
B) Circulación coronaria.....	38
C) Síncope.....	38
1.1.6.3. Métodos diagnósticos de la enfermedad valvular aórtica.....	39
1.1.6.3.1. Evaluación clínica.....	39

A) Síntomas.....	40
B) Signos.....	42
1.1.6.3.2. Radiología convencional.....	43
1.1.6.3.3. Electrocardiografía.....	43
1.1.6.3.4. Ecocardiografía.....	44
A) Principios de ultrasonografía cardíaca.....	47
B) Principios del efecto Doppler y sus ecuaciones.....	48
C) Valoración ecocardiográfica de la estenosis aórtica.....	51
D) Peculiaridades en el estudio de las prótesis valvulares.....	54
E) Otras técnicas ecocardiográficas.....	56
e1) Ecocardiografía Transesofágica.....	56
e2) Ecocardiografía de contraste.....	57
e3) Ecocardiografía 3D.....	57
e4) Ecocardiografía de estrés.....	58
1.1.6.3.5. Cateterismo cardíaco izquierdo y coronariografía.....	58
A) Cateterismo cardíaco izquierdo.....	58
B) Coronariografía.....	61
1.1.6.3.6. Resonancia Magnética Nuclear cardíaca.....	62
1.1.6.3.7 Tomografía Computarizada.....	63
1.1.6.3.8. Pruebas de esfuerzo.....	63
A) Electrocardiograma de esfuerzo.....	64
B) Ecocardiograma de esfuerzo.....	64
C) Ecocardiografía de estrés.....	64
1.1.6.3.9. Biomarcadores.....	64

1.1.6.3.10. Angiografía con radionúclidos.....	65
1.1.6.4. Indicaciones de cirugía.....	65
1.1.7. Insuficiencia valvular aórtica.....	69
1.1.7.1 Prevalencia y etiología.....	69
1.1.7.2. Fisiopatología.....	70
A) Insuficiencia Aórtica Aguda.....	70
B) Insuficiencia Aórtica Crónica.....	71
1.1.7.3. Diagnóstico.....	74
A) Síntomas y signos.....	74
B) Electrocardiografía.....	75
C) Datos Radiológicos.....	75
D) Ecocardiografía.....	75
E) Cateterismo.....	77
F) Pruebas de esfuerzo.....	79
G) Resonancia Nuclear Magnética y TC.....	79
H) Biomarcadores.....	79
1.1.7.4. Indicaciones de cirugía.....	79
1.2. Tratamiento de la enfermedad valvular aórtica.....	83
1.2.1. Tratamiento médico.....	83
1.2.1.1. Estenosis aórtica.....	83
1.2.1.2. Insuficiencia aórtica.....	84
1.2.2. Tratamiento quirúrgico.....	86
1.2.2.1. Reparación valvular aórtica.....	86
1.2.2.2. Sustitución valvular aórtica con prótesis biológicas.....	88

A) Soportadas.....	89
B) No soportadas (Stentless).....	95
C) Soportadas sin sutura (Sutureless).....	99
1.2.2.3. Sustitución valvular aórtica con prótesis mecánicas.....	100
1.2.2.4 Sustitución valvular aórtica con aloinjertos/homoinjertos.....	100
1.2.2.5 Sustitución valvular aórtica por autoinjerto pulmonar (Ross)....	100
1.2.3 Tratamiento endovascular.....	100
1.2.3.1 Valvuloplastia aórtica con balón.....	100
1.2.3.2 Implante valvular aórtico transcatóter.....	101
2. HIPÓTESIS.....	105
3. OBJETIVOS.....	107
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	109
4.1. Sujetos de estudio. Tamaño muestral.....	110
4.1.1 Criterios de inclusión.....	110
4.1.2. Criterios de exclusión.....	111
4.2. Metodología.....	111
4.2.1. Diseño del estudio.....	111
4.2.2. Indicación y técnica quirúrgica.....	113
4.3. Variables analizadas.....	114
4.3.1. Variables clínicas y demográficas preoperatorias.....	114
4.3.2. Variables ecocardiográficas preoperatorias.....	116
4.3.3. Variables intraoperatorias.....	117
4.3.4. Variables postoperatorias y en seguimiento.....	118

4.3.5. Hojas de recogida de datos.....	119
4.4. Metodología estadística.....	121
4.5. Tratamiento de la bibliografía.....	122
5. RESULTADOS.....	123
5.1. Análisis de datos generales.....	124
5.1.1. Población de estudio. Características basales preoperatorias.....	124
5.1.2. Características intraoperatorias y postoperatorias precoces.....	129
5.1.3. Variables clínicas postoperatorias tardías y relacionadas con la válvula durante el seguimiento.....	132
5.1.4 Variables ecocardiográficas postoperatorias en el seguimiento.....	134
5.1.5. Predictores de mortalidad precoz y tardía. Análisis univariado y multivariado mediante regresión logística.....	135
5.1.5.1. Predictores de mortalidad precoz a 30 días.....	135
5.1.5.2. Variables independientes predictoras de mortalidad tardía.....	140
5.1.6. Evaluación pronóstica general. Supervivencia.....	142
5.1.7. Frecuencia de DES y NRRV.....	147
5.2. Análisis comparativo entre prótesis soportadas (Mitroflow) y no soportadas (Stentless).....	149
5.2.1. Características basales preoperatorias clínicas y ecocardiográficas.....	149
5.2.2. Variables intraoperatorias y postoperatorias precoces.....	152
5.2.3. Variables clínicas postoperatorias tardías y relacionadas con la válvula durante el seguimiento.....	157
5.2.4. Variables ecocardiográficas durante el seguimiento.....	160

5.2.5. AEO e IAEO <i>in vivo</i> en las prótesis Mitroflow y Freedom.....	170
5.2.6. Evaluación pronóstica y Supervivencia.....	172
5.2.7. Análisis comparativo de las frecuencias de DES y NRRV.....	174
5.2.8. Subpoblación con anillo aórtico pequeño.....	176
6. DISCUSIÓN.....	178
6.1. Comparación con estudios previos.....	179
6.1.1. Características clínicas y demográficas preoperatorias.....	179
6.1.2. Características ecocardiográficas preoperatorias.....	183
6.1.3. Análisis de los datos intraoperatorios y postoperatorios precoces....	184
6.2. Comentario sobre los resultados durante el seguimiento.....	186
6.2.1. Análisis de las variables clínicas y valvulares durante el seguimiento.....	187
6.2.2. Análisis de las variables ecocardiográficas.....	188
6.2.3. Análisis de la regresión de la HVI.....	188
6.2.4. Análisis del pronóstico, supervivencia y durabilidad valvular.....	193
6.3. Análisis en pacientes con anillo aórtico pequeño.....	194
6.4. Estudio multivariado de las variables predictoras de mortalidad....	195
6.5. Limitaciones del estudio.....	197
7. CONCLUSIONES.....	199
8. RESUMEN.....	202
9. BIBLIOGRAFÍA.....	219.

ABREVIATURAS

(según orden de aparición en el texto)

- **EAO:** Estenosis Aórtica
- **SVAo:** Sustitución Valvular Aórtica.
- **HVI:** Hipertrofia Ventricular Izquierda.
- **MVI:** Masa Ventricular Izquierda.
- **CEC.:** Circulación Extracorpórea.
- **AEO:** Área Efectiva del Orificio.
- **TSVI:** Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo.
- **VI:** Ventrículo Izquierdo.
- **VD:** Ventrículo Derecho.
- **ECG:** electrocardiograma
- **AI:** Aurícula Izquierda
- **EAP:** Edema Agudo de Pulmón.
- **IAo:** Insuficiencia aórtica.
- **FAC:** Fibrilación Auricular Crónica.
- **BAV:** Bloqueo Aurículo-Ventricular.
- **UI:** Unidades Internacionales.
- **FR:** Fracción de Regurgitación.
- **RNM:** Resonancia Nuclear Magnética.
- **TC:** Tomografía Computerizada.
- **MHz:** Megahertzio.
- **PSAP:** Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar.

- **ETT**: Ecocardiografía transtorácica
- **ETE**: Ecocardiografía transesofágica.
- **NYHA**: New York Heart Association
- **mmHg**: milímetros de mercurio
- **ESC**: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología).
- **ACC/ AHA**: American College of Cardiology/ American Heart Association.
- **TAVI**: Transcatheter Aortic Valve Implantation (implante valvular aórtico transcatóter).
- **EuroSCORE**: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.
- **STS**: Society of Thoracic Surgeons.
- **ADN**: Ácido Desoxirribonucleico
- **GC**: Gasto Cardíaco
- **ICC**: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- **UST**: Unión sino-ubular
- **DPP**: desproporción prótesis-paciente.
- **CCV**: Cirugía Cardiovascular.
- **HTA**: hipertensión arterial.
- **DM**: Diabetes Mellitus.
- **DLP**: Dislipemia.
- **LDL**: lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein*).
- **TG**: Triglicéridos.
- **CI**: Cardiopatía isquémica.
- **EPOC**: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- **IRC**: Insuficiencia Renal Crónica
- **AVC**: Accidente Vascular Cerebral.

- **IMC**: Índice de Masa Corporal.
- **FE**: Fracción de eyección.
- **V_{máx}**: Velocidad máxima transaórtica.
- **G_{máx}**: gradiente máximo transaórtico.
- **G_{med}**: gradiente medio transaórtico.
- **DTDVI**: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.
- **DTSVI**: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.
- **TIV**: Tabique interventricular.
- **PP**: Pared posterior del ventrículo izquierdo.
- **IMVI**: Índice de masa ventricular izquierda.
- **IAEO**: Índice de área efectiva del orificio.
- **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.
- **DE**: desviación estándar.
- **SPSS**: Statistical Package for Social Sciences.
- **MACCE**: Eventos cardíacos y cerebrovasculares mayores (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events)
- **DES**: Degeneración valvular estructural significativa.
- **NRRV**: necesidad de reintervención quirúrgica relacionada con la válvula.
- **OR**: Odds Ratio.
- **NS**: no significativo

1. INTRODUCCIÓN.

La estenosis valvular aórtica es actualmente el tipo más frecuente de valvulopatía en Europa y Norteamérica. En cuanto a la etiología, se presenta principalmente como estenosis aórtica (EAo) calcificada en adultos de edad avanzada (del 2-7% de la población mayor de 65 años)¹. La segunda etiología más frecuente es la congénita, que domina en el grupo de edad más joven, mientras que la estenosis aórtica reumática es muy infrecuente en la actualidad en los países desarrollados.

El único tratamiento definitivo para la estenosis severa crítica de la válvula aórtica es la sustitución valvular aórtica (SVAo), bien sea mediante el implante de prótesis mecánicas o el de prótesis biológicas. A pesar de los buenos resultados postoperatorios, la supervivencia general a 10 años para todos los grupos de edad se sitúa alrededor del 50-66%^{2, 3}. En los pacientes mayores con edad superior a los 75 años, la supervivencia estimada a los 15 años tras una cirugía de SVAo disminuye a un 18%⁴.

Las prótesis valvulares biológicas, que tienen una duración menor (entre 7-15 años según las series), suelen utilizarse en pacientes con edad avanzada, generalmente mayores de 65-70 años, para evitar los riesgos de una anticoagulación indefinida. La implantación de una válvula aórtica no soportada (*Stentless* en terminología anglosajona) fue comunicada por primera vez en 1965 por Binet⁵ y posteriormente en 1966 por O'Brien y Clareborough.⁶

Con el desarrollo de la fijación tisular con glutaraldehído y la relativamente sencilla implantación de las prótesis soportadas en el anillo aórtico, se produjo una disminución del interés por las válvulas no soportadas; sin embargo, las bioprótesis soportadas en posición aórtica tienen la desventaja de la aparición de estrés mecánico sobre sus valvas, lo que se relaciona con el anillo de soporte y una hemodinámica restrictiva con gradientes transaórticos residuales relativamente altos en los tamaños

pequeños, que impiden una correcta regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

El reemplazo valvular aórtico con bioprótesis no soportadas se ha asociado con una excelente hemodinámica y evolución clínica, independientemente de una mayor complejidad en la técnica de implante. La ausencia de soporte y las mayores áreas efectivas aseguran una baja obstrucción residual, con bajos gradientes postoperatorios y rápida regresión de la HVI y masa ventricular izquierda (MVI.), incluso en pacientes con anillos aórticos pequeños (diámetro de 21 mm o menos).

Sin embargo en los estudios más recientes se sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al comportamiento hemodinámico, regresión de MVI, ni áreas efectivas del orificio valvular, además, presentan igual supervivencia y deterioro a largo plazo con respecto a las válvulas soportadas^{7, 8, 9} (Cohen 2002, Doss 2003, Ali 2007).

A pesar de los resultados anteriores, el implante de una válvula no soportada es técnicamente más exigente y complicado, precisando de mayores tiempos de isquemia cardíaca y de utilización de la máquina de circulación extracorpórea (CEC), lo que podría resultar en un aumento de las complicaciones postoperatorias, morbilidad y mortalidad precoces a 30 días.

La evolución tecnológica ha propiciado una mejora en la fabricación y diseño de las válvulas soportadas, por lo que actualmente se han desarrollado y mejorado diversos modelos de prótesis, existiendo alguno de ellos que presenta una mejor hemodinámica frente a las prótesis analizadas anteriormente como la prótesis biológica de pericardio bovino **Mitroflow** (Sorin Group, Vancouver, British Columbia, Canada) resultando en mayores áreas efectivas del orificio (AEO), por lo que debido a su relativamente fácil implante podrían ser consideradas de elección, incluso en aquellos pacientes con anillo

aórtico pequeño, evitando las complicaciones y dificultades técnicas derivadas del implante de las prótesis no soportadas. Ambas prótesis (soportadas y no soportadas) son utilizadas en nuestro medio, y no existe una comparativa real entre ambas en una población no anglosajona.

1.1 Fisiopatología de la enfermedad valvular aórtica.

La válvula aórtica es una válvula tricúspide con valvas en forma de semilunas, posicionada estratégicamente al final del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). El correcto funcionamiento de esta válvula es fundamental para mantener una correcta función ventricular. En este apartado se comentarán las propiedades anatómicas y fisiológicas de dicha válvula y los métodos diagnósticos para estudiar su fisiopatología.

1.1.1 Desarrollo embriológico.

El desarrollo embriológico de la válvula aórtica está íntimamente relacionado con el desarrollo del TSVI. En los estadios iniciales (quinta semana de desarrollo embriológico), el tronco arterioso común del tubo cardíaco primario está conectado con el ventrículo derecho (VD) primitivo. Con la subsiguiente formación del asa cardíaca (*Figura 1*), el tronco arterioso o bulbo cardíaco, junto a los segmentos distales del componente ventricular, se divide por medio del tejido de los cojinetes endocárdicos en tractos de salida subaórtico de ventrículo izquierdo (VI) y pulmonar de VD. Posteriormente el tronco arterioso se desarrolla formando la arteria aorta y el tronco pulmonar (*Figura 2*). Cuando este tabicamiento del tronco casi ha terminado se advierten los primordios de las válvulas semilunares pulmonar y aórtica (ambas

tricúspides) en forma de 3 pequeños tubérculos. Estos tubérculos se encuentran en los rebordes principales del tronco. Gradualmente los tubérculos se excavan en su cara superior de tal manera que forman las válvulas semilunares (**Figura 3**). Las valvas derecha e izquierda de la válvula aórtica derivan directamente del tabique tronco-conal, mientras que la valva posterior o no coronaria surge del tejido endocárdico opuesto (**Figuras 4 y 5**). A medida que el desarrollo continúa, las valvas continúan creciendo hasta hacerse uniformes y alcanzar el mismo tamaño.¹⁰

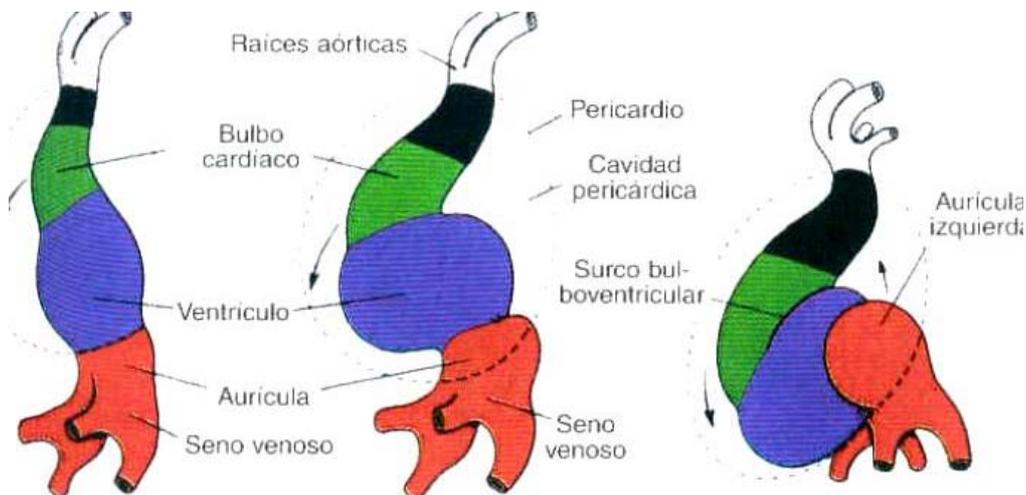


Figura 1: Formación del asa cardíaca. En negro el tronco arterioso¹¹

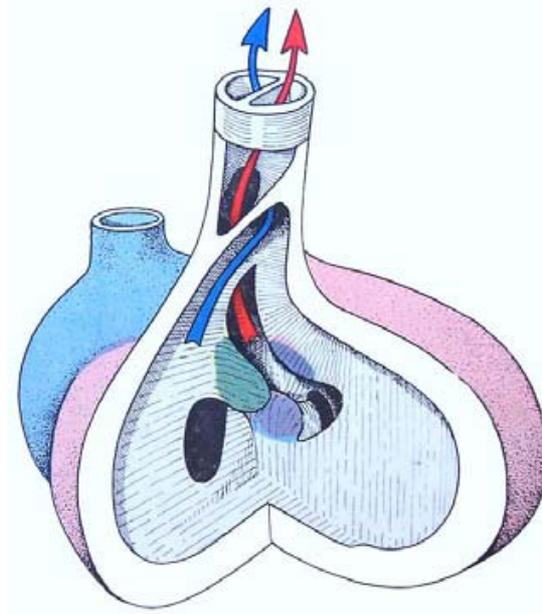


Figura 2: Cojinetes endocárdicos y formación de TSVI (rojo) y pulmonar(azul).¹¹



Figura 3: Tubérculos aórticos y formación de la válvula aórtica.¹¹

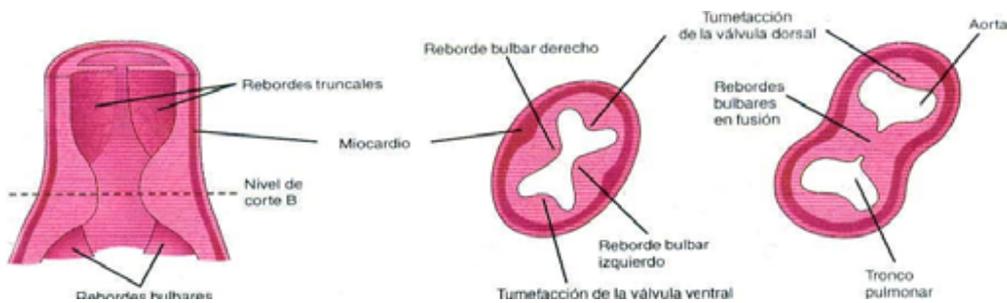


Figura 4: Diferenciación entre válvulas aórtica y pulmonar. Tubérculos valvulares¹¹

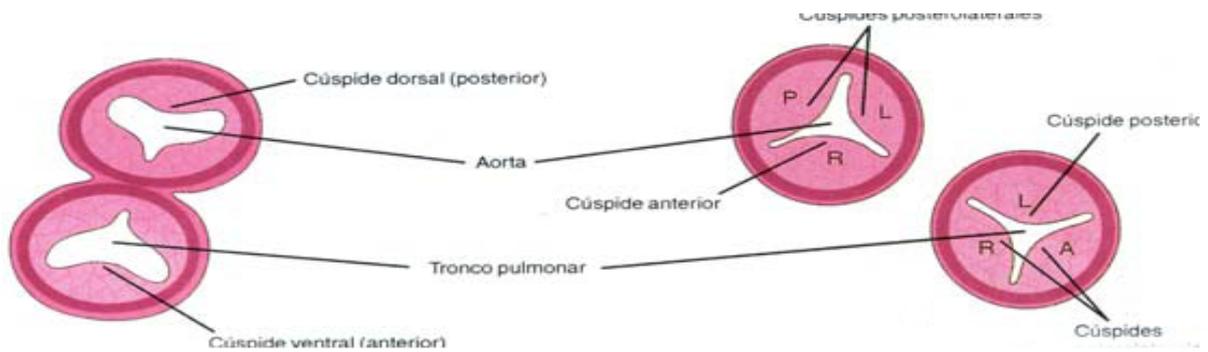


Figura 5: resultado final del desarrollo valvular aórtico¹¹

1.1.2 Anatomía

La válvula aórtica separa la porción terminal del TSVI de la arteria aorta. Es una válvula tricúspide consistente en tres cúspides semilunares, (derecha, izquierda y no coronaria o posterior) y el anillo aórtico. Las cúspides o valvas surgen de los senos aórticos, denominados senos de Valsalva, y se definen como el espacio entre el borde de la valva y la aorta. Debido al hecho que de dos de estos senos surgen las arterias coronarias que nutren el corazón, convencionalmente se les ha denominado *seno coronario izquierdo*, *coronario derecho* y *no coronario*. El *ostium* de la arteria coronaria izquierda surge generalmente algo más arriba que el *ostium* de la arteria coronaria derecha, y ambos *ostia* surgen de la parte más elevada del seno de origen. Las zonas donde se insertan cúspides adyacentes se denominan comisuras. La comisura entre el seno no coronario y el seno coronario izquierdo está localizada en la zona denominada continuidad mitroaórtica, también denominada cortina fibrosa mitroaórtica, la cual es considerada una zona de referencia imprescindible para el cirujano, ya que es donde se realizan la mayoría de procedimientos de ampliación de la raíz aórtica. La calcificación y complicaciones de endocarditis infecciosa también suelen darse en esta zona. La comisura entre las cúspides no coronaria y coronaria

derecha está justamente encima de la zona donde el tejido de conducción cardíaco pasa de las aurículas a los ventrículos, en la zona membranosa del tabique interventricular (Haz de His), por lo que lesiones extensas en esa zona pueden provocar defectos en la conducción cardíaca.

El plano de coaptación de la válvula está justo debajo de su margen libre, el cual presenta un engrosamiento en su parte media, denominada nódulo de Arancio.

A diferencia de lo que se aprecia en la válvula mitral, no existe un verdadero anillo aórtico anatómico como tal, sino un *anillo hemodinámico* en forma de corona de 3 puntas o unidad funcional denominada *raíz aórtica*, que comprende la porción del TSVI que da soporte a la válvula aórtica, y que se origina en la inserción de los velos hasta la unión sinotubular (**Figuras 6 y 7**).

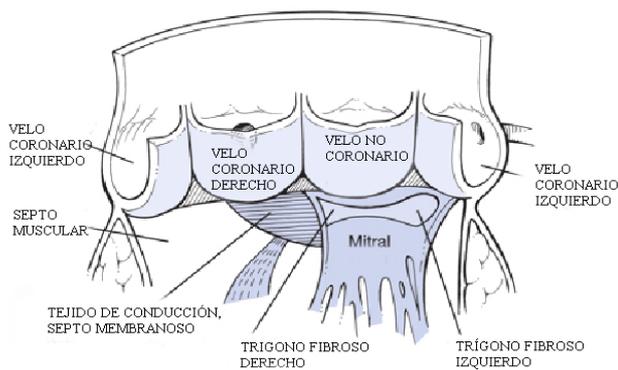


Figura 6: Continuidad mitroaórtica.

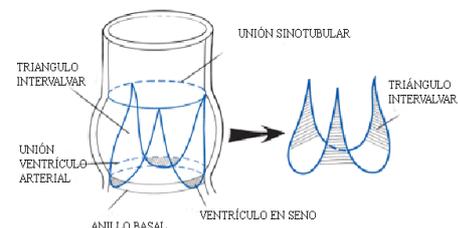


Figura 7: Raíz funcional aórtica

Cada una de las cúspides o valvas se compone de colágeno, elastina y glucosaminoglucanos, los cuales son los principales componentes de las 4 capas de la valva: la *fibrosa*, la *spongiosa*, la *arterialis* y la *ventricularis* (**Figura 8**). Estas dos últimas son las capas endoteliales externas, y no tienen solución de continuidad con el endotelio ventricular o el endotelio aórtico, si bien las células en lugar de estar situadas

de forma paralela al flujo sanguíneo, están situadas de forma radial y perpendicular, ya que el mayor estrés valvular se sufre perpendicularmente al flujo de la sangre.¹²

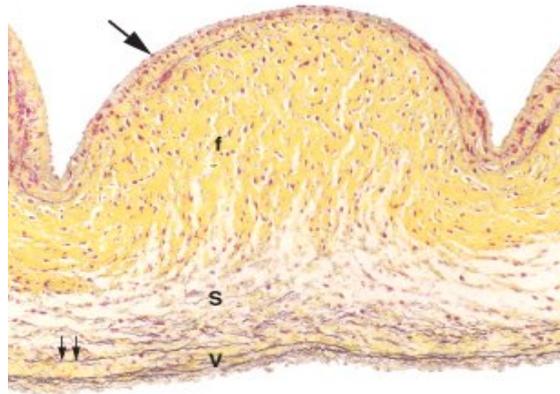


Figura 8: histología valvular aórtica. F:Pars fibrosa, S: Pars spongiosa, V:pars ventricularis. Flecha grande: endotelio arterial (pars arterialis). En amarillo fibras colágenas densas en la fibrosa; Doble flecha: fibras elásticas.

La cara ventricular de cada valva contiene fibras ricas en elastina y colágeno alineadas en dirección radial, de forma perpendicular al borde libre, para reconducir a las fibras a su estado original una vez se reduzcan las fuerzas de flujo sanguíneo¹³. Asimismo también existen fibras colágenas paralelas al borde libre de forma circunferencial, denominadas también como “capa fibrosa arrugada”, lo que en estado de relajación hace que la valva adquiera un aspecto ondulado (ver corte histológico de figura 8). La capa media, continuación de la fibrosa y también conocida como capa esponjosa (*spongiosa*), se compone principalmente de tejido lábil rico en mucopolisacáridos. Estas diferentes capas otorgan a la válvula aórtica las propiedades biomecánicas necesarias para lograr un correcto funcionamiento.

1.1.3. Mecanismo de funcionamiento valvular aórtico.

La apertura y cierre de la válvula aórtica constituye un mecanismo pasivo -a diferencia del funcionamiento de otras válvulas cardíacas como la mitral y la tricúspide- que responde a las fluctuaciones de presión del ciclo cardíaco. A pesar de que los cambios de presión durante el ciclo cardíaco pueden crear pequeños cambios estructurales en la válvula aórtica para facilitar su apertura o cierre, el principal causante de su funcionamiento es la diferencia de presión entre el VI y la aorta. En circunstancias normales, los velos valvulares ofrecen muy poca resistencia al flujo debido a que su gravedad específica es la misma que la de la sangre.¹⁴

1.1.3.1 Apertura valvular:

Durante la diástole, la diferencia de presión entre la aorta y el VI crea estrés en los velos valvulares¹⁵. Este estrés dirigido hacia la porción central de la válvula contrae la base de la raíz aórtica. Además, las propiedades elásticas de la raíz aórtica contribuyen a que disminuya su diámetro y por tanto su área. Durante el final de la diástole, mientras el VI se llena, se produce una expansión del 12% en la raíz aórtica, lo que ocurre entre 20 y 40 milisegundos antes de la apertura valvular¹⁶. Esta dilatación de la raíz ayuda en cerca de un 20% en la apertura, considerándose que los velos comienzan a abrirse antes que exista cualquier diferencia de presión positiva a favor del VI.¹⁷

Mientras la presión aumenta en el TSVI, la tensión a lo largo de los velos disminuye. A medida que continúa aumentando la presión, al igualarse la del VI con la de la aorta, la tensión valvular es mínima. En este punto, cuando el estrés valvular

es mínimo y la raíz aórtica está dilatada, la válvula abre rápidamente, produciéndose la eyección de sangre con un movimiento brusco. Este mecanismo permite la apertura valvular rápidamente ofreciendo la mínima resistencia al flujo sanguíneo.

1.1.3.2 Cierre valvular:

El cierre de la válvula aórtica es uno de los mecanismos más elegantes del funcionamiento valvular aórtico. La principal teoría que se postula es la *Teoría de Vórtices*¹⁸. Dicha teoría reconoce la importancia de los senos de Valsalva, funcionando como un reservorio de sangre que forma pequeños remolinos o vórtices, que favorecen en hasta un 20% la apertura y el cierre valvular, distribuyen las fuerzas de tensión, evitan la oclusión de los *ostia* coronarios favoreciendo el paso de sangre a los mismos, y evitan el estrés valvular al evitar el choque de los velos contra la pared aórtica con cada latido. Al final del período eyectivo, y antes del cierre valvular, estos vórtices son los que dan el empujón inicial a los velos hacia el centro de la aorta. Este cierre se completa cuando la presión en aorta se iguala con la presión en VI, para luego superarla, provocando un pequeño flujo inverso que permite un rápido cierre valvular. El ángulo de los velos respecto a su zona de inserción se vuelve más obtuso, en contraste con la disposición aguda que toma la válvula en su máxima apertura¹⁹. Este cierre provoca el segundo tono cardíaco, debido a la reverberación de los velos y la sangre circundante.

1.1.4. Clases de recomendaciones y niveles de evidencia.

El Grupo de Trabajo sobre el tratamiento de las valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha clasificado y ordenado la utilidad o la eficacia de los procedimientos y/o tratamientos recomendados y los niveles de evidencia, tal como se

indica en la **tabla I**. Las clases de recomendaciones han sido ordenadas de acuerdo con las recomendaciones de la ESC¹. A diferencia de las clases de recomendaciones de American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA), la clase III («condiciones para las que hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial») no se usa habitualmente en las Guías de la ESC.

Tabla I: Clases de recomendaciones y niveles de evidencia.¹

Clase I	Evidencia y/o acuerdo generalizado de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencias contradictorias y/o divergencias de opinión sobre la utilidad/efectividad de un determinado tratamiento o procedimiento
Clase IIa	El peso de las evidencias/opiniones favorece la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos respaldada por las evidencias/opiniones
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínico aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos provenientes de un único ensayo clínico aleatorizados o estudios no aleatorizados grandes
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros

1.1.5. Estratificación del riesgo. EuroSCORE. STS Score.

El Registro Europeo del Corazón (Euro-Heart Survey) ha demostrado que en la práctica diaria hay un acuerdo general entre la decisión de operar y las Guías de Práctica Clínica en los pacientes asintomáticos. Sin embargo, en pacientes con síntomas severos, la intervención quirúrgica está infrutilizada por razones que a menudo no están

justificadas^{20, 21}. Esta discrepancia recalca la importancia de realizar una estratificación precisa del riesgo de forma generalizada. En ausencia de pruebas científicas obtenidas a partir ensayos clínicos aleatorizados (nivel de evidencia A), la decisión de intervenir a un paciente con una valvulopatía se basa en un análisis individual del riesgo-beneficio que indique que la mejoría del pronóstico, comparada con la historia natural de la enfermedad, compensa los riesgos de la intervención y sus potenciales consecuencias a largo plazo, en particular, las complicaciones relacionadas con las prótesis (nivel de evidencia C).

La evaluación del pronóstico de una valvulopatía depende de cuál es la válvula afectada y cómo esta afectada, y deriva de estudios sobre su historia natural, que a menudo son antiguos y no siempre aplicables a las presentaciones actuales de las valvulopatías. Sólo unos pocos estudios contemporáneos permiten evaluar el pronóstico natural de acuerdo con las características del paciente²². Se han identificado factores predictivos de la mortalidad operatoria a partir de grandes series de pacientes en los que se ha realizado cirugía cardíaca o, más específicamente, cirugía valvular^{23, 24, 25, 26, 27}. Estos factores están relacionados con la enfermedad cardíaca, la edad del paciente, las comorbilidades y el tipo de cirugía. La forma más fácil de integrar el peso relativo de los diferentes factores predictores es combinarlos en escalas (o *scores* en su término anglosajón) multivariados, para poder estimar la mortalidad operatoria.

Por tanto, las escalas o *scores* de riesgo preoperatorio son una herramienta esencial para evaluar el riesgo-beneficio y diseñar un correcto tratamiento para el paciente.

Se han descrito múltiples escalas de riesgo para predecir la mortalidad tras cirugía cardíaca en adultos^{28, 29, 30, 31, 32, 33}, entre los que destacan el EuroSCORE, Parsonnet Risk Stratification Model, Society of Thoracic Surgeons (STS) Risk

Stratification System Score, Cleveland Clinic Foundation Risk Stratification System Score, Canadian Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario score, APACHE III, New York State Department of Health Cardiac Surgery Reporting System Score etc. Siendo el EuroSCORE, el STS Score y el Parsonnet las tres más utilizadas. Todas estas escalas de riesgo se basan en análisis de datos de manera retrospectiva de los pacientes intervenidos, tales como la edad, género, comorbilidades y tipo de cirugía, por lo que existen notables diferencias en cuanto a diseño y validación de las mismas. En Europa el EuroSCORE estándar o aditivo (*tabla II*) y el logístico se utilizan ampliamente en este contexto (ya que aunque fue elaborado para la cirugía cardíaca en general, ha sido validado para la cirugía valvular^{71, 75}) mientras que en los Estados Unidos es el Society of Thoracic Surgeons (STS) Risk Stratification System Score el más utilizado.

A pesar de sus limitaciones, el uso de estas escalas reduce la subjetividad en la evaluación del riesgo operatorio y, por lo tanto, del cociente riesgo-beneficio. Por supuesto, éste es sólo uno más de los elementos a la hora de tomar decisiones, en las que se deben tener en cuenta también la esperanza de vida del paciente, la calidad de vida, los deseos, así como los recursos locales, en particular, la disponibilidad de medios para realizar una reparación valvular y el resultado quirúrgico en el centro específico, y por supuesto, aquellas comorbilidades que no son valoradas en las escalas de riesgo, pero que pueden comprometer sobremanera la supervivencia del paciente. Finalmente, es muy importante que en la decisión de intervenir se considere la decisión del paciente y sus familiares después de que hayan sido plenamente informados acerca de los riesgos y los beneficios de las diferentes posibilidades terapéuticas.

1.1.5.1 EuroSCORE:

El EuroSCORE es el Sistema Europeo para la Evaluación del Riesgo Operatorio de la Cirugía Cardíaca (EUROpean System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Es el sistema más fiable para conocer a priori cual es el riesgo de la cirugía cardíaca, y el más utilizado en Europa. Los resultados se basan a partir de las cirugías cardíacas de unos 20.000 pacientes de 128 hospitales de 8 países europeos. Se ha demostrado que el EuroSCORE tiene una buena discriminación y calibración en predecir la mortalidad temprana postoperatoria (intra-hospitalaria o a 30 días) tras cirugía valvular cardíaca. Se compone del análisis de 17 características clínicas. Como podemos observar en la tabla II. Existen dos modalidades de Euroscore:

- **El Euroscore aditivo o estándar** puede calcularse en la cabecera del enfermo, sumando puntos manualmente (*Tabla II*). La suma de estos puntos da el porcentaje de mortalidad quirúrgica estimada, es decir, el número de pacientes que se prevé que fallecerán durante la cirugía de cada 100 pacientes intervenidos. Debido a sus propiedades, esta versión aditiva que es muy fácilmente aplicable y útil para trabajar a la cabecera del paciente sin un equipo especializado, tiende a infravalorar el riesgo en alguno de los grupos de riesgo más elevados.

Tabla II : Definiciones de factores de riesgo en el euroSCORE aditivo (modificado de Roques et al ⁷¹).

Factor de riesgo	Definición EuroSCORE	Puntos
Edad (años)	< 60	0
	60-64	1
	65-69	2
	70-74	3
	75-79	4
	80-84	5
	85-89	6
	90-94	7
≥ 95	8	
Sexo	Mujer	1
Enfermedad pulmonar crónica	Uso prolongado de broncodilatadores o esteroides para la enfermedad pulmonar	1
Arteriopatía extracardiaca	Claudicación, oclusión carotídea o estenosis > 50%, intervención previa o planificada de la aorta abdominal, arterias de las extremidades o carótidas	2
Disfunción neurológica	Afectación severa de la marcha o del funcionamiento diario	2
Cirugía cardiaca previa	Requiere apertura del pericardio	3
Creatinina sérica	> 200 µmol/l preoperatoria	2
Endocarditis activa	Paciente todavía en tratamiento antibiótico para la endocarditis en el momento de la cirugía	3
Estado preoperatorio crítico	Taquicardia ventricular, fibrilación o muerte súbita abortada, masaje cardiaco preoperatorio, ventilación preoperatoria, soporte inotrópico preoperatorio, balón de contrapulsación intraaórtico, insuficiencia renal aguda preoperatoria (anuria u oliguria < 10 ml/h)	3
Angina inestable	Angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la entrada en la sala de anestesia	2
Disfunción del VI	Moderada (FEVI 30-50%)	1
	Importante (FEVI < 30%)	3
IM reciente	< 90 días	2
Hipertensión pulmonar	Presión arterial pulmonar sistólica > 60 mmHg	2
Emergencia	Se realizó cuando fue remitido antes del inicio del siguiente día laboral	2
Diferentes de una CDAC aislada	Procedimientos cardiacos mayores diferentes de, o además de, una CDAC	2
Cirugía de la aorta torácica	Por afecciones en la aorta ascendente, descendente o cayado aórtico	3
Rotura septal postinfarto		4

CDAC: cirugía de derivación aortocoronaria; FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio; VI: ventrículo izquierdo.

La estimación de la mortalidad quirúrgica para un determinado paciente puede obtenerse mediante unas tablas de cálculo accesibles en <http://www.euroscore.org/calc.html>.

- **El Euroscore logístico** es más exacto que el aditivo y se prefiere cuando el riesgo quirúrgico es elevado, en pacientes de alto riesgo^{34, 35, 36}, pero solamente puede calcularse con un ordenador que tenga instalada la aplicación para su cálculo.

El EuroScore estándar o aditivo, como se ha visto en varias series^{37, 38, 39}, sobreestima la mortalidad esperada, sobre todo en pacientes de alto riesgo. La tasa de mortalidad obtenida suele ser menor entre un 0,2-0,7% para los grupos de riesgo bajo o intermedio⁴⁰. A pesar de estos datos obtenidos, podemos concluir que es una escala de

riesgo validada para cirugía valvular, y útil para pronosticar resultados quirúrgicos y predecir mortalidad. Estudios anteriores sugieren que a pesar de las importantes diferencias demográficas entre los estadounidenses y europeos, el EuroSCORE se ha encontrado muy confiable en la evaluación operatoria del riesgo en los Estados Unidos⁴¹.

1.1.5.2. Society of Thoracic Surgeons (STS) Risk Stratification System Score.

El STS Score se compone de más de 40 parámetros clínicos (divididos en tipo de procedimiento, valores demográficos, factores de riesgo, cirugías previas, estatus cardiovascular previo, medicación previa, valores hemodinámicos, y características intraoperatorias) evaluados mediante un complejo sistema de algoritmos informáticos, mientras que en el EuroSCORE se analizan 17 características clínicas. La puntuación de riesgo del STS Score es una herramienta compleja para aplicar en la cabecera del paciente, y requiere de complejos cálculos matemáticos, por lo que se utiliza como herramienta informática, pero proporciona una tasa de mortalidad individual estimada más cercana a las tasas reales de mortalidad, en especial en pacientes que van a ser sometidos a SVAo aislada⁴², algo que es más acusado en los pacientes de muy alto riesgo⁴³.

La sobreestimación del riesgo por el EuroSCORE ya ha sido descrita ampliamente en estudios anteriores^{44, 45, 46, 47}, mientras el STS Score ha sido validado como el más certero para predecir la mortalidad en pacientes remitidos para implante valvular aórtico transcatóter (Transcatheter Aortic Valve Implantation o TAVI).⁴⁸.

El motivo principal de creación del EuroSCORE fue permitir establecer una escala de riesgo para todo el espectro de patología de la cirugía cardíaca. Sin embargo, en su creación, únicamente el 17% de los pacientes fueron sometidos a SVAo, lo que

podría explicar el desajuste a la hora de sobreestimar el riesgo en este subgrupo de pacientes⁹⁴. Además de lo anterior, el EuroSCORE se basó en análisis de mortalidad del año 1995, cuyos resultados no han sido aún actualizados ni recalibrados hasta la fecha, lo que sí ha ocurrido en el STS Score. Por todo ello es común la sobreestimación del riesgo en pacientes que van a someterse a cirugía de SVAo^{75, 76, 49}.

Los algoritmos deben ser actualizados y recalibrados para mejorar la detección de los pacientes de muy alto riesgo y con ello los resultados quirúrgicos, al igual que para poder seleccionar mejor a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de una cirugía no convencional como la TAVI. En el STS Score, se ha observado que el resultado de la mortalidad en los pacientes de alto riesgo derivados para TAVI es bastante semejante al valor predicho de mortalidad, pero no puede ser utilizado únicamente dicho valor para derivación a cirugía no convencional⁵⁰ debido a los excelentes resultados quirúrgicos obtenidos incluso en este tipo de pacientes en cirugía convencional⁹¹

Por tanto, cabe destacar que en aquellos pacientes derivados para cirugía convencional de SVAo, todas las escalas o *scores* de riesgo preoperatorio, sobreestiman la mortalidad. Esta sobreestimación es mayor en el EuroSCORE y el Parsonnet que en el STS Score, y mayor entre los pacientes de muy alto riesgo quirúrgico, que son los que actualmente pueden ser derivados para cirugía no convencional o TAVI.

1.1.6. Estenosis valvular aórtica.

1.1.6.1. Prevalencia y etiología.

La EAo se ha convertido en el tipo más frecuente de valvulopatía en Europa y Norteamérica. Se presenta principalmente como EAo esclerocalcificada en adultos de edad avanzada (del 2 al 7% de la población mayor de 65 años)^{51, 52, 53, 54} es más

frecuente en varones que en mujeres y es la principal causa de cirugía de SVAo en nuestro medio.

La segunda etiología más frecuente, que domina en el grupo de edad más joven, es la congénita, mientras que la EAO reumática es muy infrecuente en la actualidad, sobre todo si no hay patología mitral asociada.

La prevalencia de anormalidades sobre la válvula aórtica detectadas mediante estudios ecocardiográficos se incrementa con la edad, ya que se ha observado que cerca del 30% de personas mayores de 65 años exhiben cambios con esclerosis valvular pero sin la presencia de estenosis⁹⁹. La distribución por edades de las distintas causas de EAO varían significativamente. Mientras que en los menores de 70 años de edad es la estenosis de causa congénita la que representa hasta el 50% de los casos de cirugía, en los pacientes mayores de 70 años, la causa degenerativa adquirida es de lejos la principal causa de indicación quirúrgica, en hasta el 48% de los casos⁵⁵.

A) Estenosis aórtica adquirida:

Como ya hemos visto, la principal causa de EAO es la degenerativa relacionada con la edad, por esclerocalcificación de la válvula aórtica. Aunque clásicamente se consideraba como el resultado final tras años de sufrir estrés mecánico en una válvula sana, actualmente se piensa que el proceso degenerativo lleva a cambios proliferativos e inflamatorios, que consisten en acumulación lipídica, sobreestimulación del eje renina-angiotensina, infiltración de macrófagos y linfocitos-T, que en última instancia provocan la calcificación de la válvula aórtica^{56, 57, 58, 59}. Esta calcificación progresiva, que se inicia en las bases y zonas de flexión de las valvas, conlleva la progresiva inmovilización de las mismas. Los hallazgos anatomopatológicos característicos son discretas

lesiones focales con acúmulo de calcio en la cara aórtica de los velos, y que pueden extenderse profundamente en el anillo aórtico. Estos depósitos pueden implicar tanto a los senos de Valsalva como a la aorta ascendente. Los factores de riesgo para el desarrollo de EAo son los mismos que para el desarrollo de aterosclerosis, lo cual incluye elevados niveles de lipoproteínas de baja densidad ricas en colesterol, de lipoproteína A, diabetes mellitus, consumo de tabaco e hipertensión arterial^{60, 61}.

La esclerosis aórtica relacionada con la edad se asocia estrechamente con un incremento del riesgo de muerte cardiovascular y de infarto de miocardio. Atendiendo a estos antecedentes, las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) han emergido como terapia potencial para reducir la calcificación aórtica. Estudios experimentales con animales han ofrecido resultados esperanzadores al observarse cierta mejoría de hasta un 50% de reducción anual en la progresión de la enfermedad ya establecida, cuantificada mediante Eco-Doppler o calcio-scores determinados por tomografía computarizada (TC) en algunos animales tratados con estatinas^{62, 63, 64}. Sin embargo, el ensayo clínico aleatorizado más grande realizado hasta la fecha, el SALTIRE Trial (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression), no pudo demostrar una disminución en la progresión de la enfermedad en aquellos pacientes tratados con altas dosis de estatinas (atorvastatina)⁶⁵. Incluso existe controversia acerca de si el uso de estatinas podría estimular las calcificaciones⁶⁶, por lo que se han puesto en marcha más ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que nos ayudarán a un mejor entendimiento de las terapias potenciales para esta patología, además de los ya publicados durante la última década^{67, 68}.

La evidencia inmunohistoquímica de *Clamydia Pneumoniae* se ha encontrado en lesiones prematuras de algunos pacientes con EAo degenerativa relacionada con la edad⁶⁹

Otras etiologías de EAo adquirida puede ser la observada en la insuficiencia renal crónica en estadios avanzados⁷⁰ la Enfermedad de Paget¹¹⁹, y la ocronosis por alcaptonuria, con la típica decoloración gris valvular⁷¹. La afectación por artritis reumatoide de la válvula es una causa rara, con engrosamiento nodular de las valvas.

B) Estenosis aórtica congénita.

La forma de estenosis aórtica congénita más frecuente en la actualidad la representa la válvula aórtica bicúspide calcificada, si bien también existen las válvulas unicúspides y tetracúspides. Las válvulas aórticas bicúspides se encuentran en aproximadamente el 1 al 2% de la población general. La calcificación gradual de la válvula se produce de manera precoz, generalmente hacia la cuarta o quinta décadas de la vida, antes en hombres que en mujeres y más precozmente si la válvula es unicúspide que si es bicúspide⁷².

La arquitectura anormal de las válvulas uni o bicúspides inducen la formación de flujo turbulento, que lesiona las valvas y provoca fibrosis, aumento de rigidez, calcificación de los velos y disminución del orificio aórtico.

Las válvulas bicúspides se asocian frecuentemente a dilatación de la arteria aorta en su porción ascendente, relacionada con degeneración acelerada de la capa media, que en algunos casos progresa hasta formar aneurismas⁷³. Estudios recientes sugieren que un fallo a nivel del ADN transcripcional, posiblemente del gen que codifica la enzima óxido-nítrico sintetasa puede ser el causante de

esta anormalidad⁷⁴. Se cree que las microfibras colágenas y elásticas que existen dentro de la pared aórtica y los velos valvulares son defectuosas en estos pacientes lo que acelera estos cambios degenerativos en la matriz valvular.

C) Estenosis aórtica reumática.

Esta forma de EAo es la menos frecuente en la actualidad en la población adulta. Es raramente la causante de enfermedad si sólo implica a la válvula aórtica, ya que usualmente existe patología mitral asociada, del tipo estenosis⁷⁵.

Los estadios iniciales de la enfermedad aórtica reumática se caracterizan por edema, infiltración linfocítica y revascularización de las valvas, mientras que los finales se caracterizan por engrosamiento, fusión comisural y fibrosis de los bordes y comisuras entre las 3 valvas, a veces de forma asimétrica, por lo que es frecuente que se produzca una doble lesión valvular, tanto con estenosis como con insuficiencia.

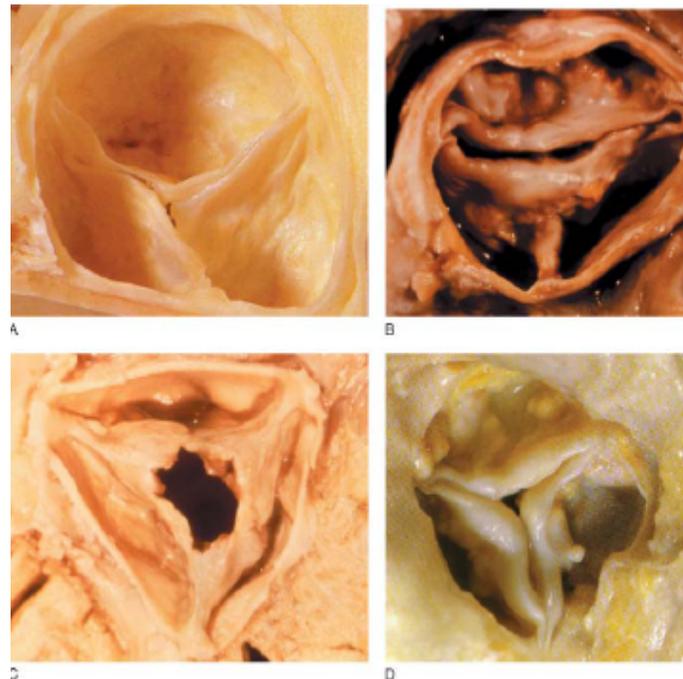


Figura 9: Imagen de los diferentes tipos de estenosis aórtica. A: normal; B: bicusípide; C: reumática; D: degenerativa.

1.1.6.2. Fisiopatología de la enfermedad.

A) Respuesta miocárdica.

La estenosis aórtica es una enfermedad crónica que causa una obstrucción gradual del TSVI. El gasto cardíaco (GC) del VI se mantiene entonces gracias a una serie de mecanismos compensadores como es el desarrollo de HVI, que resulta en aumento del gradiente transvalvular a través de la válvula estenótica, manteniendo estable el GC durante muchos años, sin dilatación ventricular o desarrollo de síntomas. La obstrucción crítica al flujo de salida del VI suele estar caracterizada por un gradiente de presión sistólica máxima que supera los 50 mmHg en presencia de un GC normal o bien un orificio aórtico eficaz (AEO) calculado mediante la fórmula de Gorlin inferior a $0,8 \text{ cm}^2$ en un adulto de tamaño medio (o indexado inferior a $0,5 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ de superficie

corporal), aproximadamente menos de un cuarto del área normal de un sujeto sano, que suele tener orificios de 3-4 cm². Un AEO de entre 1-1,5 cm² se considera estenosis moderada, y >1,5 a 2 cm² se considera estenosis leve. La hipertrofia miocárdica se caracteriza por sobreexpresión de los genes que codifican el colágeno tipo I y II, al igual que el de la fibronectina, debido a sobreexpresión del eje Renina-Angiotensina¹²³. Tras la corrección quirúrgica de la estenosis aórtica se producen descensos paralelos en los niveles de dichas hormonas⁷⁶. En los estadios finales de la enfermedad, el VI se descompensa y dilata, resultando en una miocardiopatía dilatada, descendiendo el GC e incrementándose las presiones pulmonares llegando a provocar hipertensión pulmonar. Para aquellos pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), el 50% presentarán una supervivencia inferior a un año⁷⁷.

Aunque la HVI es un mecanismo de adaptación clave para la sobrecarga de presión que significa una EAo, presenta una consecuencia fisiopatológica adversa: aumenta la rigidez diastólica, por aumento de las presiones al final de diástole (telediastólicas) en el VI^{78, 79}. Por tanto es necesaria una presión intracavitaria mayor para el llenado ventricular, y puede ser responsable de la aparición de edema agudo de pulmón en estos pacientes. Sobre todo es muy importante en estos casos el papel de la contracción auricular, o lo que es lo mismo, mantener el ritmo sinusal en estos pacientes. Esta función de bomba auxiliar de la aurícula izquierda evita que aumenten las presiones capilares y venosas pulmonares, a niveles que puedan llegar a producir congestión pulmonar, mientras que al mismo tiempo mantiene la presión telediastólica del VI en niveles adecuados para lograr una contracción ventricular efectiva. Por todo ello, la aparición de arritmias auriculares en estos pacientes puede empeorar rápidamente su estado clínico y son muy mal toleradas. Esta disfunción diastólica puede revertirse al mismo tiempo que regresa la HVI una vez corregida la EAo.

B) Circulación coronaria e isquemia.

En pacientes con EAo, el flujo sanguíneo coronario en reposo es elevado en términos absolutos, pero es normal cuando se realizan las correcciones por la masa miocárdica. Diversos estudios indican que aún en ausencia de enfermedad coronaria puede producirse una oxigenación coronaria inadecuada con isquemia subsiguiente⁸⁰. La HVI que conlleva aumento de la masa miocárdica, el aumento de la presión sistólica y telediastólica, y el tiempo de prolongación de la eyección sanguínea aumentan el consumo de oxígeno miocárdico. Asimismo, se dificulta el flujo sanguíneo coronario debido a la presión anormalmente elevada provocada por la HVI, que puede superar la presión de perfusión coronaria, y por el acortamiento del tiempo de la diástole (que es cuando se perfunde el miocardio) sobre todo en situación de taquicardia auricular⁸¹, provocando un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en el miocardio. Esta situación puede provocar el desarrollo de isquemia subendocárdica, en especial durante la taquicardia como vimos anteriormente⁸².

C) Síncope.

El síncope es un síntoma que se produce habitualmente por reducción de la perfusión cerebral durante el ejercicio, al disminuir la presión arterial debido a vasodilatación periférica (por aumento de las demandas de oxígeno) y a la imposibilidad de elevar el gasto cardíaco. También puede deberse a la disfunción de barorreceptores y al efecto vasodepresor de una presión sistólica elevada durante el ejercicio.

1.1.6.3. Métodos diagnósticos de la enfermedad valvular aórtica.

El diagnóstico y la evaluación de la severidad de la valvulopatía aórtica debe basarse en el análisis combinado de los hallazgos clínicos y los resultados de los diferentes tipos de pruebas complementarias.

1.1.6.3.1 Evaluación clínica:

El objetivo de analizar la historia clínica de cada caso es evaluar los síntomas presentes y pasados, y buscar comorbilidades asociadas. El paciente es interrogado sobre su estilo de vida para detectar cambios progresivos en su actividad diaria y así poder limitar la subjetividad en el análisis de los síntomas, sobre todo en pacientes ancianos⁸³. Interrogar al paciente también es importante para comprobar la calidad del seguimiento y la eficacia de la profilaxis de la endocarditis y, cuando corresponda, de la fiebre reumática. En pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante crónico es necesario evaluar la estabilidad de la anticoagulación y comprobar la presencia de tromboembolismo o hemorragia.

La exploración clínica desempeña un papel muy importante en la detección de valvulopatías en pacientes asintomáticos. Es la primera etapa en su diagnóstico y en la evaluación de su severidad. En pacientes con prótesis valvular es necesario vigilar la aparición de cualquier cambio en el soplo o de los ruidos protésicos. Se suele realizar un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax junto con la exploración clínica. Además del aumento del tamaño cardíaco, para interpretar la disnea o los signos clínicos de ICC, puede ser útil el análisis de la vascularización pulmonar al realizar la radiografía de tórax⁸⁴.

A) Síntomas.

Los síntomas cardinales de la enfermedad valvular aórtica del tipo estenosis son angina, síncope y disnea como expresión de fallo cardíaco al final de la enfermedad.

Los pacientes con EAo congénita o reumática presentan los síntomas durante la cuarta a la sexta décadas de la vida, algo antes que aquellos con EAo degenerativa, que los presentan durante la séptima u octava décadas generalmente. La angina suele presentarse en 2/3 de los pacientes con EAo severa, aparece con el ejercicio y cede con el reposo. El síncope se produce por disminución de la perfusión cerebral durante el ejercicio, y si se presenta en reposo puede deberse a taquiarritmias auriculares (lo que provoca brusca disminución del GC), o por bloqueos en la conducción aurículoventricular con bradicardia debido a la extensión de la calcificación valvular a través del tejido de conducción (Haz de His). En algunos casos existe una asociación con angiodisplasia colónica y hemorragias digestivas masivas, más conocido como Síndrome de Heyde. La turbulencia del flujo sanguíneo causado por la valvulopatía induce un aumento en la expresión de la proteasa específica para el factor Von Willebrand, reduciendo los multímeros de este último y predisponiendo a estos pacientes al sangrado por puntos susceptibles, como pueden ser las lesiones de angiodisplasia. El grado de estenosis aórtica está directamente relacionado con la gravedad de la coagulopatía y con la frecuencia del sangrado intestinal; el recambio valvular se acompaña de una evidente mejoría^{85, 86}.

El desarrollo de disnea con el ejercicio u ortopnea se produce generalmente en estadios finales de la enfermedad, así como la hipertensión pulmonar. Los pacientes con EAo congénita tienen más probabilidad de sufrir endocarditis infecciosa que aquellos pacientes mayores con enfermedad degenerativa y válvula severamente calcificada.

Como norma general, el intervalo desde el inicio de los síntomas al momento de la muerte es de aproximadamente 2 años si el paciente presenta disnea con fallo cardíaco e ICC, 3 años si presenta síncope y 5 años si presenta angina⁸⁷ (**Figura 10**).

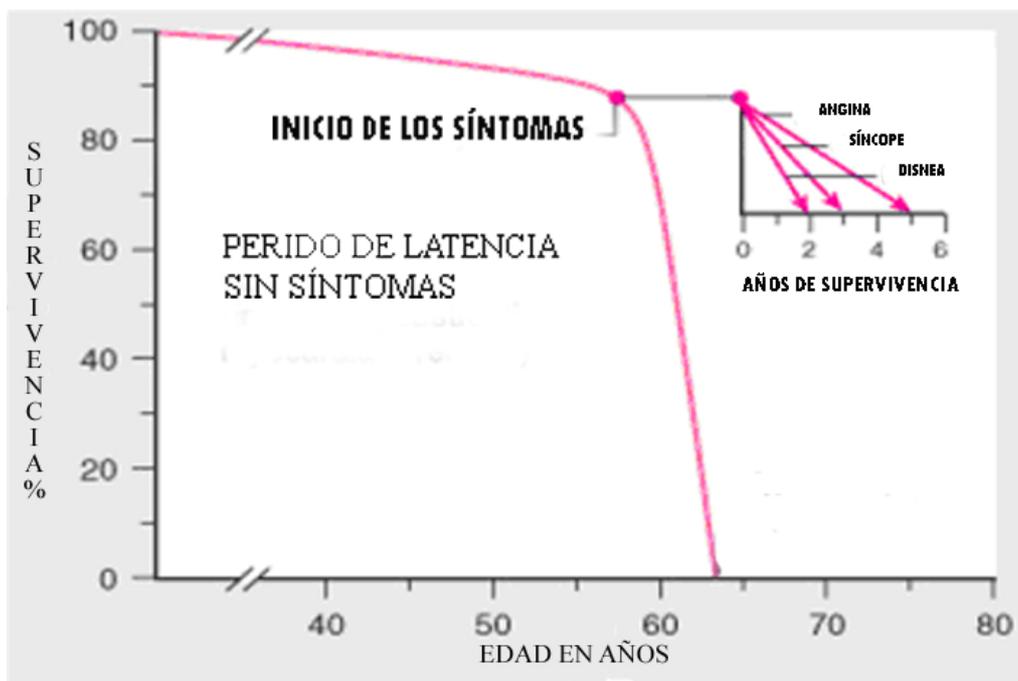


Figura 10: Historia natural de la estenosis aórtica sin tratamiento quirúrgico¹³³

Los pacientes asintomáticos presentan un excelente pronóstico. Aunque es una enfermedad que en potencia es mortal, la muerte, incluso siendo súbita, se suele producir en pacientes sintomáticos. En varios estudios se ha detectado que en los pacientes asintomáticos es poco frecuente, con porcentajes alrededor del 2%, sin duda una cifra menor o igual a la mortalidad quirúrgica⁸⁸.

B) Signos.

Entre los signos característicos de la EAo se encuentra un soplo sistólico eyectivo irradiado a cuello, que frecuentemente se acompaña de *thrill* o frémito. En algunos pacientes puede hallarse un soplo sistólico regurgitante concomitante, secundario a insuficiencia mitral funcional por las elevadas presiones en el VI o a rotura de cuerdas tendíneas de la válvula mitral, sin evidencia de enfermedad reumática o mixomatosa de la misma. Se cree que es debido a la calcificación del anillo mitral y de la continuidad mitroaórtica⁸⁹. Otros signos característicos incluyen la abolición o el retardo del segundo tono cardíaco (S2), debido a la prolongación del tiempo de eyección sistólico. El clásico pulso *parvus et tardus* (pequeño y tardío) es un signo tardío de EAo descompensada y severa, con gran obstrucción, lo que evita el correcto reconocimiento del pulso arterial a nivel periférico, cuando falla el volumen sistólico eyectivo. Una presión sistólica superior a 200 mmHg es poco común en pacientes con EAo crítica. El pulso venoso yugular suele mostrar ondas *a* prominentes, reflejando una reducción en la distensibilidad del VD como consecuencia de la hipertrofia del tabique interventricular⁹⁰. Es evidente la HVI y dilatación ventricular en fases avanzadas mediante la apreciación del frémito o cabeceo a nivel apical. Este frémito sistólico se percibe mejor cuando el paciente se inclina hacia adelante durante la espiración completa, al igual que se transmite con frecuencia a lo largo de las arterias carótidas. En raras ocasiones, la insuficiencia del VD con congestión venosa sistémica, hepatomegalia y edemas periféricos precede a la insuficiencia del VI. Probablemente esto es debido al efecto *Bernheim*, por abombamiento del tabique interventricular hipertrófico, con deterioro del llenado ventricular derecho. En estos casos la presión venosa yugular es elevada y la onda *a* (contracción auricular) del pulso venoso, prominente.

1.1.6.3.2. Radiología convencional.

En la valvulopatía aórtica tanto del tipo estenosis como insuficiencia, es imperativo realizar siempre una radiografía de tórax como prueba complementaria junto al ECG, para una valoración inicial del paciente. La exploración rutinaria suele ser una imagen posteroanterior y lateral del tórax, que en términos generales puede ser normal, incluso en pacientes con EAo crítica. El corazón suele presentar un tamaño normal o ligeramente aumentado, con un redondeamiento del borde y del ápex del VI, expresión de la hipertrofia muscular del VI, a menos que exista insuficiencia o fallo ventricular izquierdo, donde podría apreciarse intensa cardiomegalia. Es frecuente la dilatación postestenótica de la aorta ascendente y el observar la calcificación valvular en casi todos los casos de estenosis aórtica. Cuando existe una dilatación importante de la aurícula izquierda (AI) debe sospecharse patología mitral asociada, sobre todo de origen reumático. Si existe un velamiento de los campos pulmonares en alas de mariposa con intensa disnea, el paciente se encuentra en edema agudo de pulmón (EAP), por lo que requiere tratamiento urgente y estabilización precoz.

La calcificación valvular se puede apreciar en casi todos los pacientes⁹¹.

1.1.6.3.3 Electrocardiografía.

En la estenosis aórtica, el principal cambio electrocardiográfico es la HVI, que se observa en aproximadamente un 85% de los pacientes con EAo severa, si bien la ausencia de la misma no excluye la enfermedad. No existe relación entre los voltajes en derivaciones precordiales y la severidad de la obstrucción en los adultos, pero dicha relación es bastante buena en los niños con EAo congénita. La inversión de la onda T y la depresión del segmento ST con complejos QRS positivos son bastante comunes, por sobrecarga del VI (sobre todo descensos del ST superiores a 0,2 mV). Existe

agrandamiento de la AI en el 80% de los pacientes, con negativización tardía de la onda P en derivación V1. La fibrilación auricular crónica (FAC) es un signo tardío y poco común en la estenosis aórtica pura, y su presencia debe hacer sospechar la existencia de patología valvular mitral concomitante. La extensión de las infiltraciones cálcicas desde la válvula aórtica hasta dentro del sistema de conducción puede producir varios tipos y grados de bloqueo auriculoventricular (BAV) e intraventricular en el 5% de los pacientes⁹².

1.1.6.3.4. Ecocardiografía.

La ecocardiografía se ha convertido en la herramienta diagnóstica clave. Sirve para confirmar la presencia de estenosis aórtica, evaluar el grado de calcificación valvular, la función ventricular izquierda y el grosor de la pared, detectar la presencia de otras valvulopatías asociadas y proporcionar información pronóstica. La ecocardiografía Doppler es la técnica preferida para la evaluación de la severidad⁹³. Los gradientes de presión transvalvular son dependientes de flujo y las mediciones del área valvular representan, desde un punto de vista teórico, la forma ideal de cuantificar la estenosis aórtica. Sin embargo, conviene remarcar que las mediciones del área valvular presentan también imprecisiones potenciales y son menos robustas que las estimaciones de gradiente de la práctica clínica. Por lo tanto, la determinación del área valvular con puntos de corte absolutos no debe bastar por sí sola para la toma de decisiones clínicas y debe realizarse en combinación con el flujo, el gradiente de presión y la función ventricular, así como el estado funcional. La estenosis aórtica con un área valvular $< 1,0 \text{ cm}^2$ se considera severa; sin embargo, la indexación de acuerdo con el área de superficie corporal, con un valor de corte de $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de área de superficie corporal es de

ayuda, en especial en pacientes con áreas de superficie corporal excepcionalmente bajas o altas.

La estenosis aórtica severa es poco probable cuando el GC es normal y hay un gradiente de presión medio menor de 40 mmHg. En presencia de bajo flujo, normalmente debido a una función ventricular izquierda deprimida, se pueden encontrar gradientes de presión bajos en pacientes con estenosis aórtica severa. En cuanto el gradiente medio de presión es menor de 40 mmHg, incluso un área valvular pequeña no sirve para confirmar de manera definitiva la presencia de estenosis aórtica severa, ya que las válvulas afectadas de forma leve a moderada pueden no abrirse por completo, lo que da lugar a un «área valvular funcionalmente pequeña» (estenosis aórtica pseudosevera)⁹⁴.

La ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina puede servir de ayuda para distinguir una estenosis aórtica verdaderamente severa de los casos raros de estenosis aórtica pseudosevera. La EAO verdaderamente severa presenta sólo pequeños cambios en el área valvular (aumento de $< 0,2 \text{ cm}^2$) al aumentar la tasa de flujo, pero incrementos significativos en los gradientes, mientras que la estenosis aórtica pseudosevera muestra aumentos marcados en el área valvular pero sólo cambios pequeños en los gradientes⁹⁵. Además, esta prueba puede detectar la presencia de una reserva contráctil (aumento $> 20\%$ del volumen de eyección durante la prueba de dobutamina en dosis bajas), que tiene buenas implicaciones pronósticas. Se ha propuesto la ecocardiografía de esfuerzo para la estratificación del riesgo en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática⁹⁶, aunque se necesitan más datos para determinar su papel.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) se necesita de manera muy excepcional; no obstante, puede proporcionar imágenes que son suficientemente buenas

para realizar una planimetría valvular, lo que puede ser útil cuando la visualización transtorácica es escasa y las valvas están sólo moderadamente calcificadas. La ETE puede aportar información adicional sobre otras anomalías de la válvula mitral.

Por tanto, podemos determinar que la ecocardiografía transtorácica (ETT) se ha convertido en la técnica de elección más importante para evaluar, hacer el seguimiento y sentar la indicación quirúrgica en los pacientes con EAo severa.

La evaluación de la severidad de la valvulopatía estenótica debe combinar la determinación del área valvular y los índices dependientes de flujo, como el gradiente medio y/o la velocidad máxima de flujo⁹⁷. Estos tres últimos, añaden información y tienen valor pronóstico⁹⁸. En la evaluación de la insuficiencia valvular se deben combinar diferentes índices obtenidos con ecocardiografía Doppler cuantitativa, como el área del orificio regurgitante efectivo, que es menos dependiente de las condiciones de flujo que el tamaño del chorro en Doppler color⁹⁹. No obstante, todas las evaluaciones cuantitativas, como la ecuación de continuidad o la convergencia de flujo, tienen limitaciones. En concreto, combinan diversas mediciones y son muy sensibles a errores de medida; por lo tanto, su utilización requiere experiencia¹⁰⁰. Así pues, cuando se evalúa la severidad de una valvulopatía es necesario comprobar que hay consistencia entre los distintos parámetros ecocardiográficos y con la anatomía y los mecanismos de la enfermedad. También es necesario comprobar la consistencia con la evaluación clínica.

La ecocardiografía debe incluir una evaluación exhaustiva de todas las válvulas, en la búsqueda de cualquier enfermedad valvular asociada o de la aorta ascendente. Los índices de dilatación, función ventricular izquierda sistólica y diastólica son factores pronósticos importantes en la insuficiencia aórtica y mitral, y pueden tener una gran repercusión a la hora de tomar una decisión clínica.

También es importante calcular las dimensiones del ventrículo izquierdo en relación con el área de superficie corporal para tener en cuenta el tamaño corporal del paciente. Sin embargo, no está clara la validez de estos valores indexados cuando se trata de tamaños corporales extremos.

A) Principios de ultrasonografía cardíaca:

La premisa que sustenta la ultrasonografía (o ecografía) cardíaca es que la velocidad del sonido a través de los tejidos es igual a la observada en el agua (1450 m/s). Los aparatos de ecocardiografía emiten una serie de señales ultrasónicas a una frecuencia determinada. El número de señales o pulsos por segundo es la “frecuencia de repetición de pulso”, con un rango de frecuencias que oscila entre 1 megaHerzio (MHz) a 10 MHz, siendo el rango más utilizado el que se encuentra entre 2 a 5 MHz para adultos¹⁰¹. Luego, la energía ultrasónica es reflejada en el corazón y otras estructuras, retornando al transductor. Gracias a la determinación del tiempo requerido para cubrir ese trayecto de ida y vuelta, puede calcularse la distancia desde el transductor al objeto de reflexión. La intensidad de la señal ultrasónica al regresar es directamente proporcional a la intensidad de reflexión del objeto. La resolución es dependiente de la frecuencia del haz de ultrasonido.

La ecocardiografía modo M fue la técnica pionera de la ultrasonografía aplicada clínicamente. Estaba basada sobre el examen realizado con un simple haz de ultrasonido, y sólo suministra información relacionada con la distancia de cada objeto o interfase al transductor. (*Figura 11*, izquierda).

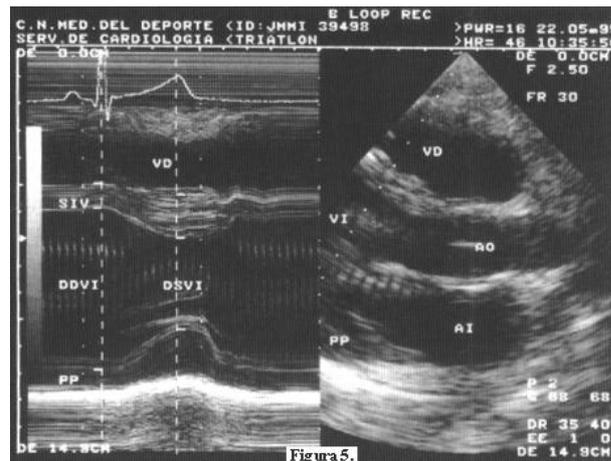


Figura 11: Ecocardiograma: Izquierda: modo M; Derecha: modo 2D.

Por un tiempo, la ecocardiografía modo M fue el principal soporte, pero actualmente es una herramienta complementaria al estudio ecocardiográfico completo.

El ecocardiograma bidimensional o 2D se origina cuando un dispositivo en forma de abanico, con múltiples líneas de exploración, es emitido generalmente por un transductor sobre un sector de 90°, y luego analizado (**Figura 11** derecha).

La ultrasonografía con Doppler está sustentada sobre un cambio en la frecuencia del haz ultrasónico, debido a la interacción con un blanco en movimiento. Estos cambios del Doppler pueden ser mostrados como un perfil de velocidad o una imagen de flujo a color (rojo-azul). El examen ecocardiográfico clínico actual consiste en la evaluación simultánea e integrada bidimensional 2D y del Doppler, complementada por otras modalidades de imágenes específicas y orientadas según la meta.

B) Principios del Efecto Doppler y sus ecuaciones.

La ecocardiografía Doppler mide las velocidades del flujo sanguíneo en el corazón y grandes vasos, y se basa en el efecto Doppler, que fue descrito por el físico austríaco Christian Doppler¹⁰² en 1842. Dicho efecto establece que la frecuencia del

sonido aumenta a medida que la fuente del sonido se acerca al observador, y disminuye si se aleja de él. En el sistema circulatorio, el objetivo en movimiento son los hematíes.

La ecocardiografía es la técnica de elección actual para el diagnóstico de las valvulopatías, estableciendo la severidad de los gradientes estenóticos o de los chorros de regurgitación con gran fiabilidad, desplazando a las agresivas determinaciones hemodinámicas efectuadas mediante cateterismo cardíaco, tanto por su fiabilidad y reproducibilidad como por su inocuidad.

Mediante el registro Doppler de la velocidad del flujo intracardíaco se obtienen datos cuantitativos de flujo sanguíneo y presiones intracardíacas.

Para calcular el flujo es preciso conocer la velocidad promedio y el área transversal del orificio o tramo del sistema cardiovascular. La velocidad se calcula mediante la integral bajo la curva de velocidad medida determinada con técnica Doppler. El área transversal se determina mediante ecocardiografía bidimensional.

Sin embargo el avance más importante de la ecocardiografía Doppler en el diagnóstico y seguimiento de las valvulopatías ha sido la posibilidad de calcular el gradiente o diferencia de presión a través de una porción estrecha del aparato cardiovascular, mediante la modificación de la ecuación de *Bernouilli*¹⁰³. La ecuación de *Bernouilli* es bastante compleja, considerando datos tales como la aceleración de convección, la aceleración de flujo y fricción viscosa, pero que puede limitarse a la aceleración de convección, debido a que las últimas dos variables deben carecer de importancia clínica. En definitiva, en esta ecuación se relacionan las diferencias de presión a través de una zona más estrecha de un conducto con la diferencia de velocidad.

Así, cuando la sangre fluye a través de un orificio estrecho, la velocidad aumenta de modo que podemos determinar la caída de presión sanguínea a ambos lados de la

estenosis y según este aumento determinar la severidad de la estenosis. A medida que aumenta el gradiente de presiones se eleva la velocidad en el sistema Doppler. Empleando la ecuación de Bernouilli podemos determinar el gradiente de presión atendiendo a la velocidad de la sangre medida por Doppler:

$$P_1 - P_2 = \frac{1}{2} \rho (V_2^2 - V_1^2) + \rho \int^2 dV/dT \times dS + R(V)$$

Si despreciamos la aceleración del flujo y la fricción por viscosidad [$\rho \int^2 dV/dT \times dS + R(V)$], esta ecuación puede reducirse a:

$$P_1 - P_2 = \frac{1}{2} \rho (V_2^2 - V_1^2)$$

Si consideramos que V_1 (velocidad de la sangre antes de la estenosis) es mucho menor que V_2 (velocidad postestenosis) y que ρ (densidad de masa sanguínea) es de $1.06 \times 10^3 \text{ Kg/m}^3$, la ecuación puede simplificarse hasta:

$$P_1 - P_2 = 4V_2^2$$

La misma técnica se emplea para calcular el gradiente tanto en válvulas estenóticas como insuficientes. Esto también permite estimar la presión sistólica en ventrículo derecho, que debe ser semejante a la presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP), si no existe estenosis pulmonar, y siempre que consideremos o midamos la presión en la aurícula derecha¹⁰⁴.

El patrón de la curva de las velocidades del flujo con sistema Doppler también proporciona información hemodinámica.

C) Valoración ecocardiográfica de la EAo.

En valvulopatía aórtica la aplicación del sistema Doppler ha revolucionado las aplicaciones de la ecocardiografía en el manejo de la EAo, permitiendo establecer una cuantificación de la severidad de la estenosis, mejorando de forma plausible el seguimiento evolutivo de estos enfermos. El estudio Doppler permite obtener el registro de los gradientes de presión medio y máximo.

En el pasado la determinación de presiones mediante cateterismo cardiaco era fundamental para la cuantificación de la severidad de la estenosis. Existe una relación excelente entre el *gradiente instantáneo* a través de la válvula estenótica medida mediante cateterismo izquierdo y mediante sistema Doppler.

En el laboratorio de cateterismo cardiaco se acostumbra a medir la diferencia entre la presión máxima del ventrículo y la presión aórtica máxima (*gradiente “máximo a máximo” o “pico a pico”*). Este tipo de medición se emplea por ser la más fácil, y en realidad este gradiente no existe en ningún momento, ya que la presión máxima aórtica se alcanza en el ciclo cardíaco con un ligero retraso con respecto de la presión ventricular máxima. Por el contrario el *gradiente máximo* de presión medido por ecocardiografía Doppler sí es una determinación real, y que invariablemente es superior al gradiente hemodinámico “máximo a máximo”. Cuando se mide el *gradiente medio* mediante técnica Doppler y el gradiente medio mediante cateterismo se encuentran determinaciones bastante más semejantes¹⁰⁵.

Por tanto, el sistema Doppler proporciona un excelente cálculo del gradiente a través de la válvula aórtica, pero:

- Es muy importante que se registre la velocidad máxima y que el haz de ultrasonidos sea paralelo al chorro aórtico estenótico.

- El gradiente depende del flujo que atraviesa la válvula. Cuando se reduce el gasto cardíaco se obtiene un gradiente pequeño aún en un paciente con estenosis aórtica severa. Por ello en situaciones en que sospechemos un deterioro del gasto cardíaco será precisa su cuantificación mediante un catéter de Swan-Ganz y técnicas de termodilución, o bien con técnica Doppler determinando el gasto a través de un orificio sin valvulopatía¹⁰⁶. En caso de encontrar una disminución del gasto cardíaco se puede recurrir a la realización de una ecocardiografía de estrés con dobutamina para lograr un gasto cardíaco estándar, siempre que la situación clínica del paciente no lo contraindique¹⁰⁷. Por otro lado, en caso de no resultar útil la determinación del gradiente transvalvular o si existen dudas acerca de su fiabilidad por deterioro del gasto cardíaco, se puede recurrir a la determinación del área valvular mediante la ecuación de continuidad.

- Debe considerarse el fenómeno de *recuperación de presiones* en casos de anillo aórtico pequeño.

Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología¹⁰⁸, que a su vez se hace eco de las recomendaciones de la American Heart Association¹⁰⁹, para la evaluación y seguimiento de la estenosis aórtica el valor más orientativo es la velocidad máxima que sería muestra del gradiente máximo transvalvular. Según la ecuación de Bernouilli simplificada:

$$\text{Gradiente máximo} = 4 \times (\text{Velocidad máxima})^2$$

Si nos encontramos con valores de velocidad máxima menores de 2 m/s que corresponden a un gradiente máximo menor de 16 mmHg se debe abandonar la idea de que la estenosis tenga significación. En caso de presentar valores mayores de 4 m/s (asociados a gradientes máximos de 64 mmHg) se debe considerar que la estenosis valvular es significativa y que puede precisar corrección quirúrgica. Para valores intermedios, entre 2 y 4 m/s se recomienda optar por otras determinaciones para corroborar la severidad de la estenosis, fundamentalmente el gradiente medio y/o el orificio valvular efectivo (AEO). La severidad de la estenosis se establece según la siguiente baremación (**Tabla III**)

Tabla III : Relación severidad de la estenosis- velocidad del flujo-gradiente medio - área valvular aórtica.

Grado de Severidad de la Estenosis Aórtica	Velocidad del flujo (m/seg)	Gradiente medio (mmHg)	Área valvular aórtica (cm²)
Normal	1-2	<10	3-4
Estenosis ligera	<3	<25	>1,5
Estenosis moderada	3-4	25-40	1,5 – 1
Estenosis severa	>4	>40	< 1

Estas cifras absolutas deben relacionarse con el tamaño o superficie corporal para obtener una valoración real de la severidad de la estenosis de tal modo que en pacientes pequeños un área ligeramente inferior a 1 cm², puede no originar estenosis severa.

Con la evolución de una estenosis aórtica severa aparecen signos de disfunción ventricular e hipertrofia de la pared ventricular que son importantes para establecer el momento de la indicación quirúrgica.

D) Peculiaridades del estudio ecocardiográfico de las prótesis valvulares.

Para el seguimiento de los pacientes intervenidos de cirugía valvular, la ecocardiografía también se considera técnica de elección, siempre que las manifestaciones clínicas recomienden una revisión del funcionamiento cardíaco. La ecocardiografía demostraría aumento de los gradientes transvalvulares en caso de estenosis valvular por trombosis valvular o sobrecrecimiento de tejido de granulación. Igualmente la ecocardiografía demostraría el chorro de insuficiencia asociado a la disfunción estructural de la prótesis o a la dehiscencia de la sutura de la prótesis al anillo, que se acompañaría igualmente de aumento de los gradientes transvalvulares por aumento de la precarga, detectado todo ello mediante Doppler¹¹⁰.

La ecocardiografía transtorácica tiene limitaciones en los pacientes portadores de prótesis mecánicas. La hiperecogenicidad del material protésico genera un área de sombra sónica posterior que dificulta la detección de posibles chorros de regurgitación periprotésicos, ocultando eventuales insuficiencias. El anillo o *stent* de las prótesis biológicas soportadas también genera un área de sombra anecoica que, aunque de menor tamaño, puede ocultar regurgitaciones periprotésicas. En estos casos cualquier mínima sospecha de disfunción protésica obliga a un estudio por ETE.

Por el contrario las prótesis biológicas sin soporte carecen de material hiperecogénico que genere sombra sónica por lo que el estudio transtorácico es suficiente en casi todos los casos para realizar un adecuado seguimiento. La única gran

limitación al estudio transtorácico es la ausencia de una adecuada ventana, lo cual se puede reducir si se dispone de un examinador experimentado en éste tipo de pacientes.

Las válvulas biológicas soportadas o no tienen las características de una válvula aórtica normal, pudiendo observarse las 3 valvas por separado. Con la fibrosis o la degeneración, o bien por una endocarditis, las valvas pueden hacerse más gruesas y brillantes de lo normal¹¹¹.

Las nuevas prótesis *stentless* o no soportadas y los homoinjertos o aloinjertos pueden ser difíciles de distinguir de una válvula aórtica nativa. Dependiendo de la técnica de implante, puede haber muy pocas pistas o señales de la presencia de una prótesis no soportada, aparte de ecodensidades sutiles en la línea de unión con el anillo aórtico, o visión de una pared aórtica de doble densidad a nivel de la raíz^{112, 113}.

La evaluación completa de las prótesis valvulares requiere una evaluación Doppler detallada. La imagen del flujo a color se usa para determinar la presencia y la severidad de estenosis que provoque el soporte (o anillo de costura), que como comentamos previamente provoca sombra anecoica. Existe con frecuencia una cantidad mínima de regurgitación fisiológica o *de lavado*, sobre todo en las prótesis mecánicas. No es infrecuente ver grados mínimos de regurgitación en bioprótesis con o sin soporte. La regurgitación valvular por degeneración puede ser muy excéntrica, y debe tenerse cuidado en la aplicación de la reglas para determinar la severidad de la regurgitación, lo que es especialmente importante en la insuficiencia perivalvular.

El Doppler espectral se utiliza para determinar gradientes de presión a través de prótesis valvulares. Las bioprótesis sin soporte se comportan de una forma casi idéntica a las válvulas aórticas nativas, y presentan generalmente un pico de gradiente de entre 5 a 15 mmHg^{38,39,114}. Debido a la estrechez del tracto de salida del flujo por un soporte o anillo, una prótesis soportada tiene generalmente un gradiente transvalvular mayor¹¹⁵.

La magnitud de este gradiente es dependiente tanto del flujo como del tamaño de la válvula. A menores tamaños, mayores gradientes. Debido al amplio rango de gradientes anticipados, es crucial establecer un gradiente basal para las prótesis valvulares en el momento que se sabe que funcionan correctamente. Esto evita el problema de una detección posterior de un gradiente pico que puede ser de hasta 50 mmHg, que suele ocasionarse con la combinación de un estado de alto flujo y un orificio estrecho debido al soporte de la válvula, y que no necesariamente representa un deterioro valvular, con las implicaciones que ello conlleva¹¹⁶. La evaluación Doppler para el gradiente en las prótesis mecánicas es bastante más complejo debido a diferentes factores, incluyendo los gradientes localizados y la recuperación de la presión, por aceleraciones de flujo en orificios no circulares con elevadas velocidades pico en pequeños espacios.

La disfunción de las prótesis valvulares puede deberse a una dehiscencia valvular, en cuyo caso podrá apreciarse una fuga perivalvular, a una endocarditis por infección precoz o tardía del material protésico, con mayor o menor destrucción del tejido valvular y circundante, con vegetaciones y abscesos en algunos casos, y por trombosis o formación de tejido de granulación también conocido como *pannus*, que pueden interferir en el normal movimiento de una válvula mecánica. En caso de sospecha de disfunción de una prótesis, el ETE es especialmente importante para conseguir una completa evaluación.

E) Otras técnicas ecocardiográficas.

e1) Ecocardiografía Transesofágica).

Debe considerarse la ETE cuando el examen transtorácico es de calidad subóptima o cuando se sospeche la presencia de trombosis, disfunción protésica

o endocarditis¹. Debe realizarse de forma intraoperatoria para controlar los resultados de la reparación valvular aórtica y/o mitral o de procedimientos complejos como en la cirugía asociada de aorta ascendente y arco. La principal razón del éxito clínico de la ETE es que proporciona con extrema claridad y resolución imágenes fácilmente comprensibles. Actualmente entre el 5-10% de los pacientes sometidos a ETT precisarán una ETE.

e2) Ecocardiografía de contraste.

El ultrasonido refleja todas las estructuras designadas, pero aumenta las estructuras seleccionadas con diferentes propiedades acústicas¹¹⁷. Así, una interfaz de fluido tisular es un reflector más potente del ultrasonido que el interior de una estructura sólida. Un reflector de sonido aún más potente es una integración de gas/fluido como la que puede crearse con microburbujas. La ecocardiografía de contraste en un campo complejo, actualmente en evolución. El contraste más simple es una solución salina agitada, lo que crea una solución de microburbujas con un diámetro de 30 a 200 micrómetros. Las burbujas resultantes son inestables, sujetas a coalescencia y sus efectos son transitorios. Su gran tamaño evita su paso a través del lecho pulmonar al corazón izquierdo¹¹⁸. El contraste salino agitado es la técnica estándar para la detección de comunicaciones intracardíacas¹¹⁹, pero su aplicación en la detección de valvulopatías no tiene indicación actual.

e3) Ecocardiografía 3D.

Hay dos aproximaciones básicas a la ecocardiografía tridimensional. La primera es recopilar una serie de imágenes bidimensionales secuenciales para

luego crear una matriz tridimensional de la imagen cardíaca¹²⁰. El segundo acceso a la imagen tridimensional ha sido en imagen en tiempo real, lo que tiene ventajas respecto a la precisión cuantitativa de los ventrículos inusuales, asegurar descripción de anatomías valvulares complejas o defectos congénitos¹²¹. Pese a su utilidad, aún no se ha establecido por su elevado precio y necesidad de aprendizaje por parte de los operadores.

e4) Ecocardiografía de estrés.

La ecocardiografía de estrés con dobutamina en dosis bajas es útil en la estenosis aórtica que cursa con disfunción ventricular izquierda^{28, 122, 123}. El uso de pruebas de estrés para detectar enfermedad arterial coronaria asociada a una valvulopatía severa no está recomendado debido a su escaso valor diagnóstico.

1.1.6.3.5. Cateterismo cardíaco izquierdo y coronariografía.

Esta herramienta es muy útil para determinar gradientes transvalvulares, confirmar una estenosis aórtica mediante el gradiente pico a pico y evaluar la fracción de eyección ventricular mediante ventriculografía. Se puede encontrar enfermedad coronaria concomitante en hasta un 25 % de los pacientes, aún sin presentar angina. El cateterismo cardíaco derecho con catéter de Swan-Ganz puede utilizarse para calcular el área valvular aórtica mediante la ecuación de Gorlin, descrita en capítulos anteriores. También permite detectar lesiones en otras válvulas cardíacas.

A) El cateterismo cardíaco izquierdo para la determinación de las presiones pico-pico entre el VI y la aorta, el gasto cardíaco, o la realización de una ventriculografía, deben restringirse a situaciones en las que la evaluación no invasiva no

es concluyente o es discordante con los hallazgos clínicos. Debido a sus riesgos potenciales, el cateterismo cardiaco no debe asociarse de forma sistemática a la coronariografía para la evaluación del estado hemodinámico, aunque sigue haciéndose habitualmente en la práctica diaria^{124, 125}.

Por su relativa facilidad, rapidez, seguridad y bajo porcentaje de complicaciones, la técnica de acceso femoral de Judkins o de Seldinger modificada¹²⁶ se ha convertido en el método más utilizado para el cateterismo de VI y la coronariografía en todo el mundo, si bien actualmente las técnicas de Sones de acceso braquial y la de acceso radial percutáneo están ganando terreno en muchos centros, al limitar las complicaciones vasculares¹²⁷. Durante la evaluación de la estenosis valvular aórtica, se deben registrar simultáneamente las presiones del VI y de la aorta. En caso de existencia de gradiente transvalvular, se apreciará en este registro de presiones. Una vez finalizado el procedimiento, se procede a compresión manual durante 15-20 minutos de la arteria femoral, o bien con abrazadera mecánica a nivel braquial o radial. También se pueden utilizar dispositivos de cierre percutáneo como tampones de colágeno (AngioSeal®) o cierre por sutura, (StarClose® , Perclose®).

Evaluación de la estenosis valvular aórtica:

En los pacientes con EAo es preciso medir siempre que se pueda, el gradiente de presión transvalvular con un catéter en VI y otro en aorta proximal. Con frecuencia es preferible la retirada de un único catéter desde el VI hasta la aorta que la medición simultánea con 2 catéteres, o bien un catéter micromanométrico con transductores proximal y distal para medida simultánea.

En pacientes con EAo grave el propio catéter que se introduce en el VI reduce el AEO provocando un aumento artificial del gradiente medido¹²⁸. Esta sobrevaloración de

la EAo pocas veces supone un hecho relevante, ya que el diagnóstico en estos casos es evidente. El gradiente medio de presiones a través de la válvula aórtica se determina por planimetría del área que separa las presiones del VI y las de la arteria aorta, utilizando múltiples latidos, siendo éste el gradiente que se aplica para el cálculo del área del orificio valvular, según la fórmula de Gorlin y Gorlin a partir de la relación hidráulica que vincula el área del orificio con el flujo y la presión a través del orificio (**Figura 12**) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Área valvular} = \text{GC (ml/min)} / 44,3 \text{ PSE (seg/lat)} \times \text{FC(lat/min)} \times \sqrt{\text{gradiente medio}}$$

GC: gasto cardíaco en ml/min; PSE: período sistólico de eyección en seg/lat; FC: frecuencia cardíaca en lat/min.

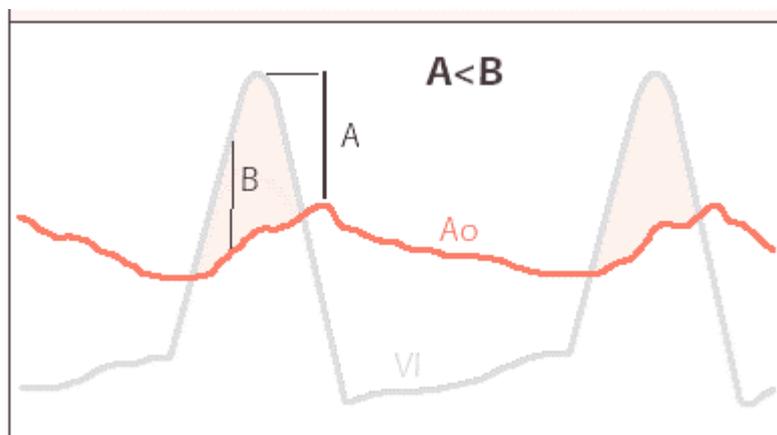


Figura 12: Curvas de Presión entre V.I. (azul) y aorta (rojo) en paciente con estenosis aórtica. En sombreado rosa el área que mide el gradiente medio. A: gradiente pico-medido en hemodinámica. B: gradiente máximo instantáneo medido con Doppler.

El gradiente entre picos, medido como la diferencia entre el pico de la presión máxima en VI y el pico de la presión aórtica se utiliza habitualmente para cuantificar el gradiente valvular, ya que es una medida que se obtiene visualmente con rapidez (*Figura 13*).

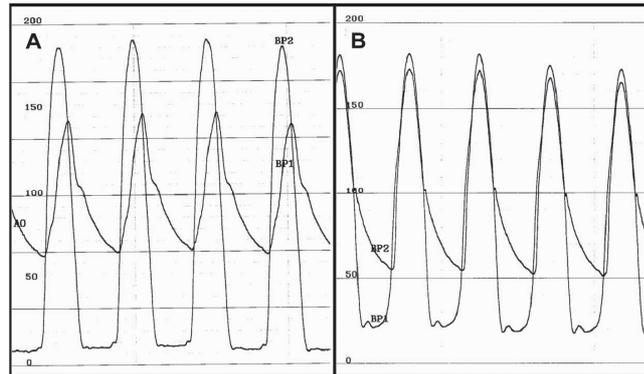


Figura 13: Gradiente pico a pico hemodinámico. A: paciente con estenosis valvular aórtica. B: Sujeto sano.

B) La coronariografía está ampliamente indicada para detectar enfermedad arterial coronaria asociada cuando se programa una intervención quirúrgica (**Tabla IV**). El conocimiento de la anatomía coronaria mejora la estratificación del riesgo y determina si la revascularización coronaria está indicada en asociación con la cirugía valvular. La coronariografía puede omitirse en pacientes jóvenes que no tengan factores de riesgo y en circunstancias particulares cuando su riesgo sea mayor que el beneficio, por ejemplo, en la disección aórtica aguda, cuando hay una vegetación aórtica grande delante del *ostium* coronario, o cuando hay trombosis protésica oclusiva que conduce a una situación hemodinámica inestable.

Tabla IV: Indicaciones para la coronariografía en pacientes con valvulopatías¹:

	Clase
Previamente a cirugía valvular en pacientes con valvulopatía severa y cualquiera de lo siguiente: Historia de enfermedad arterial coronaria Sospecha de isquemia miocárdica* Disfunción sistólica del VI En varones de más de 40 años y mujeres posmenopáusicas Factor de riesgo cardiovascular de ≥ 1	IC
Cuando se sospeche que la enfermedad coronaria es la causa de la IM severa (IM isquémica)	IC

IM: insuficiencia mitral; VI; ventrículo izquierdo.
*Dolor torácico, pruebas no invasivas anormales.

1.1.6.3.6. Resonancia Nuclear Magnética cardíaca.

En la actualidad, la resonancia nuclear magnética (RNM) no está indicada en el estudio de las valvulopatías en la práctica clínica diaria; sin embargo, muchas determinaciones que se realizan normalmente por ecocardiografía Doppler pueden realizarse con RNM, que puede ser utilizada como una técnica alternativa cuando la ecocardiografía no se puede realizar.

La RNM puede utilizarse para cuantificar el volumen ventricular izquierdo, función ventricular, MVI y también para calcular el área valvular mediante planimetría. Es útil cuando hay una mala ventana ecocardiográfica o discordancia entre pruebas.

Tras la cirugía puede utilizarse para evaluar la mejoría en MVI, FE, diámetros y volúmenes ventriculares.¹²⁹ En concreto, la cuantificación de la función cardíaca, las dimensiones y el volumen regurgitante es muy precisa con RNM.^{1,130}

1.1.6.3.7 Tomografía Computarizada (TC).

Resultados preliminares demuestran que el estudio con TC permite cuantificar con precisión la calcificación valvular y el área valvular con una buena reproducibilidad. La calcificación valvular está ligada a la severidad de la valvulopatía y proporciona información pronóstica adicional¹³¹. En los centros con experiencia, la TC multicorte puede ser útil para excluir una enfermedad arterial coronaria en pacientes con un bajo riesgo de aterosclerosis, al igual que es imperativo realizar una angio TC tóraco-abdomino-pélvica para evaluar arterias periféricas en caso de plantear al paciente para cirugía de implante valvular aórtico transcatóter vía transfemoral o transapical.¹³²

1.1.6.3.8. Pruebas de esfuerzo.

El objetivo principal de las pruebas de esfuerzo es desenmascarar la aparición de síntomas objetivos en pacientes que se consideran asintomáticos. Las pruebas de esfuerzo están contraindicadas en pacientes sintomáticos con EAo, pero pueden ser útiles para desenmascarar síntomas y para la estratificación del riesgo de los pacientes asintomáticos con EAo severa^{133, 134}. En estos casos es seguro, siempre que se realice bajo la supervisión de un médico con experiencia, con un seguimiento preciso de los síntomas, los cambios en la presión arterial y el ECG. En la práctica diaria, las pruebas de esfuerzo están infrautilizadas en pacientes con estenosis EAo asintomática. La prueba más utilizada es la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina, lo que es

particularmente útil en pacientes con EAo severa o moderada con gradiente bajo y disfunción VI.

A) Electrocardiograma de esfuerzo (ergometría)

En pacientes verdaderamente asintomáticos el electrocardiograma de esfuerzo tiene un valor adicional para la estratificación del riesgo en la estenosis aórtica^{135, 136}. Las pruebas de esfuerzo sirven también para determinar el grado de actividad física autorizado, incluida la participación en deportes¹³⁷.

B) Ecocardiografía de esfuerzo.

Algunos prometedores estudios recientes indican que la estimación del pronóstico de las valvulopatías y las indicaciones para la intervención puede refinarse midiendo los cambios en los gradientes o el grado de insuficiencia durante el ejercicio^{138, 139}. La ecocardiografía realizada inmediatamente después del ejercicio ha demostrado ser útil para evaluar el pronóstico de la insuficiencia mitral degenerativa¹⁴⁰. Sin embargo, estas observaciones preliminares necesitan ser confirmadas antes de que puedan ser recomendadas en la práctica.

C) Ecocardiografía de estrés (ver apartado 1.1.6.3.4.E.e4)

1.1.6.3.9. Biomarcadores.

Se ha demostrado que la concentración sérica de péptido natriurético y, en particular, del tipo B, está relacionada con la clase funcional y el pronóstico, especialmente en la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral^{141, 142}. Sin embargo, los

datos que demuestran su valor incremental en la estratificación del riesgo siguen siendo limitados.

1.1.6.3.10. Angiografía con radionúclidos (SPECT).

La angiografía con radionúclidos proporciona una evaluación reproducible de la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes que se encuentran en ritmo sinusal. Esto ayuda a tomar decisiones en pacientes asintomáticos con insuficiencia valvular cuando la calidad de la exploración ecocardiográfica es subóptima.¹⁴³

1.1.6.4. Indicaciones de cirugía.

No existe tratamiento médico eficaz para la EAo severa. Por esto, el recambio valvular aórtico quirúrgico precoz está muy recomendado en todos los pacientes sintomáticos con EAo severa que cumplan los requisitos para la cirugía (*Tabla V*). Mientras el gradiente medio se mantenga en cifras mayores a 40 mmHg, no hay un límite inferior de fracción de eyección para la cirugía. En cambio, el tratamiento de los pacientes con EAo de bajo gradiente (fracción de eyección gravemente reducida y gradiente medio menor de 40 mmHg) y bajo flujo es más controvertido. En muchos de estos pacientes, la fracción de eyección deprimida se debe principalmente a una poscarga excesiva (desequilibrio de la poscarga), y en general la función ventricular izquierda mejora después de la cirugía¹⁴⁴. El abordaje no convencional o TAVI se reserva para aquellos pacientes sintomáticos de excesivo riesgo quirúrgico que hayan sido rechazados para cirugía convencional.

El tratamiento de los pacientes asintomáticos con EAo severa sigue siendo un tema controvertido^{1, 145}. En la decisión de operar a los pacientes asintomáticos es preciso sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. La cirugía precoz electiva,

en la fase asintomática, sólo puede recomendarse en pacientes seleccionados con un riesgo operatorio bajo. Éste puede ser el caso de:

- Los excepcionales pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda deprimida que no se debe a otra causa.

- Los pacientes con predictores ecocardiográficos de mal pronóstico, indicados por la combinación de calcificación valvular importante con un aumento rápido en el pico de velocidad aórtica $\geq 0,3$ m/s por año.

- La presencia de una prueba de esfuerzo anormal, sobre todo si produce la aparición de síntomas, ya que es una indicación importante de cirugía en pacientes físicamente activos.

- Sin embargo, la dificultad respiratoria durante el ejercicio puede ser difícil de interpretar en pacientes que mantienen una actividad física baja, sobre todo en los ancianos, lo que dificulta la toma de decisiones. No hay un límite de edad estricto para realizar la prueba de esfuerzo y puede ser razonable proponerla en pacientes de más de 70 años que se mantienen activos.

El manejo del enfermo con EAo puede apreciarse en la **Figura 14** (Algoritmo diagnóstico).

Tabla V: Indicaciones de cirugía en pacientes con estenosis aórtica según las Guías de práctica clínica del Grupo de Trabajo sobre el Tratamiento de las Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología.¹

	Clase
Pacientes con EA severa y cualquier síntoma	IB
Pacientes con EA sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria, cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	IC
Pacientes asintomáticos con EA severa y disfunción sistólica del VI (FEVI <50%) excepto si se debe a otra causa	IC
Pacientes asintomáticos con EA severa y prueba de esfuerzo anormal que muestran síntomas de esfuerzo	IC
Pacientes asintomáticos con EA severa y prueba de esfuerzo que muestran un descenso de la presión por debajo del valor basal	IIaC
Pacientes con EA moderada* sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria, cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	IIaC
Pacientes asintomáticos con EA severa y calcificación moderada a severa de la válvula y una tasa de progresión de la velocidad pico de $\geq 0,3$ m/s por año	IIaC
EA con gradiente bajo (< 40 mmHg) y disfunción del VI con reserva contráctil	IIaC
Pacientes asintomáticos con EA severa y prueba de esfuerzo que pone de manifiesto arritmias ventriculares complejas	IIbC
Pacientes asintomáticos con EA severa e hipertrofia excesiva del VI (≥ 15 mm) excepto si se debe a hipertensión	IIbC
EA con gradiente bajo (< 40 mmHg) y disfunción del VI sin reserva contráctil	IIbC

EA: estenosis aórtica; FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo.

*La EA moderada se define como un área valvular de 1,0-1,5 cm² (0,6 cm²/m² a 0,9 cm²/m² de ASC) o un gradiente aórtico medio de 30-50 mmHg en presencia de condiciones normales de flujo. No obstante, en la valoración se requiere un juicio clínico.

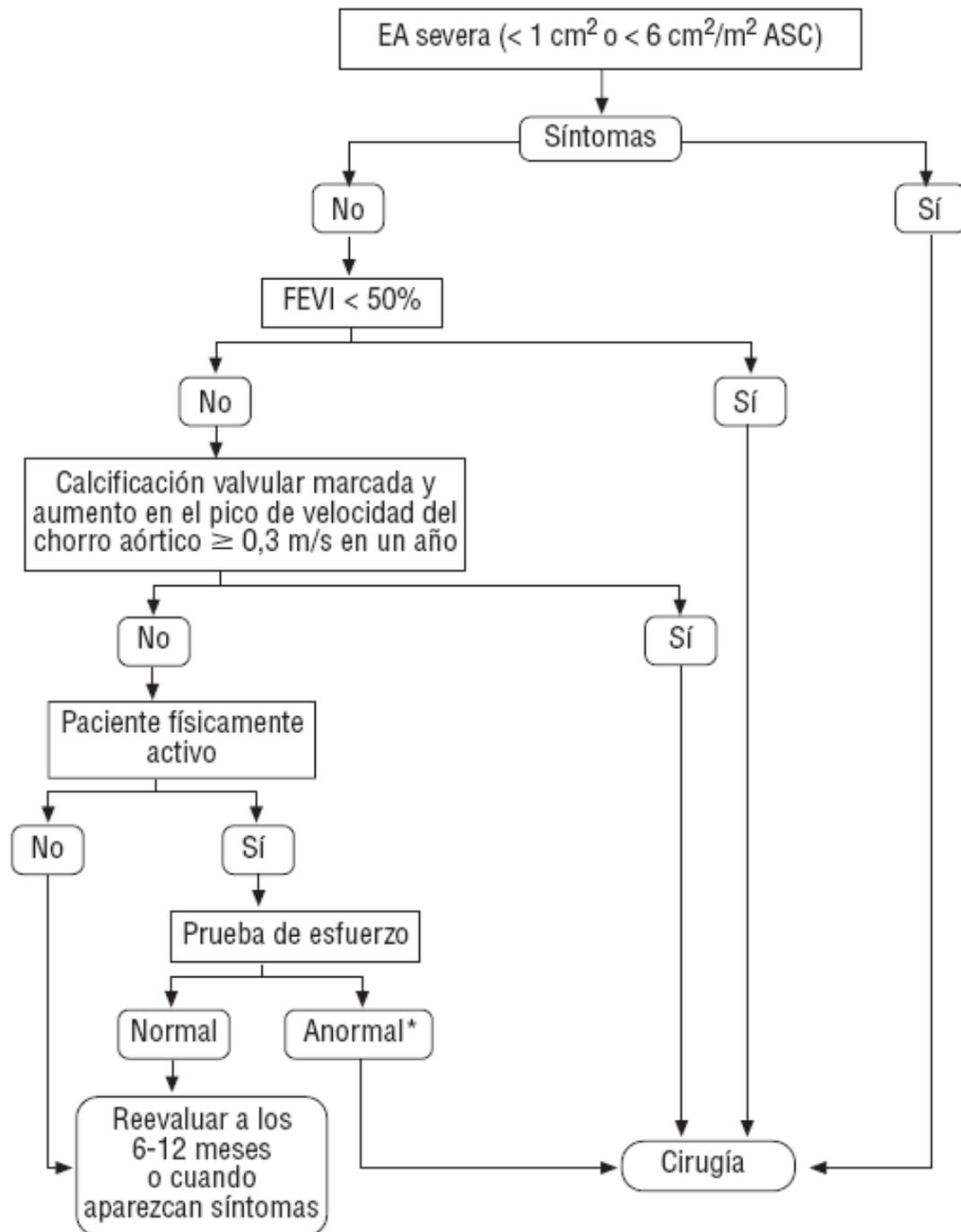


Figura 14: Algoritmo para el manejo de la EAo Severa¹.

Las guías americanas de la AHA/ACC establecen además una indicación clase III (o contraindicación para la cirugía valvular aórtica) en aquellos pacientes asintomáticos que no presenten los hallazgos que figuran en las indicaciones IIa y IIb.¹⁴⁶

1.1.7. Insuficiencia valvular aórtica.

La insuficiencia aórtica (IAo) es un reflujo diastólico de la sangre desde la arteria aorta al VI, debido a un fallo en el cierre o coaptación de los velos de la válvula aórtica durante la diástole cardíaca. Su presentación varía dependiendo de la velocidad de instauración, severidad de la regurgitación, distensibilidad del VI y de la aorta. Mientras una IAo crónica de lenta instauración es bien tolerada durante años, la instauración aguda puede ser muy mal tolerada y ser considerada una emergencia.

1.1.7.1 Prevalencia y etiología.

La IAo puede ser provocada por diferentes causas, las cuales pueden agruparse en función del componente estructural afectado de la raíz funcional aórtica. Los velos aórticos pueden distorsionarse, evitando una correcta coaptación valvar debido a calcificación valvular aórtica, degeneración valvular, endocarditis aguda o crónica, enfermedad reumática, la presencia de válvula congénita bicúspide o la proliferación valvar mixomatosa^{147, 148}. Recientemente, medicamentos anorexigénicos como la fenfluramina han sido relacionados con una degeneración acelerada de los velos valvulares, parecida a la observada en el síndrome carcinoide.^{149, 150}

La dilatación funcional del anillo aórtico, o enfermedad de la raíz aórtica representa actualmente más del 50% de los pacientes con IAo pura¹⁵¹. Otras causas como la disección aórtica, traumatismos, hipertensión crónica mantenida, aortitis infecciosa (sifilítica), síndromes virales y otras arteritis sistémicas como la de células

gigantes o la de Takayasu, al igual que desórdenes de tejido conectivo como el síndrome de Marfan, la enfermedad de Reiter, la válvula bicúspide, el síndrome de Ehlers-Danlos, la osteogénesis imperfecta y la artritis reumatoide pueden conllevar dilatación del anillo aórtico con la consiguiente IAo.^{152, 153, 154}

La IAo pura es rara, y se observa tanto en la disección aórtica como en aquellos procesos que cursan con dilatación anular e integridad valvar, ya que generalmente esta patología se encuentra asociada a estenosis aórtica en los pacientes con enfermedad reumática o degenerativa, dentro de lo que se llama doble lesión valvular aórtica (donde la afectación orgánica de los velos impide tanto la correcta apertura como el correcto cierre valvular).

1.1.7.2. Fisiopatología.

La fisiopatología de la enfermedad varía dependiendo de la velocidad de instauración y de la duración.

A) Insuficiencia aórtica aguda (IAA).

Por definición, una IAA es una incompetencia valvular aórtica hemodinámicamente significativa de aparición e instauración súbita, en una válvula aórtica previamente competente y un VI no dilatado por sobrecarga de volumen. La limitada capacidad de adaptación ventricular ante este hecho, hace que los pacientes desarrollen manifestaciones clínicas de colapso cardiovascular súbito (debilidad, disnea severa, hipotensión y bajo gasto).

Las enfermedades que habitualmente provocan IAA son la disección aórtica, la endocarditis infecciosa y los traumatismos. Incluso pequeños volúmenes regurgitantes provocan un dramático incremento de las presiones telediastólicas del VI, lo que puede

provocar un cierre precoz de la válvula mitral durante la diástole, disminuyendo la cantidad de sangre que pasa de la aurícula izquierda al VI, con aumento de las presiones en venas pulmonares y circulación pulmonar. Esto deriva en EAP con el consiguiente riesgo vital, por lo que en caso de presentarse estos signos se considera una emergencia quirúrgica, ya que en estos casos el gasto cardíaco efectivo es menor que ante una IAO crónica debido a que no ha habido tiempo de desarrollar una dilatación compensadora, pese a ser el volumen telediastólico del VI (VTDVI) normal. Por tanto, en un intento de compensar la alteración valvular, se produce una disminución en el gasto cardíaco efectivo, una elevación de las presiones al final de la diástole del VI, un incremento en la frecuencia cardíaca y una elevación de las presiones pulmonares, con alteraciones en el llenado cardíaco (diástole). Estas alteraciones generalmente se presentan con dolor torácico debido a disminución en el flujo coronario por cambios en las presiones diastólicas de llenado y aumento del consumo de oxígeno miocárdico. En la IAA el flujo coronario se produce en sístole en lugar de en diástole¹⁵⁵.

B) Insuficiencia aórtica crónica (IAC).

En contraste a la IAA, la IAC es un proceso lento e insidioso, que pone en marcha numerosos mecanismos fisiológicos compensatorios.

En la IAC el VI es capaz de manejar el incremento de volumen y presión ocasionado por la regurgitación aórtica gracias a una hipertrofia muscular excéntrica del VI, lo que provoca un aumento del VTDVI. En estos casos las presiones ventriculares al final de la diástole no son parecidas a las presiones en aorta, como ocurre en la IAA, provocando un pulso aumentado (*magnus y celer*) típico de esta patología. El gasto cardíaco se mantiene gracias a la ayuda del sistema nervioso autónomo. La IAC empeora la función diastólica debido a los cambios compensatorios de hipertrofia excéntrica, lo que

conlleva alteraciones en la relajación del VI en los estadios finales de la enfermedad¹⁵⁶. Al contrario que en la IAA, no existe cierre precoz de la válvula mitral. Sin embargo, sí pueden existir movimientos anormales del velo anterior mitral debido al efecto *Bernouilli*. La IAC provoca cambios en la perfusión coronaria al provocar alteraciones en la presión de perfusión diastólica, lo que conlleva que los pacientes puedan presentar dolor torácico.

Las demandas miocárdicas de oxígeno se encuentran aumentadas, debido a los grandes volúmenes y presiones telediastólicos, lo que aumenta la tensión parietal ventricular de acuerdo con la *Ley de Laplace*. Con una reducción moderada de la presión diastólica, el flujo coronario es suficiente para cubrir las necesidades metabólicas del miocardio. Sin embargo, una reducción severa provoca una disminución de la perfusión coronaria que se compensa parcialmente con un aumento del flujo sanguíneo en sístole, lo que se ha observado en modelos experimentales cuando las presiones diastólicas se encuentran alrededor de 40 mmHg¹⁵⁷, pudiendo incluso existir flujo retrógrado coronario en diástole si la insuficiencia es muy severa. Estas alteraciones son más frecuentes si la etiología es degenerativa o congénita (bicúspide) en lugar de en la patología valvular reumática¹⁵⁸. La HVI no sólo aumenta las necesidades miocárdicas de oxígeno, sino que reduce la reserva de flujo arterial coronario por compresión de los capilares¹⁵⁹. La presencia de enfermedad arterial coronaria asociada sólo incrementa los síntomas.

Los cambios hemodinámicos hacen que el mantenimiento del GC se produzca gracias a los mecanismos compensatorios, que disminuyen la poscarga (presión arterial) o incrementan el ritmo cardíaco, lo que disminuye el tiempo de la diástole, y por tanto el de regurgitación, y favorece la eyección de sangre. La vasodilatación periférica y aumento de la frecuencia cardíaca que conlleva el ejercicio provoca un incremento del

GC efectivo¹⁶⁰. Ésta es la base del tratamiento vasodilatador tanto en la IAC como en la aguda. También lo anterior explica por qué la bradicardia y los agentes inotrópicos y cronotrópicos negativos que aumentan el tiempo de diástole deben evitar usarse en pacientes con IAo, al aumentar el tiempo de regurgitación y congestión pulmonar.

Cuando la IAC progresa, la reserva de precarga (volumen) del VI suele agotarse, por lo que cualquier incremento en la poscarga (presión arterial) crea una desproporción. En general, los pacientes con esta patología presentan una FE levemente deprimida si los comparamos con sujetos sanos, si evaluamos la FE en términos de relación volumen-presión al final de sístole. Una FE deprimida en sujetos con una relación presión-volumen normal confirma esta desproporción o *mismatch*¹⁶¹.

Por consiguiente, la FE no es un buen indicador de la función ventricular si existe esta alteración¹⁶².

No obstante, una FE deprimida junto a una relación presión-volumen deprimida indica patología miocárdica intrínseca. En este estadio de la enfermedad, la regurgitación prolongada ya ha provocado incremento en el estrés parietal sin hipertrofia compensadora, con deslizamiento de las miofibrillas, lo que conlleva fibrosis y cambios miocárdicos irreversibles. Es en este punto de la evolución natural de la IAo cuando una sustitución valvular no mejorará la función cardíaca. La FE como elemento aislado es un pobre indicador de la recuperación funcional tras la cirugía, ya que depende tanto de la precarga como de la poscarga. Para intentar identificar a estos pacientes se han realizado diferentes estudios, donde se ha observado que los pacientes con volúmenes telesistólicos (VTSVI) superiores a 60 ml/m² permanecen en clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA) tras reemplazo valvular aórtico. Otros estudios sugieren que cuando el ratio entre el volumen del VI y el grosor de la pared supera el valor 3.8, la recuperación postoperatoria está comprometida¹⁶³.

Los pacientes con DTSVI superior a 55 mm y un VTDVI superior a 200 ml/m² o una fracción de eyección inferior a un 50% presentan un riesgo elevado de muerte secundaria a una disfunción de VI si no se operan. Además Bonow y cols descubrieron que los pacientes con disfunción prolongada de VI presentaban un índice bajo de supervivencia postquirúrgica^{164, 165}.

1.1.7.3. Diagnóstico.

A) Síntomas y Signos.

Los hallazgos clínicos presentes en la IAO varían en función de la cronicidad de la patología. El pulso ampliado que se observa en la IAC es la consecuencia del incremento del GC total, lo que conlleva una rápida distensibilidad del árbol vascular, seguido de un rápido colapso como consecuencia del flujo regurgitante a través de la válvula aórtica. Este signo es conocido como el pulso saltón de *Corrigan*, o tipo martillo hidráulico (*magnus* y *celer*). También puede existir una basculación de la cabeza y el cuello con cada latido, denominado signo de *DeMusset*, y palpitations capilares en labios y dedos (Pulso de *Quinke*). El resto de hallazgos están relacionados con el grado de ICC que presente el paciente (estertores, crepitantes, disnea, ortopnea, fallo cardíaco...) y su clase funcional NYHA¹⁶⁶.

Muchos de los signos y síntomas clásicos que se encuentran en la IAC no se hallan en la IAA. En esta última como comentamos previamente, el pulso no es *magnus* y *celer*, y por tanto los signos típicos de esta patología están ausentes, predominando la clínica de fallo ventricular izquierdo agudo (EAP, disnea severa, angina pectoris...).

Los pacientes afectos de IAC permanecen asintomáticos durante largos períodos de tiempo, lo que evita la detección precoz de la enfermedad.

B) Electrocardiografía.

En la IAC severa, se produce una desviación del eje cardíaco a la izquierda. Las ondas T suelen ser altas y picudas en derivaciones precordiales izquierdas al inicio, pero pueden ser invertidas con depresiones del segmento ST, lo que indica signos de sobrecarga e HVI o dilatación VI^{167, 168}. Las anomalías de la conducción intraventricular izquierda se producen al final de la enfermedad y están íntimamente relacionadas con la disfunción del VI Sin embargo, el ECG no es un predictor seguro de la severidad de la IAo o de la MVI cardíaca.¹⁶⁹

En la IAA, el ECG puede no mostrar una HVI, dependiendo de la severidad y tiempo de aparición, pero generalmente muestra cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T, indicativos de sobrecarga VI.

C) Datos radiológicos

En la IAo, los datos radiológicos dependen de la duración y severidad de la enfermedad. En la IAA, el corazón suele ser normal, pero suele asociarse a mayor presencia de EAP por la mala tolerancia cardíaca a un proceso agudo. En la IAC, suele existir cardiomegalia importante y la aorta ascendente suele estar también más dilatada que en caso de estenosis pura.

D) Ecocardiografía.

Al igual que en todas las insuficiencias valvulares, la ecocardiografía con sistema Doppler es la mejor técnica para detectar la IA por su alta sensibilidad y especificidad^{170, 171}. Para ello se registra la velocidad mediante Doppler del flujo en el TSVI, que en caso de insuficiencia aórtica mostrará un flujo retrógrado de alta

velocidad durante la diástole. En la mayoría de los casos habrá una anormalidad anatómica subyacente de la válvula aórtica, como endocarditis, enfermedad de la raíz aórtica, enfermedad valvular reumática o válvula bicúspide.

El estudio con Doppler color ofrece una disposición bidimensional del chorro de insuficiencia. La precisión del mapeo Doppler color del chorro de insuficiencia aórtica es cuando menos semicuantitativa. La anchura del jet de insuficiencia, entre otros parámetros, según esta técnica de Doppler color permite valorar la severidad del chorro regurgitante, por lo que cobra gran utilidad clínica (*Tabla VI*).

TABLA VI: Criterios de severidad de la IAo medidos por ecocardiografía.

	LEVE	MODERADA	SEVERA
GRADO	1+	2+	3+, 4+
PROFUNDIDAD DEL JET POR DOPPLER	CENTRAL<25%	25-65%	>65%
DOPPLER VENA CONTRACTA(CM)	< 0.3	0.3-0.6	>0.6
VOLUMEN REGURGITANTE (ML/LATIDO)	<30	30-60	>60
FRACCIÓN REGURGITANTE (%)	<30	30-50	>50
ÁREA DEL ORIFICIO REGURGITANTE (cm ²)	<0.10	0,10-0,30	>0,30

Igualmente el índice de disminución de la velocidad del reflujo registrado en el ventrículo izquierdo mediante estudio Doppler con onda continua es muy útil. La insuficiencia grave produce un descenso más rápido de la velocidad conforme

disminuye la diferencia de presiones entre ventrículo izquierdo y aorta, por un rápido llenado ventricular.

Otro método de valorar la regurgitación aórtica consiste en comparar el flujo sistólico a través de la válvula aórtica y la válvula mitral o la pulmonar, determinando de esta forma el volumen regurgitante por medio de la ecuación de continuidad Doppler¹⁷².

En la ecocardiografía Doppler o en la ecocardiografía en modo M, un signo de insuficiencia aórtica severa y generalmente aguda es el cierre precoz de la válvula mitral. Al elevarse en exceso la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, en casos severos, puede incluso detectarse una apertura precoz de la válvula aórtica.

Con la evolución de una insuficiencia aórtica progresiva, o bien en casos de instauración aguda, pueden aparecer signos de disfunción ventricular y dilatación progresiva del ventrículo que son importantes para establecer el momento de la indicación quirúrgica, como veremos más adelante.

E) Cateterismo cardíaco.

Evaluación de la insuficiencia valvular aórtica:

Para la evaluación de la insuficiencia valvular aórtica, se utiliza una valoración visual, determinando la parte proporcional del medio de contraste radiológico que opacifica la cámara proximal a su inyección, al igual que se calcula la Fracción de Regurgitación (FR).

La estimación visual de la regurgitación será en función del volumen regurgitado. La clasificación original realizada por *Sellers* y colaboradores sigue siendo la referencia en la mayoría de las unidades de hemodinámica¹⁷³:

Tabla VII: Clasificación de Sellers para IAo en hemodinámica.

+: Regurgitación mínima con jet poco visible.

++: Moderada opacificación de la cámara proximal que se aclara con varios latidos.

+++ : Intensa opacificación proximal que se equilibra con la cámara distal.

++++: Cámara proximal más opaca que la distal, persistiendo la opacificación después de varios latidos.

En cuanto a la FR, se puede definir a la diferencia entre el volumen sistólico angiográfico y el volumen sistólico anterógrado como volumen sistólico regurgitante. La FR es la parte del volumen sistólico angiográfico que no contribuye al gasto cardíaco neto:

$$FR = \frac{\text{Volumen sistólico angiográfico} - \text{Volumen anterógrado}}{\text{Volumen sistólico angiográfico}}$$

Superponiendo la FR a la Clasificación de Sellers, apreciamos que:

Tabla VIII: Clasificación de Sellers aplicada a la fracción de regurgitación.

+: Es igual a una FR menor o igual a 20%.

++: FR entre 21 y 40%.

+++ : FR entre 41 y 60%.

++++: FR mayor del 60%.

F) Pruebas de esfuerzo

En pacientes verdaderamente asintomáticos el electrocardiograma de esfuerzo o ergometría tiene un valor adicional para la estratificación del riesgo en la IAo y para determinar el grado de actividad física autorizado, incluida la participación en deportes¹⁷⁴.

G) Resonancia Nuclear Magnética y TC.

En la actualidad, la RNM y la TC no están indicadas en el estudio de las valvulopatías en la práctica clínica diaria; sin embargo, muchas determinaciones que se realizan normalmente por ecocardiografía Doppler pueden realizarse con RNM, que puede ser utilizada como una técnica alternativa cuando la ecocardiografía no se puede realizar. En concreto, la cuantificación de la función cardíaca, las dimensiones y el volumen regurgitante es muy precisa con RNM.¹

H) Biomarcadores:

El aumento de péptido atrial natriurético está relacionado con el grado de ICC y clasificación funcional NYHA como en la EAo.

1.1.7.4. Indicaciones de cirugía.

En pacientes con IAA sintomática está indicada una intervención urgente. En los casos de IAC, los objetivos de la intervención son mejorar el pronóstico, disminuir los síntomas, prevenir el desarrollo de ICC postoperatoria y muerte cardíaca, y evitar las complicaciones aórticas en pacientes que presentan aneurisma aórtico^{175, 176}.

A continuación se exponen las indicaciones quirúrgicas recomendadas según los datos obtenidos a partir de pruebas científicas observacionales robustas (**Tabla IX**). El inicio de los síntomas es una indicación de cirugía.

Tabla IX: Indicaciones de cirugía en la IAo.¹

	Clase
Insuficiencia aórtica severa	
Pacientes sintomáticos (disnea, clase II, III, IV de la NYHA o angina)	IB
Pacientes asintomáticos con FEVI en reposo $\leq 50\%$	IB
Pacientes sometidos a CDAC o cirugía de la aorta ascendente, u otra válvula	IC
Pacientes asintomáticos con FEVI en reposo $> 50\%$ con dilatación severa del VI:	
Dimensión telediastólica > 70 mm o	IIaC
DTS > 50 mm (o > 25 mm/m ² ASC) ^a	IIaC
Independientemente de la severidad de la IA	
Pacientes con enfermedad de la raíz aórtica con diámetro aórtico máximo ^b	
≥ 45 mm para pacientes con síndrome de Marfan	IC
≥ 50 mm para pacientes con válvulas bicúspides	IIaC
≥ 55 mm para otros pacientes	IIaC

ASC: área de superficie corporal; CDAC: cirugía de derivación aortocoronaria; DTS: dimensión telesistólica; FE: fracción de eyección; IA: insuficiencia aórtica; NYHA: New York Heart Association.

^aSe tiene que considerar la estatura del paciente. La indexación es útil. Se deben tener en cuenta los cambios en las medidas consecutivas.

^bLa decisión debe tomarse teniendo en cuenta la forma y el grosor de la aorta ascendente, así como la forma de las otras partes de la aorta.

En el caso de pacientes que tienen una indicación para cirugía de la válvula aórtica, se pueden utilizar valores umbrales menores para la cirugía combinada en la aorta ascendente.

La severidad se define a partir de la evaluación clínica y ecocardiográfica (véase texto).

En pacientes asintomáticos son necesarias medidas precisas y repetidas antes de la cirugía.

La cirugía también debe ser considerada en pacientes asintomáticos con IAo severa y una función ventricular izquierda afectada en reposo (fracción de eyección en reposo menor o igual al 50% y/o diámetro telediastólico (DTDVI) ventricular izquierdo > 70-75 mm y/o diámetro telesistólico (DTSVI) > 50-55 mm [o >25 mm/m² de área de superficie corporal]), ya que la probabilidad de desarrollar síntomas de forma precoz es alta, la mortalidad perioperatoria es baja y los resultados postoperatorios son excelentes. (algoritmo diagnóstico en **Figura 15**). Otra de las razones para considerar la cirugía es un rápido incremento de los parámetros ventriculares en los controles sucesivos. Es recomendable realizar ecocardiogramas de buena calidad y confirmar los resultados con determinaciones repetidas antes de la cirugía en pacientes asintomáticos.

La cirugía no debe ser denegada a pacientes sintomáticos con disfunción ventricular izquierda (menor del 30%) o dilatación ventricular izquierda marcada, aunque en estos pacientes el resultado clínico postoperatorio es peor que en los pacientes operados en estadios más tempranos, con mayor mortalidad precoz (se multiplica por 4,3 la probabilidad) y menor supervivencia a largo plazo. A pesar de esto se puede obtener una mortalidad operatoria, una mejoría de los síntomas clínicos y una supervivencia a largo plazo aceptables^{177, 178} en determinados casos, por lo que la indicación quirúrgica debe ser individualizada en estos pacientes.

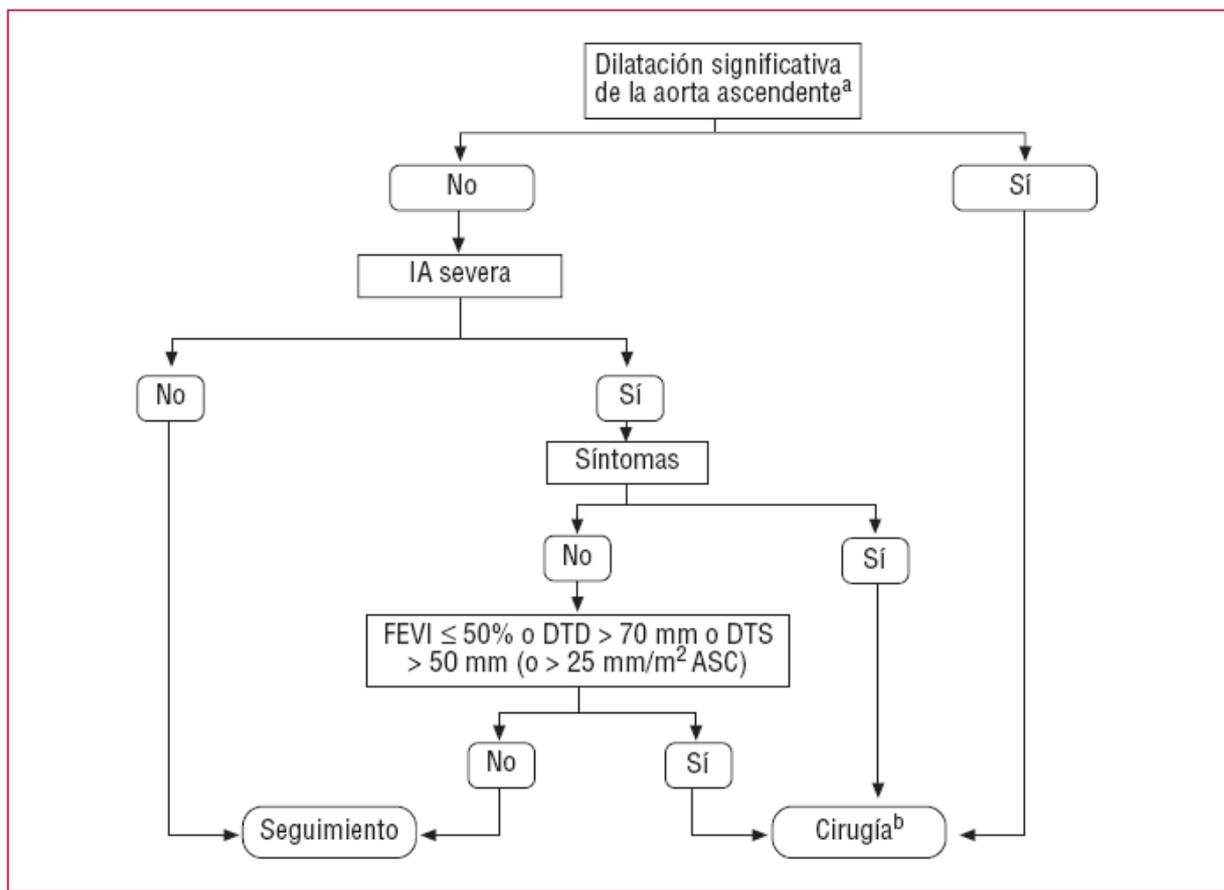


Figura 15: Tratamiento de la insuficiencia aórtica. ASC: área de superficie corporal; DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; FE: fracción de eyección; IA: insuficiencia aórtica; VI: ventrículo izquierdo; a: $\geq 45\text{mm}$ de diámetro en Marfan, $\geq 50\text{ mm}$ en bicúspides o $\geq 55\text{ mm}$ en el resto; b: También se ha de considerar la cirugía si se producen cambios significativos durante el seguimiento.¹

La base para intervención agresiva de los pacientes con insuficiencia aórtica leve y dilatación aórtica está mejor definida en los pacientes con síndrome de Marfan que en los pacientes con válvulas bicúspides, y aún más en los casos de ectasia anuloaórtica. En los casos límite, la decisión de hacer un recambio de la aorta ascendente también se

basa en los hallazgos quirúrgicos perioperatorios, como el grosor de la pared aórtica y el estado del resto de la aorta.

La dilatación de la raíz aórtica ≥ 55 mm debe ser una indicación quirúrgica, independientemente del grado de IAo. En los casos de síndrome de Marfan o válvulas aórticas bicúspides se han propuesto grados incluso menores de dilatación de la raíz (≥ 45 y ≥ 50 mm, respectivamente) como indicaciones de cirugía, en especial cuando hay un aumento rápido del diámetro aórtico entre determinaciones seriadas (5 mm por año) o historia familiar de disección aórtica^{179, 180}.

En pacientes que tienen una indicación de cirugía de la válvula aórtica se pueden utilizar umbrales menores en los casos de cirugía combinada de la aorta ascendente.

También pueden considerarse umbrales menores de diámetro aórtico para la indicación de cirugía si la reparación valvular puede ser realizada por cirujanos experimentados.

La elección de la técnica quirúrgica se debe adaptar de acuerdo con los siguientes factores: aneurisma asociado de la raíz, características de las valvas, enfermedad subyacente, esperanza de vida y estado de anticoagulación deseado.

1.2 Tratamiento de la enfermedad valvular aórtica

1.2.1. Tratamiento médico:

1.2.1.1 Estenosis Aórtica:

Se debe aconsejar a los pacientes asintomáticos con EAo severa que comuniquen a la mayor brevedad sobre el desarrollo de cualquier síntoma relacionado. En caso de obstrucción crítica se debería evitar el ejercicio físico y atlético enérgico. Estas restricciones no se aplican a pacientes con obstrucción leve. Es de obligado

cumplimiento realizar profilaxis frente a la endocarditis infecciosa¹⁸¹. Es preciso un seguimiento ecocardiográfico estrecho, debido a la rápida progresión de la enfermedad, con aumento de 4-8 mmHg al año. El tratamiento médico tiene poco que ofrecer en esta patología, pero puede ser necesario en pacientes descartados para cirugía por gran comorbilidad y riesgo asociado. Los digitálicos (Digoxina) están indicados si se produce un aumento del volumen ventricular o una reducción de la FE. Aunque los diuréticos son beneficiosos en situación de EAP, se deben utilizar con precaución, ya que la hipovolemia puede reducir la presión al final de sístole en el VI, disminuir el GC y provocar hipotensión ortostática. Los betabloqueantes adrenérgicos pueden disminuir la función miocárdica y provocar insuficiencia VI, por lo que deberían evitarse.

El aleteo o FAC se produce en menos del 10% de los afectados con EAo, quizá debido a dilatación tardía de la AI. Este tipo de arritmia puede hacer sospechar de la existencia de patología mitral asociada. La FA ocasiona la pérdida de la contribución auricular al llenado VI (20-30%), con un descenso repentino del GC, pudiendo provocar hipotensión grave, por lo que debe tratarse con rapidez, normalmente con cardioversión, ya que también puede exacerbar una enfermedad coronaria preexistente.

El uso de estatinas en estos pacientes está siempre indicado, a pesar de que aún no existen estudios concluyentes acerca de su utilidad para prevenir la evolución de la enfermedad⁶²⁻⁶⁸, ya que permite cierto control sobre el desarrollo de otros factores de riesgo cardiovascular.

1.2.1.2. Insuficiencia Aórtica.

Antes de la cirugía pueden utilizarse nitroprusiato y agentes inotrópicos (dopamina o dobutamina) en pacientes con insuficiencia aórtica aguda mal tolerada, para estabilizar su estado clínico. En pacientes con insuficiencia aórtica severa crónica e

insuficiencia cardiaca, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son el tratamiento de elección cuando la cirugía está contraindicada o en casos de disfunción ventricular izquierda postoperatoria persistente. En pacientes asintomáticos con presión arterial elevada se debe administrar tratamiento antihipertensivo con vasodilatadores, como los IECA, o fármacos bloqueadores de los canales de calcio, como la dihidropiridina.

No está probado el papel de los vasodilatadores para retrasar la cirugía en pacientes asintomáticos sin hipertensión arterial^{61,62}.

En pacientes con síndrome de Marfan, los fármacos bloqueadores beta retrasan la progresión de la dilatación aórtica⁶³ y deben administrarse también después de la cirugía. En pacientes con insuficiencia aórtica severa se debe ser cuidadoso con el uso de fármacos bloqueadores beta, ya que la prolongación de la diástole aumenta el volumen regurgitante. Sin embargo, pueden utilizarse en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave. Recientemente, el enalapril se ha usado también para retrasar la dilatación aórtica⁶⁴ en pacientes con síndrome de Marfan. No se sabe si se obtiene el mismo efecto beneficioso en pacientes con válvulas aórticas bicúspides.

Los pacientes con insuficiencia aórtica deben recibir información sobre la prevención de la endocarditis y la profilaxis antibiótica¹⁰.

En pacientes con síndrome de Marfan o en pacientes jóvenes con aneurisma de la raíz aórtica se debe realizar un estudio a los miembros de la familia para detectar casos asintomáticos. En pacientes con IAo no severa es preciso un control ecocardiográfico periódico cada 12-24 meses. Cada 6 meses en caso de severidad pero sin cumplir requisitos de intervención quirúrgica.

1.2.2. Tratamiento Quirúrgico.

1.2.2.1. Reparación valvular aórtica.

Únicamente una pequeña proporción de pacientes con enfermedad valvular aórtica son candidatos para cirugía reparadora valvular. Aquellos pacientes con enfermedad degenerativa avanzada e intensa calcificación tienen como indicación la SVAo. Sin embargo, en aquellos pacientes cuya indicación primaria es cirugía de revascularización coronaria con una EAo moderada pueden ser susceptibles de desbridamiento manual del calcio de los velos, para aumentar la movilidad valvular¹⁸². También es preciso en estos casos eliminar el calcio del *annulus* y un tratamiento agresivo con estatinas para intentar evitar recurrencias.

La mayoría de candidatos para cirugía de reparación aórtica tienen IAo. Se deben evaluar mediante ecocardiografía todos y cada uno de los componentes de la raíz aórtica, sobre todo las cúspides valvares, en cuanto a grosor, número, cantidad de calcio, márgenes libres, altura de coaptación, y también diámetro de la raíz, sentido del jet regurgitante, senos de Valsalva, unión sinotubular (UST) y aorta ascendente. Como es lógico, los velos son el factor más determinante de la posibilidad de realizar una reparación. Si éstos son finos, flexibles y están íntegros la probabilidad de reparación es muy elevada, aún en casos de válvulas bicúspides. Ocurre lo contrario en casos de afectación orgánica severa, fibrosis y retracción valvar, donde sólo el uso de parches de pericardio puede solventar el problema¹⁸³.

Pacientes con aneurisma de la raíz aórtica suelen tener los velos bien o mínimamente afectados, por lo que al reconstruir la raíz se pueden preservar. En casos mayores a 6 cm los velos pueden estar dañados con fenestraciones de estrés, complicando el procedimiento.

En casos de aneurisma de la aorta ascendente y UST, la corrección del aneurisma con un tubo supracoronario puede ser suficiente para solucionar una IAo central.

En cuanto a las técnicas de reparación valvular aórtica podemos encontrar:

- Sutura directa o parche de ampliación en caso de perforación de velo.
- Parche de ampliación en casos secundarios a retracción o enfermedad reumática, utilizando pericardio bovino o autólogo¹⁸⁴.
- Plicatura de velo y refuerzo del borde libre con suturas de Politetrafluoroetileno expandido 6/0, en casos de prolapso de un velo.
- Anuloplastia subcomisural con suturas reforzadas con teflon en caso de fenestraciones de estrés.
- Tubo supracoronario de Dacron en caso de aneurisma de aorta ascendente con dilatación de UST.
- Remodelación de la raíz aórtica o técnica de Yacoub¹⁸⁵, tallando un tubo de Dacron para crear tres neosenos de valsalva, con remodelado valvular.
- Reimplante de válvula aórtica o técnica de David^{186,187} en sus múltiples variantes, en pacientes con aneurisma de raíz aórtica y anuloectasia, reimplantando la válvula nativa en un tubo de Dacron. Se han realizado varias modificaciones de la técnica para crear neosenos y favorecer el flujo coronario¹⁸⁸.

Estas dos últimas técnicas, denominadas en terminología anglosajona como *valve-sparing procedures* (procedimientos de preservación valvular) son el método ideal para pacientes con IAo secundaria a aneurismas de la raíz, con válvula mínimamente

afectada, presentando resultados a largo plazo muy buenos, si bien son más duraderos en la técnica de David¹⁸⁹ al otorgar mayor estabilidad.

1.2.2.2. Sustitución valvular aórtica con prótesis biológicas.

Las bioprótesis se han desarrollado principalmente para superar el riesgo de tromboembolia inherente a todas las prótesis mecánicas y los riesgos del tratamiento anticoagulante permanente concomitante¹⁹⁰. Las primeras válvulas biológicas que se utilizaron fueron aloinjertos aórticos obtenidos de cadáveres esterilizados con medios químicos. Sin embargo, como presentaban una alta incidencia de descomposición a los 3 años, se desarrollaron los aloinjertos radiados, criopreservados y tratados con antibióticos y desmineralizantes, como veremos más adelante.

Durante los tres primeros meses después de la cirugía, mientras el anillo de sutura se cubre de endotelio, la frecuencia de tromboembolia es alta, por lo que se hace necesaria la anticoagulación. Después de este tiempo, no es necesaria la anticoagulación, ya que el número de episodios se reduce a 1-2 por cada 100 años/paciente¹⁹¹. El principal problema de las bioprótesis porcina es su durabilidad limitada. Se han observado desgarros y degeneración de las cúspides, depósitos de fibrina, ruptura de la matriz fibrocolagínica, perforación y calcificaciones severas que en ocasiones requieren reoperaciones, con deterioro estructural valvular de un 30% a 10 años, hasta un 60% a 15 años, sobre todo en pacientes menores de 60 años, por metabolismo acelerado¹⁹², sufriendo menor deterioro en aquellos pacientes mayores de 75 años. Por tanto, el tiempo de fallo de la prótesis biológica postimplantación, tanto en las porcinas como en las pericárdicas, varía en relación inversa con la edad¹⁹³, al igual que presentan una duración muy limitada en pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo por alteraciones en el metabolismo del calcio.

Las indicaciones relativas de implante de prótesis biológicas son la esperanza de vida corta (pacientes mayores de 70-75 años), el elevado riesgo en caso de anticoagulación indefinida, la presencia de una prótesis mecánica previamente trombosada, la alergia o intolerancia a la anticoagulación, y el deseo de embarazo debido a los efectos teratogénicos de los dicumarínicos.

A) Prótesis biológicas Soportadas.

Las bioprótesis soportadas pueden ser de válvulas porcinas o de pericardio bovino. En los últimos 40 años, los avances en las técnicas de fijación de tejidos y de tratamiento químico para impedir la calcificación precoz ha supuesto grandes mejoras y aumento de longevidad en las bioprótesis. Todos los heteroinjertos se preservan con glutaraldehido, que refuerza las fibras colágenas y reduce la antigenicidad del tejido, al igual que la frecuencia de degradación enzimática de la matriz extracelular¹⁹⁴.

Cuando se comparan las bioprótesis entre sí, hay que hacer hincapié en la falta de estandarización en la metodología para medir el tamaño de la prótesis a emplear, ya que unas marcas emplean el diámetro valvar interno, otras el externo, otras el externo del soporte y otras la apertura valvar máxima, creando cierta confusión en cuanto a similitud de tamaños, como veremos más adelante. Desde la creación de las bioprótesis de primera generación, han ido mejorando o surgiendo nuevos modelos que mejoran la facilidad del implante, la durabilidad y la ausencia de complicaciones a largo plazo.

Entre las bioprótesis cabe destacar:

- Bioprótesis de primera generación: eran preservadas con fijación de glutaraldehido a alta presión (60-80 mmHg), que luego se observó provocaba un aumento de calcificación precoz¹⁹⁵. Entre ellas destacar las válvulas *Medtronic*

Hancock Standard y *Modified orifice* (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), *Carpentier-Edwards Standard* (Edwards-Lifesciences, Irvine, CA, USA), todas xenoinjertos porcinos.

- Bioprótesis de segunda generación: Estas prótesis se tratan con fijación en glutaraldehído a baja presión e incluso 0 mmHg, y pueden colocarse en posición supraanular, favoreciendo un mejor AEO. Válvulas porcinas de 2ª generación son las *Medtronic Hancock II* y *Medtronic Intact* (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), y la *Carpentier-Edwards Supraannular valve* (Edwards-Lifesciences, Irvine, CA, USA). En cuanto a las de pericardio bovino podemos encontrar la *Pericarbon* (Sorin Biomedica, Saluggia, Italia), y de pericardio autólogo la *Carpentier-Edwards Perimount* (Edwards-Lifesciences, Irvine, CA, USA)¹⁹⁶.
- Bioprótesis de tercera generación: con fijación presión baja o cero, con proceso de antimineralización para reducir la fatiga del material y la calcificación. Los soportes se han ido reduciendo de grosor, con perfiles menores, más flexibles, sustituyéndose las “patas” comisurales para lograr un implante supraanular más efectivo. Entre este tipo de válvulas destacamos las porcinas *Medtronic Mosaic porcine valve* (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) que utiliza ácido alfa-aminooleico como antimineralizante, y la *St. Jude Medical Epic porcine valve* (St Jude Medical Inc, Minneapolis, MN). En cuanto a las de pericardio bovino, destacamos la *Carpentier Edwards Magna* (Edwards-Lifesciences, Irvine, CA, USA), y la válvula utilizada en este estudio, la **MITROFLOW Aortic Pericardial Heart Valve** (Sorin Group Canada Inc, Mitroflow division) primera en utilizar una banda de pericardio alrededor del soporte o *stent* de homopolímero plástico,

para permitir mayores AEO. Existen nuevos modelos existentes además de los mencionados, pero de uso menos extendido (válvula 3F de ATS medical...etc.).

En la **figura 16** pueden observarse modelos de diferentes bioprótesis soportadas:

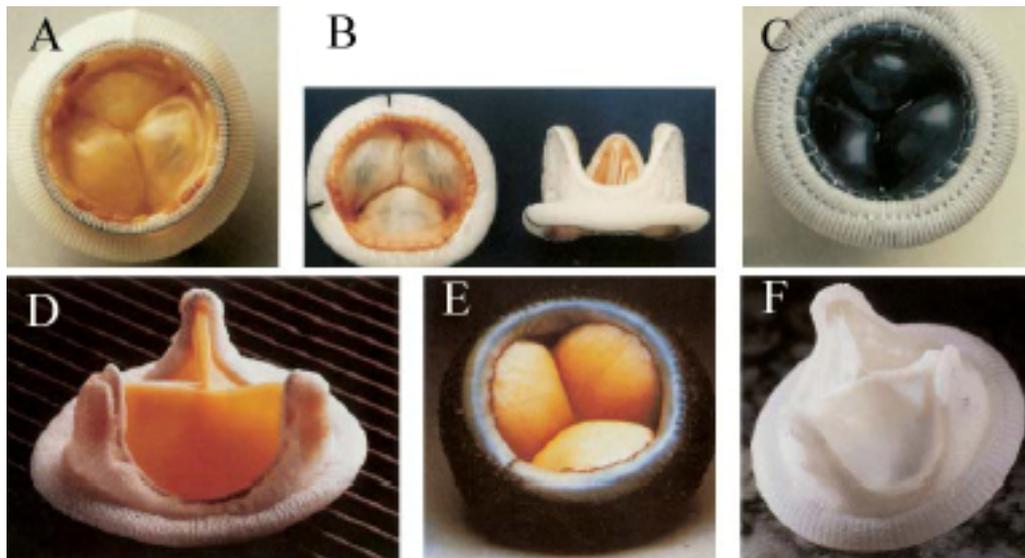


Figura 16: Prótesis biológicas soportadas de 1ª y 2ª generación. A: Hancock porcine valve; B: Carpentier-Edwards Standard porcine valve; C: Medtronic Intact porcine valve; D: Carpentier-Edwards pericardial valve; E: Sorin Pericarbon pericardial valve; F: Autologous pericardial valve.

Atendiendo en este apartado a las prótesis biológicas soportadas, pasaremos a analizar en profundidad el tipo de válvula que analizaremos en este estudio, como es la válvula de tercera generación *MITROFLOW AORTIC PERICARDIAL HEART VALVE* (Sorin Group, Canada Inc, **Figura 17**).

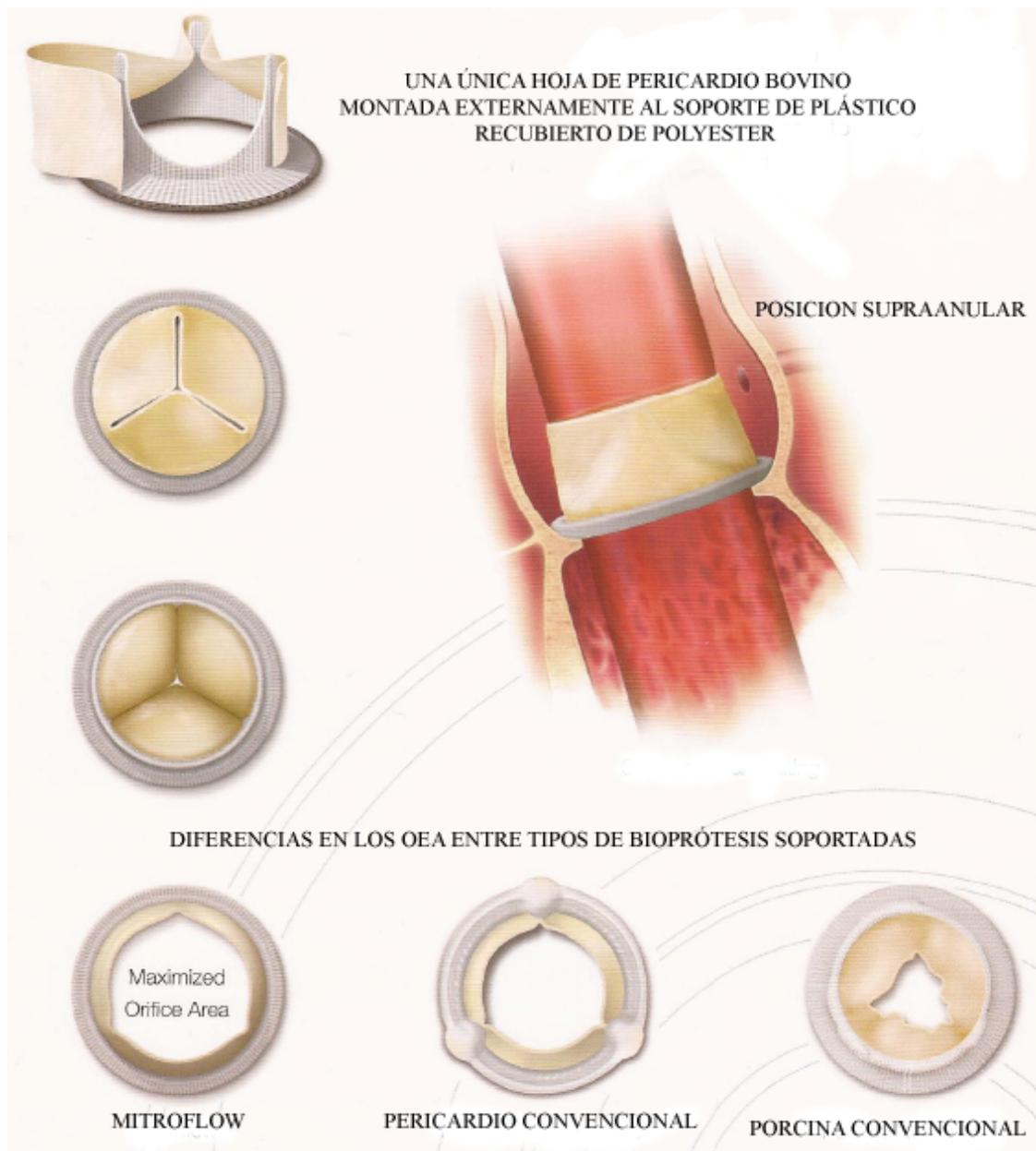


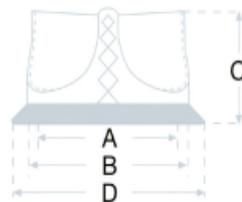
Figura 17¹⁹⁷: Bioprótesis Mitroflow. Funcionamiento hemodinámico mejorado, al maximizar el AEO.

La bioprótesis Mitroflow de una única hoja de pericardio bovino, está disponible desde 1991 en su modelo actual (el inicial se creó en 1982), siendo aprobado su uso por la FDA americana en 2007, por lo que existen estudios de hasta 21 años en su

durabilidad¹⁹⁸, si bien su introducción en nuestro servicio de Cirugía Cardíaca se produjo alrededor del año 2004.

Se han ido realizando desde su creación diversas mejoras y modificaciones, hasta llegar al modelo actual, el 12A, que provee unas grandes mejoras hemodinámicas, según el estudio canadiense de la bioprótesis Mitroflow¹⁹⁹, el cual revelaba unos AEO superiores a otras bioprótesis²⁰⁰, si bien in vivo los valores diferían un poco a los AEO in vitro facilitados por la marca como se aprecia en las **Tablas X y XI**.

Tabla X: AEO in vitro según el tamaño de la bioprótesis Mitroflow.



Model	A Diámetro interno mm	B Diámetro externo mm	C Altura en mm	D Diámetro anillo	ÁREA EFECTIVA DEL ORIFICIO AEO CM ²
LXA19	15.4	18.6	11	21	1.7
LXA21	17.3	20.7	13	23	2.1
LXA23	19	22.7	14	26	2.8
LXA25	21	25.1	15	29	3.2
LXA27	22.9	27.3	16	31	3.6

* In vitro data on file

Tabla XI: Comparación in vitro²⁰¹ e in vivo a 11 meses¹⁹⁹ y 12 meses^{202, 203} de los AEO de la bioprótesis Mitroflow.

Modelo n° (mm)	AEO in vitro cm ²	AEO Jamieson ¹⁹⁹ et al. cm ²	AEO Leva ²⁰² et al cm ²	AEO Conte ²⁰³ et al. cm ²
19	1,7	1,4	1,3	1,05
21	2,1	1,4	1,6	1,22
23	2,8	1,8	2,3	1,37
25	3,2	1,8	2,5	1,60

Con esta prótesis casi se han eliminado los pacientes que presentan desproporción prótesis-paciente (DPP) o *mismatch* en terminología anglosajona. Dicha desproporción se define según Rahimtoola¹⁹⁸ cuando el AEO de la prótesis una vez colocada en el paciente es menor al AEO de una válvula nativa²⁰⁴. Para disminuir los gradientes transvalvulares y permitir la normalización de la MVI, una prótesis aórtica debe tener un AEO indexado superior a 0,85-0,9 cm²/ m².²⁰⁵ Este valor indexado es el de una válvula aórtica nativa con estenosis moderada²⁰⁶. En función de la historia natural de la enfermedad, Rahimtoola²⁰³ propone un clasificación de la DPP en leve (>0,85 cm²/ m²), moderada (0,65-0,85 cm²/ m²) y severa (menor de 0,65 cm²/ m²). Esta DPP evita la regresión de MVI, aumenta la mortalidad y en algunos casos obliga a explantar la prótesis y realizar técnicas de ampliación del anillo aórtico con implante de nueva prótesis. Usualmente la DPP menor que severa no modifica la clínica ni la supervivencia²⁰⁷.

La durabilidad es excelente como se puede observar en el gráfico adjunto (**Figura 18**). Resumen de los trabajos de varios autores nacionales y extranjeros.^{197, 208, 209, 210, 211.}

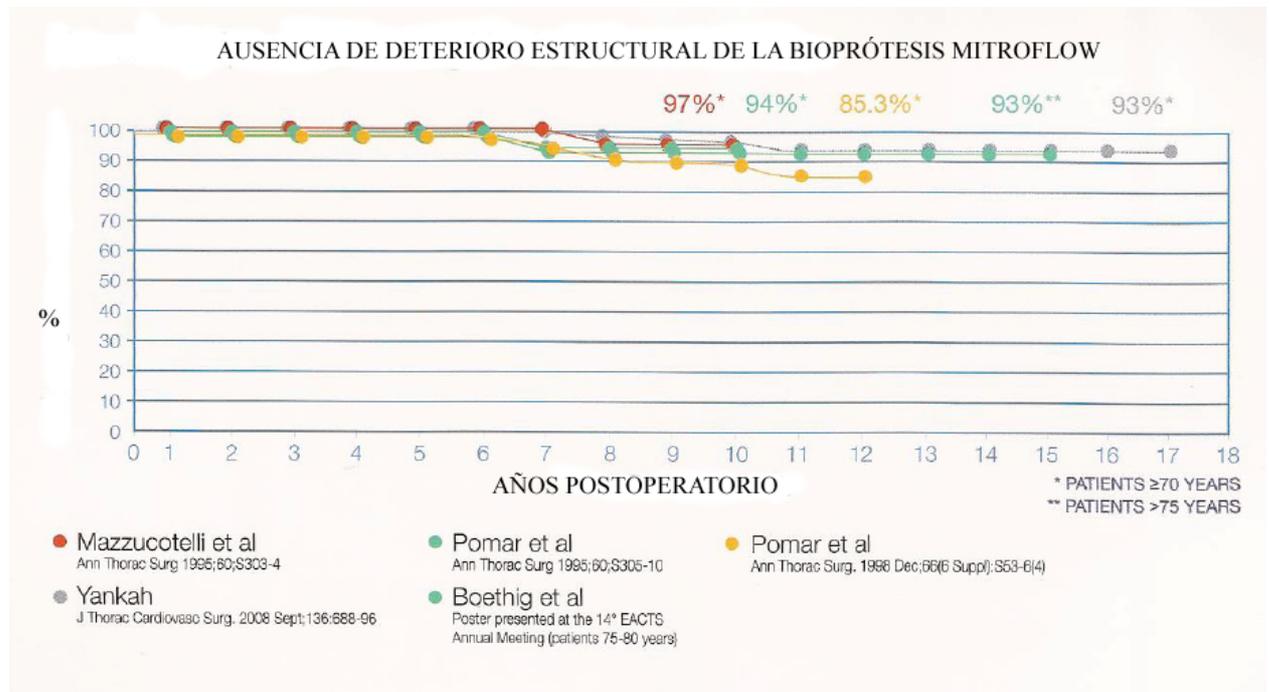


Figura 18: Durabilidad a largo plazo de la bioprótesis Mitroflow. Ausencia de deterioro estructural en 5 estudios diferentes^{196, 198}.

B) Prótesis biológicas no soportadas (*Stentless*).

El concepto de SVAo con una prótesis no soportada no es nuevo. De hecho la primera cirugía de SVAo se realizó en 1962 con un homoinjerto, que es como una prótesis sin soporte de cadáver²¹². La creencia de que el soporte donde se montan las válvulas biológicas expuestas anteriormente puede provocar obstrucción, con gradientes transvalvulares elevados, aumento del estrés valvar y disminución en la regresión de la MVI, junto a la baja disponibilidad de homoinjertos (que precisan donantes humanos) ha promovido el desarrollo de estas válvulas porcinas o de pericardio bovino (o equino

en algunos casos como la 3F Aortic bioprosthesis [3F Therapeutics, Lake Forest , CA, USA])

La flexibilidad de estas prótesis las hacen más funcionales, si bien el entusiasmo inicial en su uso ha decrecido debido a la percepción de que es preciso una mayor capacidad técnica y tiempo para su implante. La durabilidad de estas válvulas se ha visto que es similar a la de las prótesis soportadas, se fijan en glutaraldehído a presión baja o cero, y se tratan con agentes antimineralizantes.

Entre las válvulas porcinas no soportadas más utilizadas podemos encontrar la *SPV de Toronto* (St Jude Medical Inc, St Paul, MN, USA), la *PRIMA* y *PRIMA PLUS* (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), *Medtronic Freestyle* (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA), y *Cryolife de O'Brien* (CryoLife International Inc, Kennebec, GA, USA), aparte de la mencionada previamente 3F. Pueden implantarse mediante las técnicas de inclusión subcoronaria, de reemplazo de raíz aórtica o inclusión en cilindro. Estas válvulas pueden observarse en la **Figura 19**.

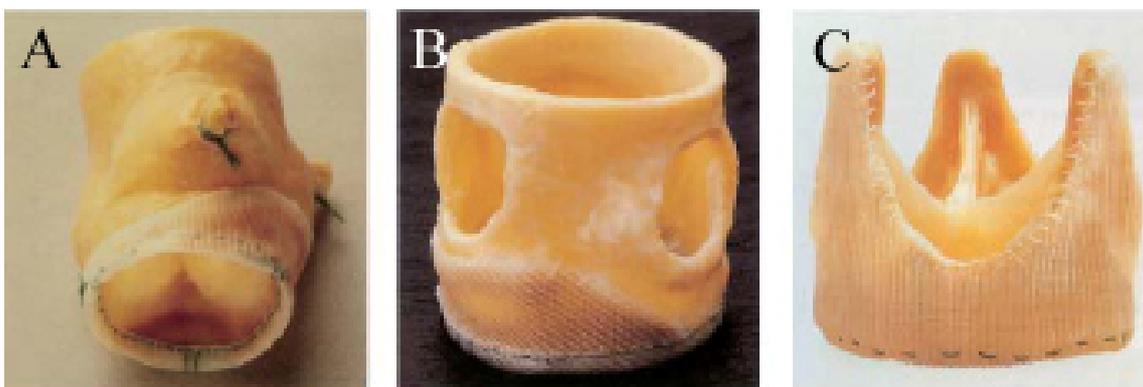


Figura 19: Algunos tipos de prótesis no soportadas porcinas. A: *Medtronic Freestyle Stentless valve*; B: *Edwards Prima Stentless valve*; C: *St Jude Toronto SPV Stentless valve*.

En cuanto a las bioprótesis no soportadas de pericardio bovino que son las comparadas en este estudio, encontramos la SORIN PERICARBON FREEDOM Y FREEDOM SOLO (Sorin Group Biomedica, Saluggia, Italia)

Ambas son válvulas sin soporte fabricadas con dos hojas superpuestas de pericardio bovino de 1 mm suturadas entre sí con Carbofilm™ cruzado, lo que les otorga una gran flexibilidad (**Figura 20**).

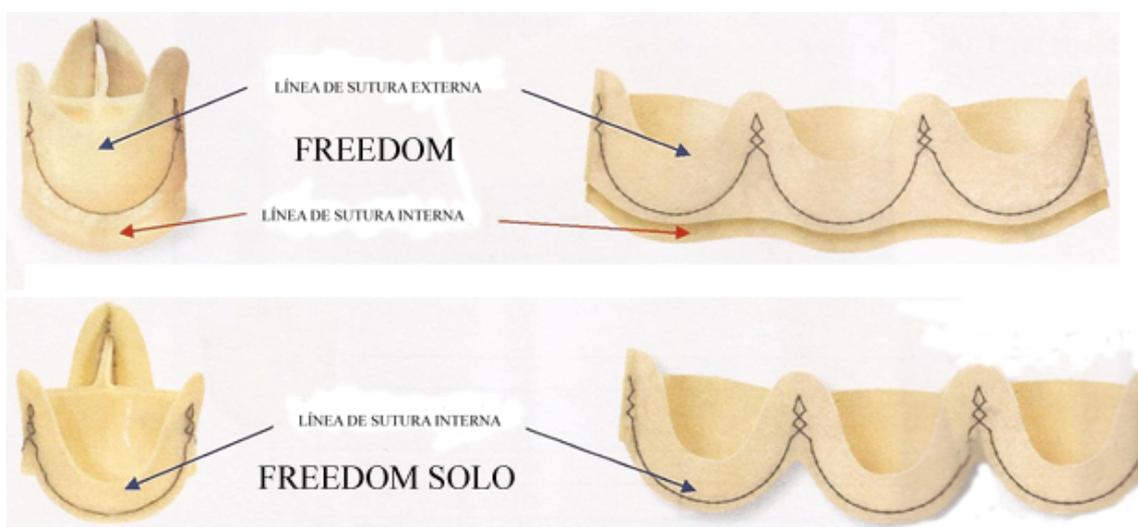


Figura 20: aspecto macroscópico y diferencias morfológicas de las válvulas no soportadas Freedom (arriba) y Freedom SOLO (abajo, evolución de la primera).

Debido a la variabilidad de criterio a la hora de utilizar los medidores, en la válvula Freedom el diámetro de medida utilizado es el externo debido a que su implante es a nivel intraanular en la sutura inferior interna, mientras que en la Freedom SOLO, que es una evolución de la válvula Freedom, mejorada, se utiliza el diámetro interno debido a que su implante es supraanular, por lo que a la hora de realizar los análisis estadísticos debemos tener en cuenta este factor, ya que *de facto* una válvula SOLO n°

19 es exactamente igual que una Freedom 21, presentando los mismos valores de AEO y gradientes medios transvalvulares in vitro, como podemos apreciar en la **tabla XII**.

TABLA XII: Comparativa de tamaño y valores hemodinámicos in vitro de las válvulas Sorin Freedom (F) y Freedom SOLO. Gmed=gradiente medio transvalvular medido por ecografía, en mmHg.

Talla Freedom (F)	Talla SOLO	Gmed F	Gmed SOLO	AEO cm2 F	AEO cm2 SOLO
19	-	5,8	-	2	-
21	19	3,5	3,5	2,4	2,4
23	21	1,9	1,9	2,9	2,9
25	23	1,2	1,2	3,5	3,5
27	25	1	1	5,1	5,1

La principal diferencia estriba en que la Freedom requiere de dos líneas de sutura, una inferior interna intraanular que puede ser de puntos sueltos o sutura continua, y una superior previo tallado valvular para preservar el espacio de los *ostia* coronarios, por lo que a la hora de elegir el tamaño se debe tener en cuenta tanto el anillo aórtico como el diámetro de la UST, eligiendo en función del valor mayor. En la SOLO, no se precisa de tallado y se implanta con una sola línea de sutura a nivel supraanular, como hemos apreciado en la página anterior (figura 20).

En este estudio, la Freedom SOLO se introdujo en nuestro servicio a partir del año 2006, por lo que aún es pequeño el número de pacientes que han recibido un implante de la misma.

C) Prótesis soportadas sin sutura (*Sutureless*).

A raíz del desarrollo de las válvulas transcatóter, que veremos más adelante, ha evolucionado la tecnología que permite montar válvulas biológicas sobre *Stents* o soportes metálicos de acero inoxidable o nitinol (aleación de níquel y titanio con memoria de forma). Como consecuencia de ello desde el año 2010 ya se encuentran disponibles estas válvulas que no precisan de sutura, ya que su implante se realiza mediante acceso convencional de aortotomía, pero al tener stents autoexpandibles sólo hay que introducirla en el anillo para su fijación, con un sólo punto de sutura de seguridad. Las válvulas de este tipo disponibles en la actualidad son la *Perceval S* (Sorin Group, Canada Inc) y la *ATS Enable 3F* (ATS Medical Inc, USA) como podemos apreciar en la **figura 21**.

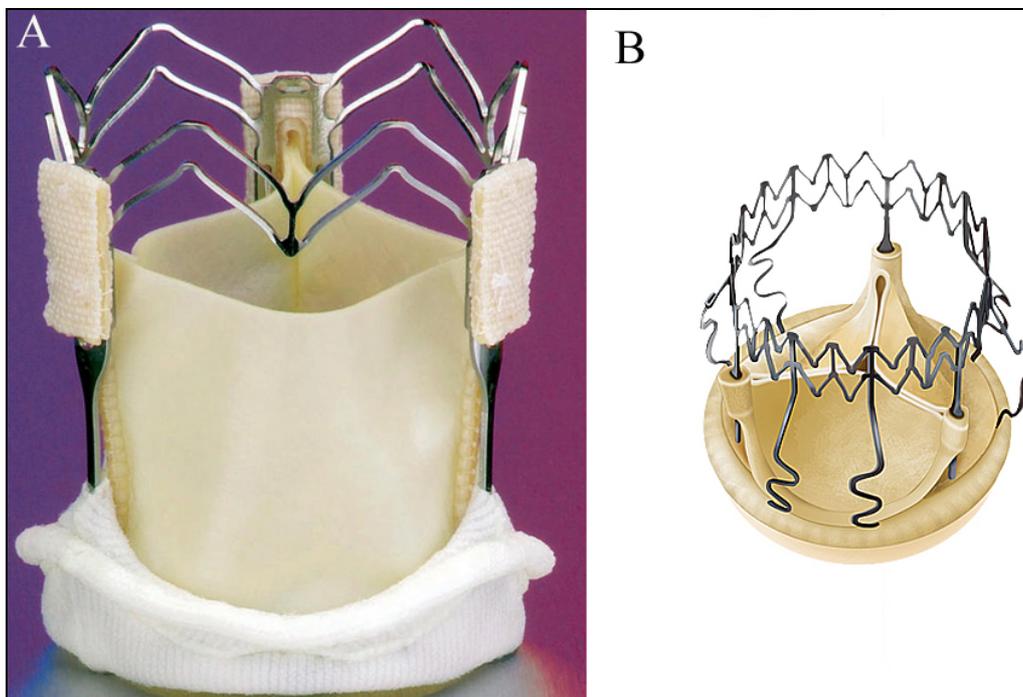


Figura 21: Válvulas Sutureless ATS 3F Enable (A) y Perceval S (B)

1.2.2.3. Sustitución valvular aórtica con prótesis mecánicas.

Las indicaciones relativas de SVAo con prótesis mecánicas son esperanza de vida larga (personas jóvenes, generalmente menores de 65-70 años), pacientes con disfunción de prótesis biológica previa, pacientes que precisen de anticoagulación oral indefinida por otra causa (FAC...), pacientes que precisen de la sustitución de 2 válvulas, pacientes con IRC en diálisis, y pacientes que precisen tubo valvulado (si bien actualmente existen tubos valvulados con prótesis biológicas). En resumen, aquellos pacientes con larga esperanza de vida para evitar la necesidad de reintervención en caso de precisar prótesis biológicas, y aquellos que independientemente de la intervención vayan a precisar anticoagulación indefinida. No ahondaremos más en este tipo de prótesis al no estar incluidas en el estudio, pero sí destacar que actualmente las prótesis de elección son las bidisco. Diversos estudios han demostrado que no existen diferencias entre las prótesis biológicas y las mecánicas en supervivencia o probabilidad de desarrollar complicaciones relacionadas con la válvula (endocarditis, trombosis o embolias)²¹³, si bien la necesidad de reoperación fue mayor en el grupo de las biológicas, y la presencia de hemorragias mayor en el grupo de prótesis mecánicas²¹⁴.

1.2.2.4. Sustitución valvular aórtica con aloinjertos/homoinjertos.

Se obtienen a partir de cadáveres, generalmente en las 24 horas siguientes a la muerte de un donante. Son esterilizados con antibióticos y crioconservados a -196°C. Se implantan directamente en posición aórtica sin ser colocadas en ningún soporte, siendo en teoría la hemodinámica mejor que en las prótesis soportadas, si bien presentan una incidencia similar de deterioro estructural a las bioprótesis²¹⁵. Su indicación principal es

en caso de endocarditis, si bien su disponibilidad es limitada. Son similares a las prótesis sin soporte.

1.2.2.5 Sustitución valvular aórtica por autoinjerto pulmonar (Técnica de Ross).

En esta intervención, denominada técnica de Ross, la válvula pulmonar y la arteria pulmonar principal adyacente del propio paciente son extraídas y utilizadas para sustituir la válvula aórtica enferma y la aorta cercana, con reimplante de las arterias coronarias en el injerto²¹⁶. Posteriormente se inserta un homoinjerto de cadáver en posición pulmonar. Este autoinjerto no es trombogénico, y se suele utilizar esta técnica más en niños y adolescentes, ya que se cree que el autoinjerto crece con el paciente, el riesgo de endocarditis es muy bajo, no precisa anticoagulación y la durabilidad es excelente a largo plazo²¹⁷. Es una técnica muy compleja por lo que sólo deberían realizarla cirujanos expertos.

1.2.3. Tratamiento Endovascular.

1.2.3.1. Valvuloplastia aórtica con balón.

La valvuloplastia aórtica con balón (VAB) representa una alternativa a la valvulotomía aórtica en niños, adolescentes y adultos jóvenes con EAo congénita sin calcificación, pero tiene un valor limitado en adultos con EAo degenerativa calcificada²¹⁸, debido al elevado porcentaje de reestenosis, cercano al 50% a los 6 meses²¹⁹. La fractura de los nódulos calcificados, la separación de las comisuras fusionadas y el estiramiento del anillo son los responsables del alivio inicial de la obstrucción. Con el desarrollo de las técnicas transcáteter ha perdido interés su uso paliativo en pacientes no candidatos a cirugía por alto riesgo, que actualmente son derivados a TAVI.

1.2.3.2. Implante Valvular Aórtico Transcatéter (TAVI).

El primer implante de válvula percutánea en posición aórtica lo realizó Cribier en el año 2002²²⁰. Desde entonces la implantación de estas prótesis ha sufrido un crecimiento exponencial, habiéndose implantado actualmente más de 10.000 dispositivos²²¹. Actualmente existen en el mercado dos tipos de prótesis: Edwards Sapien® balón expandible (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, California, USA) y CoreValve® autoexpandible (Core Valve París, Francia; Medtronic Inc, Minneapolis, USA) con características específicas para cada modelo, si bien la primera puede implantarse por vía transfemoral o transapical, y la segunda por vía vascular periférica exclusivamente retrógrada (transfemoral o transsubclavia) (**Figura 22**).

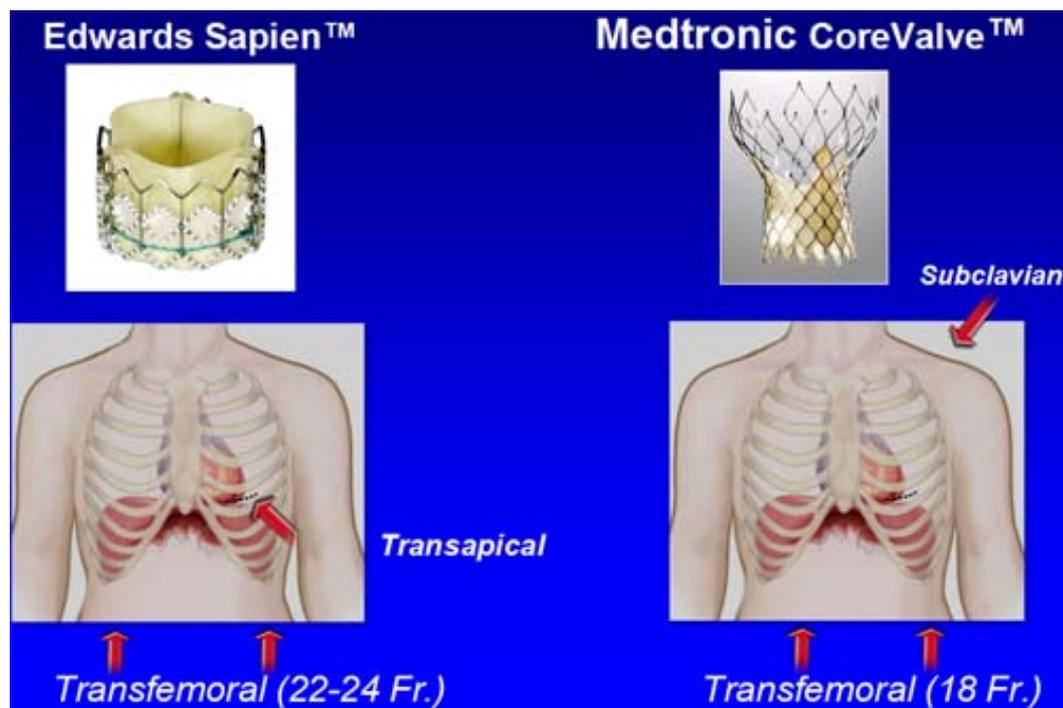


Figura 22: Prótesis biológicas para TAVI y accesos posibles. Edwards Sapien® balón expandible (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, California, USA) y CoreValve® autoexpandible (Core Valve París, Francia; Medtronic Inc, Minneapolis, USA). Fr: French, 3 Fr=1 mm.

La válvula Edwards Sapien está compuesta por 3 velos de pericardio bovino suturados a un *stent* o soporte de acero inoxidable, disponible en diámetros 23 y 26 mm para usos transfemoral y transapical en anillos aórticos de 18 a 25 mm. La CoreValve es de pericardio porcino suturada a una estructura autoexpandible de nitinol y disponible en diámetros de 26 y 29 mm para anillos aórticos de 20 a 27 mm.

Los criterios de indicación de estas técnicas se han basado fundamentalmente en un elevado riesgo operatorio según los dos sistemas o escalas de riesgo más utilizados como el EuroSCORE y el STS, precisando tener un 20% de riesgo el EuroSCORE logístico o más de un 10% el STS y algunos supuestos especiales como aorta en porcelana, cirrosis hepática o injertos coronarios permeables, precisando una esperanza de vida superior a 1 año para establecer la indicación

A pesar de ser una alternativa válida para pacientes que anteriormente eran descartados para cirugía convencional dado su elevado riesgo, quedan cuestiones aún sin resolver, como es la durabilidad de los dispositivos, la evolución y pronóstico de las insuficiencias valvulares periprotésicas y centrales residuales o el riesgo de hemólisis. Es imprescindible crear un grupo de trabajo multidisciplinar entre cirujanos, cardiólogos y hemodinamistas para sentar la indicación e individualizar la mejor opción terapéutica y vía de acceso.

No hay estudios que comparen ambas prótesis aunque los resultados publicados en registros o las experiencias de los centros hospitalarios pioneros, parecen ser similares aunque la técnica de implantación sea diferente. Solo podemos diferenciar un mayor número de complicaciones vasculares y necesidad de cirugía vascular reparadora con la prótesis de Edwards Sapien (hasta un 30%) ya que necesita un introductor arterial transfemoral de mayor diámetro (24F= 8mm); este hecho obliga un abordaje transapical entre un 33–50% que es un procedimiento de mayor complejidad con anestesia general

obligatoria y acceso por minitoracotomía izquierda. En cambio, hay una mayor necesidad de marcapasos definitivo con la prótesis CoreValve por alojarse en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la continua presión ejercida afectaría al sistema de conducción (hasta un 30-40%).

Tampoco hay estudios aleatorizados publicados del implante percutáneo frente a la cirugía valvular. Está en marcha el estudio PARTNER con un diseño atractivo que compara, por un lado la cirugía frente a la prótesis percutánea en pacientes de alto riesgo quirúrgico, y por otro, el tratamiento médico frente a la prótesis percutánea en pacientes con contraindicación a la cirugía.

En términos generales, la mortalidad se sitúa alrededor del 8% para vía transfemoral y del 9,3 al 18,8% ^{222, 223, 224} para la transapical debido a mayor comorbilidad de los pacientes aceptados para esta vía de acceso. Sin embargo la mortalidad observada es menor que la esperada según las escalas de riesgo utilizadas, siendo una alternativa válida para pacientes de alto riesgo. Se precisan más estudios aleatorizados para determinar qué válvula y qué vía de acceso son mejores para cada paciente, pero la evolución de estas técnicas transcatóter ha revolucionado la cirugía de SVAo.

2. HIPÓTESIS.

El reemplazo valvular aórtico con bioprótesis no soportadas se ha asociado con una excelente hemodinámica y evolución clínica. La ausencia de soporte y las mayores áreas efectivas aseguran una baja obstrucción residual, con bajos gradientes postoperatorios y rápida regresión de la MVI, incluso en pacientes con anillos aórticos pequeños.

Sin embargo en los estudios más recientes, la evidencia científica sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al comportamiento hemodinámico, regresión de MVI, ni áreas efectivas del orificio valvular, además, presentan igual supervivencia y deterioro a largo plazo con respecto a las válvulas soportadas^{7, 8, 9}. Sin embargo, el implante de una válvula no soportada es técnicamente más exigente y complicado, precisando de mayores tiempos de isquemia cardíaca y de utilización de la máquina de CEC, lo que podría resultar en un aumento de las complicaciones postoperatorias, morbilidad y mortalidad precoces a 30 días.

Tras revisar exhaustivamente la literatura científica, llegamos a la conclusión de que no existe una comparativa real entre ambos tipos de prótesis en una población no anglosajona como es la que encontramos en nuestro medio.

Por todo ello, con este trabajo pretendemos evaluar los resultados globales a corto y medio plazo en nuestro medio de las prótesis aórticas no soportadas comparándolas con las prótesis soportadas e identificar si existe algún subgrupo específico de pacientes que se beneficiarían más del implante de un tipo determinado de válvula.

HIPÓTESIS: ¿Son las válvulas soportadas de nueva generación tan efectivas como las no soportadas en la sustitución valvular aórtica en nuestro medio?

3. OBJETIVOS.

I. Objetivo general:

- Comparar los dos tipos de válvulas y detectar si existen diferencias estadísticamente significativas en nuestro medio, en especial mediante el análisis de la supervivencia (pronóstico), de los gradientes transvalvulares (máximo y medio), de la regresión de MVI e IMVI y de la medición de los IAEO entre prótesis de igual tamaño.

II. Objetivos específicos:

- Analizar las características preoperatorias e intraoperatorias entre grupos.
- Analizar las variables independientes de mortalidad precoz a 30 días y de mortalidad tardía, al igual que las complicaciones postoperatorias, atendiendo a las Guías actuales de la STS²²⁵.
- Estudiar qué escala de riesgo se aproxima más a la mortalidad observada (EuroSCORE *versus* STS) en nuestro medio.
- Identificar si existen subgrupos que podrían beneficiarse de una válvula no soportada.
- Determinar la durabilidad, la aparición de fallo estructural en cada tipo valvular, y el índice de reoperaciones.
- Analizar los resultados sobre todo en aquellos pacientes con anillo aórtico pequeño (números 19 y 21 mm).

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.

4.1. Sujetos de estudio. Tamaño muestral.

La población de pacientes que integran este estudio fueron aquellos intervenidos de SVAo utilizando prótesis biológicas, desde abril del año 2002 hasta diciembre de 2008, en el Servicio de Cirugía Cardiovascular (CCV) del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Se identificaron 156 pacientes que recibieron el implante de una prótesis biológica en posición aórtica, 83 de los cuales recibieron una prótesis biológica soportada de última generación como la Mitroflow (Sorin Group Canada Inc, Mitroflow division) y otros 73 recibieron una prótesis no soportada, bien la Pericarbon Freedom (n=57) bien la Freedom SOLO (n= 16) (Sorin Group Biomedica, Saluggia, Italia), todas de pericardio bovino. Se descartaron 18 casos al no hallarse la documentación ecocardiográfica preoperatoria en 9 casos, no poder localizar otros 5 pacientes para el seguimiento postoperatorio (perdidos) y otros 4 al tener asociados varios procedimientos.

Por tanto se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con una muestra final de 138 pacientes (70 Mitroflow, 54 Freedom y 14 Freedom SOLO) ya intervenidos, por lo que no se requirió la aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital. Atendiendo a los resultados hallados en diversos estudios clínicos prospectivos aleatorizados ^{7, 8, 9}, con parecido número de pacientes (desde 40 hasta 181), consideramos suficiente el tamaño de la muestra como para poder detectar diferencias estadísticamente significativas si las hubiera.

4.1.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes intervenidos de forma programada de cirugía de SVAo desde abril de 2002 a diciembre de 2008 en el Hospital Universitario Virgen

Macarena, que recibieran un implante de prótesis biológica en posición aórtica.

- Pacientes que requirieran cirugía urgente (en el ingreso) secundaria a una endocarditis bacteriana aórtica aguda controlada con antibióticos.
- Pacientes con indicación quirúrgica atendiendo a las Guías Clínicas de la ESC¹ y AHA^{109, 146} actuales.
- Pacientes con otro procedimiento asociado como máximo (ej: revascularización coronaria).

4.1.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes cuya situación preoperatoria fuera crítica (altas dosis de aminas, EAP o balón de contrapulsación preintervención) y precisaran cirugía emergente.
- Pacientes con más de un procedimiento asociado a la SVAo.
- Pacientes con falta de documentación preoperatoria, o perdidos para el seguimiento.

4.2. Metodología.

4.2.1. Diseño del estudio.

Estudio analítico retrospectivo de 138 pacientes intervenidos de SVAo con implante de una prótesis biológica desde el año 2002. Del total de 138 pacientes, 70 pertenecen al grupo de prótesis biológicas soportadas, y 68 al grupo de prótesis sin soporte o *stentless* (54 Freedom y 14 Freedom SOLO).

Entre las no soportadas, al ser de la misma marca comercial y la bioprótesis Freedom SOLO una evolución de la Freedom (Sorin Group), se

puede objetivar que una n° 19 SOLO es exactamente igual a una n° 21 Freedom, con similares AEO y gradientes residuales in vitro, tal como explicamos anteriormente, pudiendo agruparse en un único grupo a estos 68 pacientes portadores de válvulas no soportadas para realizar los análisis estadísticos.

Para realizar el análisis comparativo entre estas dos poblaciones de pacientes (soportadas y no soportadas) se analizaron variables demográficas, clínicas y ecocardiográficas preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias durante el seguimiento, como veremos más adelante.

Todas las variables intraoperatorias y preoperatorias se obtuvieron de la historia clínica, del registro de pacientes intervenidos del servicio de CCV y del soporte informático Medicx 3 del Hospital.

Para realizar el seguimiento, previo contacto telefónico, se procedió a una cita donde se realizó una entrevista personal detallada, haciendo especial hincapié en el aspecto cardiológico (estado de salud, clase funcional NYHA, existencia de eventos isquémicos, calidad de vida y presencia de complicaciones derivadas de la cirugía), al igual que se solicitó una ecocardiografía transtorácica de control para evaluar las variables ecocardiográficas postoperatorias tardías del estudio.

En caso de fallecimiento, se revisó la historia clínica para obtener los datos de la última ecografía realizada y determinar la causa del fallecimiento. En caso de suceder éste fuera de nuestra área hospitalaria, se contactó con el centro donde sucediera el evento o en su defecto con los familiares del paciente para dilucidar la fecha y causa final del deceso.

4.2.2. Indicación y técnica quirúrgica.

Todos los pacientes intervenidos cumplían los criterios de indicación quirúrgica de la AHA^{109, 146}/ESC^{1, 175, 179} atendiendo a lo expuesto anteriormente en las tablas V (página 67) y IX (página 80).

En cuanto a la técnica quirúrgica, tras la inducción anestésica, se accedió a mediastino a través de esternotomía media. El circuito de CEC se estableció mediante canulación habitual arterial en aorta ascendente, y venosa en aurícula derecha con una cánula venosa de doble puerto. Se colocó en todos los casos un *vent de izquierdas* o cánula aspirativa en la vena pulmonar superior derecha, dirigido hacia el VI, para asegurar la ausencia de sangre en el campo quirúrgico y el correcto deaireamiento tras la cirugía.

Se realizó una cuidadosa disección entre la arteria aorta y la arteria pulmonar al iniciar la CEC, para asegurar el clampaje aórtico. La protección miocárdica se consiguió utilizando de manera anterógrada (a través de una cánula en raíz aórtica) primero y retrógrada después (con otra cánula en seno venoso coronario) una solución cardiopléjica con alto contenido en potasio a 4°C, mezclada con sangre oxigenada, denominada cardioplejia hemática fría, y utilizada de manera intermitente cada 20 minutos para asegurar la protección miocárdica (Cardi-Braun® inducción y mantenimiento)

Para acceder a la válvula aórtica se realizó un aortotomía transversa en todos los casos, a unos 10-15 mm por encima de la UST. Tras la excisión valvular y el desbridamiento de los acúmulos de calcio, el diámetro del anillo aórtico se calculó con los medidores específicos que aporta cada tipo valvular en cada caso. Las prótesis no soportadas Freedom se implantaron según la técnica de implante subcoronario con dos líneas de sutura, las Freedom SOLO mediante el implante supraanular con una línea de

sutura, y las prótesis Mitroflow con puntos discontinuos de monofilamento trenzado Ticon® 2/0 apoyados en teflon en cara ventricular, e implantándola en posición supraanular.

Se procedió posteriormente a cerrar la aortotomía con doble sutura de Prolene® 4/0 de manera hemostática (sutura *side-to-side* y *over and over*). Posteriormente se procedió al deaireamiento a través del *vent* de izquierdas y de la cánula de la raíz aórtica del aire que pudiera estar acumulado en aorta, VI o AI. Posteriormente se procedió a calentar el corazón con fluido de reperfusión (Cardi-Braun Reperfusion®, con compuestos diversos para tamponar la acidosis, eliminar los productos de deshecho sintetizados durante el tiempo de isquemia y reactivar el metabolismo celular suministrando precursores energéticos como aspartato, glutamato, glucosa, cloruro potásico, ácido cítrico, fosfatos y oxígeno) durante aproximadamente 5 minutos, primero mezclado con sangre en proporción 4/1 a 37°C, y los últimos 2 minutos sólo con sangre caliente a 37°C.

Una vez recuperado el ritmo eléctrico, una correcta contracción y presión arterial, previo desclampado, se procedió a la retirada de las cánulas, cierre pericárdico y de la esternotomía (con 6 puntos de alambre de acero inoxidable). Para el control postoperatorio todos los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

4.3. Variables analizadas.

4.3.1. Variables preoperatorias demográficas y clínicas.

- Sexo (hombre/mujer)
- Edad en años en el momento de la intervención.
- Escalas de riesgo preoperatorio EuroSCORE logístico y STS Score.

- Etiología de la patología aórtica (EAo, IAo, doble lesión aórtica o endocarditis).
- Presencia o ausencia de válvula aórtica bicúspide.
- Cirugía urgente o programada
- Hipertensión arterial (HTA), entendiéndose como tal presiones mayores de 140 mm Hg la sistólica y 90 mm Hg la diastólica con o sin tratamiento, o menores de 140/90 pero con tratamiento antihipertensivo previo.
- Diabetes Mellitus (DM). En pacientes tratados previamente con insulino terapia o fármacos hipoglucemiantes orales.
- Dislipemia (DLP). Valores basales de hipercolesterolemia (LDL mayor de 150 mg/dl) o hipertrigliceridemia (TG mayor que 200) en ayunas, o pacientes en tratamiento con estatinas. En caso de cardiopatía isquémica, estos valores se redujeron a 100 mg/dl de colesterol, atendiendo a las guías clínicas de la AHA¹⁰⁹.
- Cardiopatía isquémica (CI). Pacientes con síntomas isquémicos anginosos o pacientes que ya han sufrido intervencionismo coronario previo.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) atendiendo a los parámetros utilizados en el EuroSCORE²⁷ (necesidad de broncodilatadores, terapia prolongada con corticoides u oxigenoterapia nocturna)
- Insuficiencia renal crónica (IRC), entendiéndose como tal valores de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl.
- Accidente vascular cerebral (AVC) previo.
- Presencia de anemia, ante valores menores de 12 g/dl de hemoglobina en varones, y de 11 g/dl en mujeres en el momento de la cirugía.
- Presencia de FAC previa.

- Clasificación de la NYHA (I a IV). La clasificación funcional de la NYHA valora la actividad física del paciente con ICC, definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea.

Clase funcional I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

Clase funcional II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.

Clase funcional IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

- Superficie corporal (m^2).
- Peso en kilogramos (kg).
- Altura en centímetros (cm).
- Índice de masa corporal (IMC en kg/m^2).

4.3.2 Variables preoperatorias ecocardiográficas.

Valores ecocardiográficos tomados de la última ecografía previa a la intervención quirúrgica, entre los que cabe destacar:

- La velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x}$) de la sangre a su paso por la válvula aórtica (m/seg).
- Los gradientes transvalvulares aórticos máximo y medio ($G_{m\acute{a}x}$ y G_{med} , en mmHg).

- La fracción de eyección (FE) del VI (%)
- Los diámetros telesistólico y telediastólico del VI (DTSVI, DTDVI, en mm).
- El grosor del tabique interventricular (TIV) y de la pared posterior (PP) en mm.
- La MVI (en gramos) y el índice de MVI (IMVI en gr/m^2).
- El AEO valvular efectivo y su índice (IAEO en cm^2/m^2).
- El diámetro de la aorta ascendente.

En los pacientes pertenecientes al Área Hospitalaria Virgen Macarena las ETT preoperatorias se realizaron con equipos Acuson Siemens-Sequoia C-256 (Mountain View, California, Estados Unidos), Image Point HX (Philips, Andover, Massachusetts) o EnVisor C (Philips, Andover, Massachusetts), con almacenamiento de imágenes en movimiento y estáticas en formato DICOM. En caso de proceder del Hospital universitario Virgen de Valme, el ecocardiógrafo utilizado era un Hewlett-Packard HP Sonos 2000. En caso de pertenecer a otro centro, se solicitaba una nueva ecocardiografía de control en nuestro centro para refutar el diagnóstico. Estos mismos aparatos fueron los utilizados para las ecocardiografías realizadas durante el seguimiento. En todos los casos se realizó el procedimiento estándar para la ETT.

4.3.3. Variables intraoperatorias.

- Tipo de válvula biológica implantada (soportada o no soportada)
- Tamaño (en mm) de la válvula implantada (19, 21, 23, 25, 27, 29)
- Tiempo de isquemia cardíaca en minutos.
- Tiempo de CEC en minutos.
- Número y tipo de procedimientos asociados a la SVAo.

- Complicaciones durante la intervención y mortalidad en quirófano.

4.3.4. Variables postoperatorias y en seguimiento.

- Complicaciones relacionadas con la intervención.
- Estancia en la UCI (en días).
- Estancia total hospitalaria en días.
- Supervivencia general tras la cirugía (en meses)
- Clase funcional de la NYHA durante el seguimiento.
- Frecuencia de degeneración estructural valvular significativa (DES).
- Frecuencia de necesidad de reintervención.
- Mortalidad tardía de causa cardiovascular.
- Valores ecocardiográficos tomados de la ecografía solicitada en el seguimiento o de la última ecocardiografía realizada antes del fallecimiento del paciente, revisando las mismas variables que en el preoperatorio (V_{máx}, G_{máx}, G_{med}, FE, DTDVI, DTSVI, TIV, PP, MVI, IMVI, AEO, IAEO, Aorta ascendente, más el grado de degeneración o normofunción de la bioprótesis). Los equipos utilizados han sido descritos previamente.

Todos los datos se recopilaron en una hoja de recogida de datos preoperatorios y otra hoja para datos intraoperatorios y durante el seguimiento, diseñadas para la ocasión, como podemos apreciar en las páginas siguientes. Posteriormente se confeccionó una base de datos en el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 para Windows.

4.3.5. Hojas de recogida de datos

NOMBRE:-----		EDAD:-----
FECHA IQ: ----/-----/-----	SEXO: H / M	TELF:-----
TIPO DE LESIÓN: EAo/ IAo/ DLAo/ Endocarditis.		URGENCIA: SI/ NO
ETIOLOGÍA: DEG/ BIC/ REU/ ENDOCARDITIS		
VARIABLES CLÍNICAS PREOPERATORIAS		
HTA	SI/NO	ANEMIA: SI/NO
DM	SI/NO	NYHA: I / II / III / IV
DLP	SI/NO	SC:----- m ²
CI	SI/NO	IMC:----- Kg/m ²
EPOC	SI/NO	PESO:----- Kg
IRC	SI/NO	ALTURA:-----cm
FAC	SI/NO	EUROSCORE:-----
AVC	SI/NO	STS SCORE:-----
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS PREOPERATORIAS		
VMAX:-----m/s	TIV:-----mm	
GMAX:----- mmHg	PP:-----mm	
GMED:----- mmHg	MVI:-----gr	
FE:-----%	IMVI:-----gr/ m ²	
DTSVI:----- mm	AEO:----- cm ²	
DTDVI:----- mm	IAEO:----- cm ² /m ²	
AO ASC:-----mm	IAo GRADO: I / II / III / IV	

VARIABLES OPERATORIAS

VÁLVULA: ----- Nº:----- TIEMPO CEC:----- min
 TIEMPO ISQUEMIA:-----min COMPLICACIÓN: SI/NO -----
 PROCEDIMIENTO ASOCIADO: SI/NO -----

VARIABLES POSTOPERATORIAS Y EN SEGUIMIENTO

FECHA DE REVISIÓN: ---/---/--- MESES DESDE IQ:-----
 SUPERVIVIENTE EN SEGUIMIENTO: SI/NO FECHA EXITUS: ---/---/---
 CAUSA EXITUS:-----
 ESTANCIA UCI:-----días ESTANCIA TOTAL:-----días
 REINTERVENCIÓN: SI/NO CAUSA:-----
 MUERTE PRECOZ A 30 DÍAS: SI/NO MUERTE TARDIA CCV: SI/NO
 NYHA2: I / II / III / IV COMPLICACIÓN: SI/NO -----
 HOSPITAL DE REFERENCIA:-----

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS EN SEGUIMIENTO

ESTADO DE LA PRÓTESIS: NORMOFUNCIÓN/ DES/ MISMATCH

VMAX2:-----m/s TIV2:-----mm
 GMAX2:----- mmHg PP2: -----mm
 GMED2:----- mmHg MVI2: -----gr
 FE2:-----% IMVI2: -----gr/ m²
 DTSVI2:----- mm AEO2:----- cm²
 DTDVI2:----- mm IAEO2:----- cm²/m²
 AO ASC2:-----mm DEHISC PERIPROTESICA: SI/NO
 GRADO: ----

4.4. Metodología estadística.

Las variables cualitativas se expresan codificadas como número y porcentaje, y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar (DE). La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2), y el test exacto de Fisher o el de Pearson con residuos corregidos (significación de Monte-Carlo) cuando fue preciso.

Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la t de Student para muestras independientes en caso de distribución normal. Si la distribución era diferente a la normal o de bajo número se utilizó un test no paramétrico (U de Mann-Whitney) para comparación entre medianas. Para analizar valores antes y después de la cirugía en un mismo grupo valvular se aplicaron para variables cualitativas el test de Mc Nemar y para cuantitativas la t de Student para datos apareados.

A las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado se les aplicó un análisis multivariado, mediante la regresión logística, paso a paso, para así detectar predictores independientes de mortalidad.

Se consideró estadísticamente significativa la diferencia entre variables cuando el valor de p era inferior a 0.05. El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

El análisis y los gráficos de supervivencia se realizaron siguiendo el método de Kaplan-Meier, al igual que la ausencia de DES y la ausencia de reintervención. En estos casos el estadístico utilizado para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos valvulares fue el *Log Rank* de Mantel-Cox.

4.5. Tratamiento de la bibliografía.

Fuentes bibliográficas:

- a) Catálogos bibliográficos: *Current contents* en sus versiones Life Sciences y Clinical Sciences, e *Index Medicus*.
- b) Base de datos: MEDLINE® (Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online) base de datos de la National Library of Medicine (NLM) de los Estados Unidos. Se accedió vía internet a través de los buscadores de las páginas PubMed y NLM Gateway.
- c) Archivos bibliográficos de la hemeroteca del Hospital Universitario Virgen Macarena y la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

De entre todos los archivos y artículos hallados, se seleccionaron los de mayor relevancia científica para la redacción de esta Tesis Doctoral.

5. RESULTADOS.

5.1 Análisis de datos generales

5.1.1. Población de estudio. Características basales preoperatorias.

Como se ha explicado detalladamente en la sección previa Población y Métodos, la población de este estudio la constituyen los 138 pacientes que desde abril de 2002 a diciembre de 2008 recibieron el implante de una válvula biológica en posición aórtica en el Hospital Universitario Virgen Macarena y cumplieran los criterios de inclusión.

En primer lugar se expondrán las características basales clínicas y ecocardiográficas preoperatorias de todos los pacientes, para apreciar cuál es el paciente *tipo* que precisa esta cirugía en nuestro medio, posteriormente los resultados intraoperatorios y postoperatorios precoces, y las variables clínicas y postoperatorias tardías durante el seguimiento, junto al pronóstico y la supervivencia general.

En segundo lugar se procederá a realizar un detallado análisis comparativo entre los dos conjuntos de pacientes que integran el total de la muestra, los pacientes con implante de prótesis soportadas (n=70, Mitroflow®) y los pacientes con implante de prótesis no soportadas (n= 68, *Stentless*, Freedom® y Freedom SOLO®) para establecer si existen realmente diferencias significativas entre ambos tipos valvulares.

Las características basales de estos 138 pacientes aparecen reflejadas en la **Tabla XIII**. La edad media de los pacientes fue de 74.3 ± 7.1 años, siendo el 54,4% de la muestra mayor de 75 años, y hubo un claro predominio del sexo femenino (65,2%).

La etiología principal de la valvulopatía aórtica fue claramente la degenerativa asociada a la edad (88,4%), mientras que el 11,6% restante se reparte entre las etiologías reumática (5,1%), congénita (4,3%) y endocárdica (2,2 %). En el 76,8% de los casos la cirugía fue indicada por la presencia de EAo severa, en el 5,8% por IAo severa y en el

17,4% por DLAo con predominio de estenosis severa. Cinco pacientes (7,4%) tuvieron procedimientos añadidos, cuatro de ellos un revascularización coronaria de un vaso, y el restante la sustitución de la aorta ascendente por un tubo supracoronario. Únicamente cuatro casos (2,9%) fueron intervenidos de urgencia.

En cuanto a las escalas de riesgo preoperatorias, el valor del EuroSCORE logístico medio fue del $8,3 \pm 5,2$ %, superior al del STS que fue del $4,6 \pm 4,5$ % de mortalidad esperada.

Atendiendo a las características clínicas, la inmensa mayoría de pacientes eran hipertensos (91,3%) y dislipémicos (65,9%). Además, el 37,7% tenía anemia, el 36,2% era diabético, el 23,2% EPOC, el 22,5% tenía CI, el 19,6% FAC, el 8% IRC, y el 5,1% había sufrido un AVC previo. Dos tercios de los pacientes (67,4%) estaban en clase funcional NYHA grado III (56,5%) o IV (10,9%), mientras que el resto se encontraba mayoritariamente en clase funcional II (31,9%). El valor medio de esta clase funcional fue de $2,8 \pm 0,6$

Como variables demográficas, cabe destacar que la altura media fue de 157,1 cm y el peso medio de 71,7 Kg, obteniéndose un IMC medio de 29 kg/m^2 indicativo de sobrepeso de segundo grado (*grado 1*: $\text{IMC} >25-27,5 \text{ kg/m}^2$; *grado 2*: $27,5$ a $<30 \text{ kg/m}^2$; *obesidad*: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), para unas SC medias de $1,7 \text{ m}^2$ (según los nomogramas tabulados para la SC, el valor de la SC debería ser de $1,5 \text{ m}^2$ en caso de normopeso, unos 55 Kg para 157 cm). Nos encontramos por tanto ante pacientes más pequeños, obesos, con menores SC que en otros estudios, y predominio femenino, que suele presentar los anillos aórticos de menor tamaño, como veremos más adelante.

Tabla XIII: Características clínicas basales preoperatorios de todos los pacientes intervenidos de SVAo con prótesis biológicas. Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje entre paréntesis. Las variables continuas en media \pm DE.

Variable	Valor (%) o media \pm DE	Variable	Valor (%) o media \pm DE
Sexo		SC (m²)	1.7 \pm 0.2
Hombre	48 (34.8)	Peso (kg)	71.7 \pm 12.2
Mujer	90 (65.2)	Altura (cm)	157.1 \pm 7.9
Edad	74.3 \pm 7.1	IMC (kg/ m²)	29 \pm 4.4
Edad >75	75 (54.4)	Tipo Lesión Ao	
EuroSCORE log	8.3 \pm 5.2	EAo	106 (76.8)
STS score	4.6 \pm 4.5	IAo	8 (5.8)
Urgencia	4 (2.9)	DLAo	24 (17.4)
HTA	126 (91.3)	Procedimiento	
DM	50 (36.2)	añadido	5 (7.4)
DLP	91 (65.9)	Coronario	4 (6)
CI	31 (22.5)	Tubo supracoronario	1 (1.4)
EPOC	32 (23.2)	Etiología	
IRC	11 (8)	Degenerativa	122 (88.4)
AVC	7 (5.1)	Reumática	7 (5.1)
Anemia	52 (37.7)	Congénita (bicúspide)	6 (4.3)
FAC	27 (19.6)	Endocarditis	3 (2.2)
Clasific. NYHA	2.8 \pm 0.6		
I	1 (0.7)		
II	44 (31.9)		
III	78 (56.5)		
IV	15 (10.9)		

La evaluación ecocardiográfica basal preoperatoria de todos los pacientes intervenidos mostraba una V_{max} de 4.5 ± 0.6 m/s con gradientes transvalvulares G_{max} de 90.1 ± 22.6 mmHg y G_{med} de 54.4 ± 17.9 mmHg como corresponde a una mayoría de casos con estenosis severa (94,2%). En caso de IAo severa (5,8%), el grado medio (I a IV) fue de 3.5 ± 0.8 . La FE media del VI se encontraba dentro de la normalidad ($58.3 \pm 8.4\%$).

Los marcadores de HVI son la MVI con un valor medio de 274.6 ± 38.6 gramos (indexado como IMVI en 163.2 ± 28.9 gr/m² valor muy elevado como comprobaremos en la siguiente sección) así como el grosor del TIV y la PP, con unas medias de 15.6 ± 1.5 mm y 15.06 ± 1.3 mm respectivamente. Los DTSVI y DTDVI se encontraban dentro de la normalidad, con valores de 32.6 ± 5.1 y 45.3 ± 5.4 mm. El AEO valvular medio era de 0.8 ± 0.2 cm² (indexado en IAEO 0.5 ± 0.1 cm²/m²) indicativo de estenosis severa. El diámetro medio de la aorta ascendente era de 31.5 ± 5.7 mm (dentro de la normalidad). En caso de diagnóstico de DLAo el grado medio de IAo acompañante de la estenosis severa era de 2.6 ± 0.9 . Estos hallazgos quedan reflejados en la **Tabla XVI** de la siguiente página.

Tabla XIV: Variables ecocardiográficas basales de todos los pacientes intervenidos de SVAo con prótesis biológicas. Variables continuas expresadas en media \pm DE.

Variable	Media \pm DE
V_{máx} (m/s)	4.5 \pm 0.6
G_{máx} (mmHg)	90.1 \pm 22.6
G_{med} (mmHg)	54.4 \pm 17.9
AEO (cm²)	0.8 \pm 0.2
IAEO (cm²/m²)	0.5 \pm 0.1
MVI (gr)	274.6 \pm 38.6
IMVI (gr/ m²)	163.2 \pm 28.9
TIV (mm)	15.6 \pm 1.5
PP (mm)	15.06 \pm 1.3
FE (%)	58.3 \pm 8.4
DTSVI (mm)	32.6 \pm 5.1
DTDVI (mm)	45.3 \pm 5.4
Ao Ascendente (mm)	31.5 \pm 5.7
Grado IAo si DLAo	2.6 \pm 0.9
Grado IAo si severa	3.5 \pm 0.8

5.1.2. Características intraoperatorias y postoperatorias precoces.

En cuanto a las variables intraoperatorias, el tiempo medio de isquemia necesario para la cirugía de todos los pacientes fue de 65.9 ± 15.4 minutos, mientras que el de CEC fue de 77.9 ± 18.5 minutos. Se implantaron 70 prótesis Mitroflow®, 54 prótesis Freedom® y 14 prótesis Freedom SOLO®. El tamaño valvular medio fue de 21 ± 1.5 mm, con el 56,5 % de las válvulas con diámetros externos menores o iguales a 21 mm, lo que se considera anillo pequeño. Únicamente el 18,8 % de las válvulas fueron de tamaños mayores o iguales a 25 mm, como podemos apreciar en la **figura 23** y la **Tabla XV**. El número más utilizado fue el de 21 mm en el 41.3% de los casos.

Atendiendo a las variables postoperatorias precoces, destacar el porcentaje de complicaciones postoperatorias, que se dieron en el 25.4% de los pacientes (35 pacientes con 37 complicaciones). La mortalidad precoz a 30 días fue del 10.8% (15 casos, 3 muertes en quirófano, 7 en las primeras 72 horas en la UCI y 5 en la planta de hospitalización) y el porcentaje de complicaciones mayores cardíacas o cerebrovasculares (ó MACCE, incluyendo muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ICC aguda, AVC o accidentes isquémicos transitorios) fue del 13% (18 casos). El resto de complicaciones fueron menores al 3%, encontrando sangrado y dehiscencia esternal en el 2.8%, necesidad de marcapasos definitivo y mediastinitis o infección profunda de la esternotomía (IPE) en el 2.1%, IRA, AVC y SRIS en el 1.4% y endocarditis, neumonía y sepsis en el 0.7%. No se hallaron IAM postoperatorios. La estancia media en la UCI fue de 4.6 ± 2.6 días, y la hospitalaria total de 15.2 ± 6.8 días.

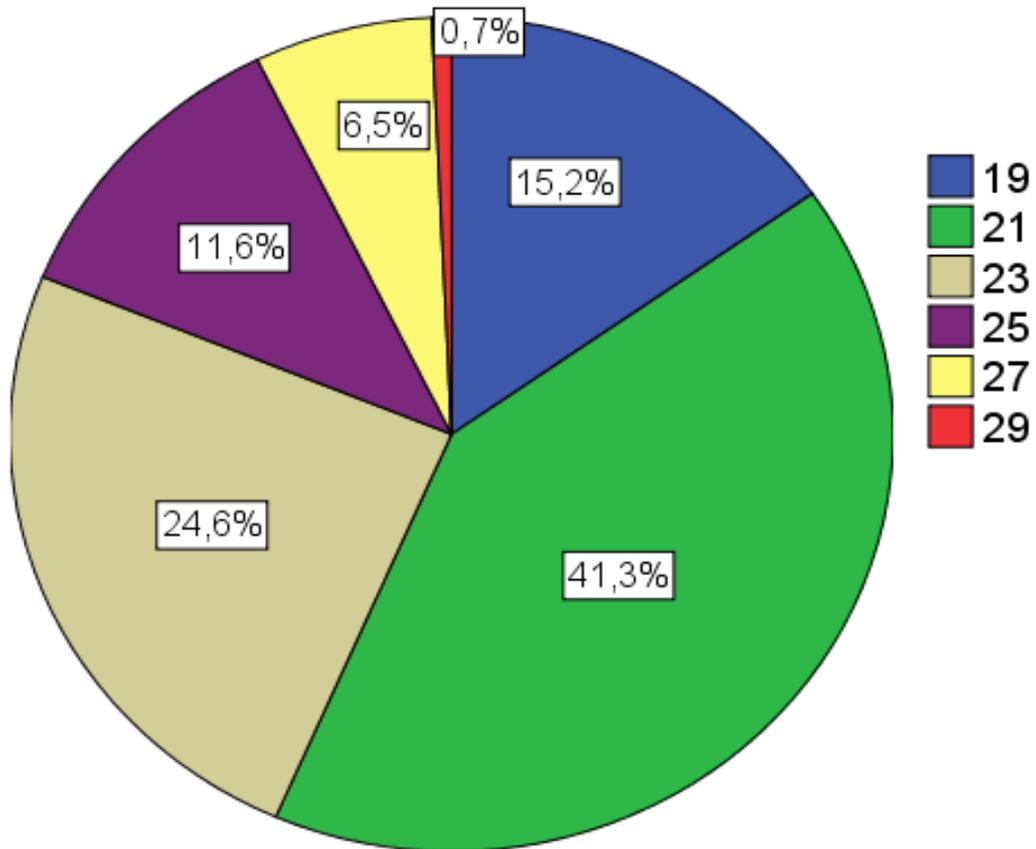


Figura 23: Gráfico de sectores del porcentaje de los tamaños valvulares utilizados.

Nótese la elevada proporción de pacientes con anillo pequeño, menor o igual a 21 mm (56.5%). El 81.1% es menor o igual a 23mm.

Tabla XV: Variables quirúrgicas precoces generales en n (%) y media \pm DE

VARIABLES INTRAOPERATORIAS	VALOR
Tiempo Isquemia (min)	65.9 \pm 15.4
Tiempo de CEC (min)	77.9 \pm 18.5
Tamaño valvular medio (mm)	21 \pm 1.5
Tamaños valvulares (mm)	70 Mitroflow, 54 Freedom y 14 SOLO
	19
	21 (15.2)
	21
	57 (41.3)
	23
	34 (24.6)
	25
	16 (11.6)
	27
	9 (6.5)
	29
	1 (0.7)
VARIABLES POSTOPERATORIAS PRECOSES	
Complicaciones precoces totales	35 pacientes (25.4) con 37 complicaciones
Complicaciones cardíacas/AVC (MACCE)	18 (13)
Muerte precoz < 30 días	15 (10.8)
IRA	2 (1.4)
IAM	0 (0)
AVC	2 (1.4)
SRIS	2 (1.4)
Marcapasos definitivo	3 (2.1)
Mediastinitis ó IPE	3 (2.1)
Endocarditis precoz	1 (0.7)
Neumonía	1 (0.7)
Sangrado	4 (2.8)
Dehiscencia esternal	4 (2.8)
Sepsis	1 (0.7)
Estancia en UCI (días)	4.6 \pm 2.6
Estancia Hospitalaria (días)	15.2 \pm 6.8

5.1.3. Variables clínicas postoperatorias tardías y relacionadas con la válvula durante el seguimiento.

El seguimiento medio fue realizado a los 43.9 ± 26.8 meses tras la cirugía. Durante el mismo, la clase funcional NYHA media fue de 1.76 ± 0.6 . El 95.1% de los pacientes se encontraban en clase I (30.1%) o clase II (65%). El 4.1% estaba en clase III y únicamente un caso (0.8%) en clase IV.

Hubo un total de 14 reintervenciones quirúrgicas desde el día de la cirugía hasta el momento del seguimiento (11.4%). En cuatro casos fue debido a sangrado postoperatorio precoz o taponamiento cardíaco (3.3%), en dos casos (1,6%) fue preciso realizar un desbridamiento quirúrgico de una IPE, en otros cuatro una refijación esternal por dehiscencia (3.3%) y sólo en 4 (3.3%) casos fue preciso reintervenir por afectación valvular, bien por DES en 3 casos (2.4%) bien por endocarditis tardía en un caso (0.8%).

Durante el seguimiento, la mortalidad tardía verificable de causa cardíaca fue de 4 casos (3.3%), falleciendo el resto de los pacientes por otras causas.

La frecuencia de DES²²⁶ (definida como cualquier empeoramiento en la clase funcional NYHA resultado de una anomalía intrínseca valvular que cause estenosis o insuficiencia, incluyendo reoperaciones, fracturas, perforaciones o alteración de componentes exceptuando infecciones o trombosis) hallada fue del 4.1% (5 pacientes) de los que 3 requirieron reintervención como explicamos previamente al cumplir los criterios de indicación quirúrgica. Se detectaron 11 DPP severas (IAEO $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) y 39 moderadas (IAEO $0.65 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) pero sin clínica ni repercusión asociada. En cinco pacientes (4%) se verificó la existencia de DPP severa con repercusión en la clase funcional NYHA. En 9 pacientes (7,3%) se halló algún grado de dehiscencia de la

sutura valvular con IAo a nivel periprotésico, siendo de grado ligero en 7 casos, sin significación clínica (5.7%) y de grado moderado en 2 casos (1.6%). **Tabla XVI.**

Tabla XVI: Variables clínicas postoperatorias tardías y relacionadas con la válvula en el seguimiento.

Variables en seguimiento (123 casos)	Valor n (%) o Media \pmDE
Seguimiento medio (meses)	43.9 \pm 26.8
NYHA clase funcional	1.76 \pm 0.6
	I 37 (30.1)
	II 80 (65)
	III 5 (4.1)
	IV 1 (0.8)
Reintervenciones quirúrgicas	14 (11.4)
	Causa valvular (DES)
	3 (2.4)
	endocarditis
	1 (0.8)
	Sangrado/taponamiento
	4 (3.3)
	IPE
	2 (1.6)
	Dehiscencia esternal
	4 (3.3)
Mortalidad tardía de causa cardíaca	4 (3.3)
Degeneración estructural significativa valvular (DES)	5 (4.1)
Mismatch (DPP) severo con repercusión asociada	5 (4)
Dehiscencia periprotésica	9 (7.3)
	Ligera
	7 (5.7)
	Moderada
	2 (1.6)

5.1.4 Variables ecocardiográficas postoperatorias durante el seguimiento.

Durante el seguimiento, los valores ecocardiográficos postoperatorios tardíos arrojaron una clara disminución estadísticamente significativa en los valores de la Vmáx, Gmáx, Gmed, MVI, IMVI, TIV, PP, DTSVI, DTDVI, mientras que hubo un incremento estadísticamente significativo en los valores de las AEO, IAEO, y sin significación estadística en los valores de FE y diámetro de aorta ascendente. En cuanto a la regresión de MVI, se redujo en $62,2 \pm 43,08$ gramos (un $21,5 \pm 14,8\%$) de media.

Tabla XVII: Variables ecocardiográficas postoperatorias durante el seguimiento. comparadas con los valores preoperatorios. Prueba t-Student para datos apareados.

Variable	Media \pm DE preop.	Media \pm DE seguim.	Valor de P
Vmáx (m/s)	4.5 \pm 0.6	2.4 \pm 0.7	0.001
Gmáx (mmHg)	90.1 \pm 22.6	26.1 \pm 16.7	0.001
Gmed (mmHg)	54.4 \pm 17.9	13.9 \pm 11.3	0.001
AEO (cm ²)	0.8 \pm 0.2	1.47 \pm 0.3	0.001
IAEO (cm ² /m ²)	0.5 \pm 0.1	0.86 \pm 0.21	0.001
MVI (gr)	274.6 \pm 38.6	211.6 \pm 32.4	0.001
IMVI (gr/ m ²)	163.2 \pm 28.9	124.7 \pm 20.8	0.001
TIV (mm)	15.6 \pm 1.5	13.9 \pm 1.6	0.001
PP (mm)	15.06 \pm 1.3	13 \pm 1.2	0.001
FE (%)	58.3 \pm 8.4	59.9 \pm 9	0.145 NS
DTSVI (mm)	32.6 \pm 5.1	29.6 \pm 5.5	0.001
DTDVI (mm)	45.3 \pm 5.4	43.7 \pm 4.9	0.004
Ao Ascendente (mm)	31.5 \pm 5.7	32 \pm 6.1	0.204 NS

En el caso de aquellos pacientes con FE deprimida menor del 50% (20 pacientes), existen diferencias estadísticamente significativas a favor de un incremento de esta FE durante el seguimiento medio de estos pacientes ($42,9 \pm 19,2$ meses) desde una media de $43,95 \pm 5,6$ % hasta una media de $56,5 \pm 12,19$ %. (**Tablas XVIII**).

Tabla XVIII: Estadísticos para muestras relacionadas en aquellos pacientes con FE deprimida menor del 50% preoperatoria.

		Media	N	Desviación estándar	<i>t-Student</i>
Par 1	FE1	43,95	20	5,652	0.0001
	FE2	56,5000	20	12,19793	

5.1.5. Predictores de mortalidad precoz y tardía. Análisis univariado y multivariado mediante regresión logística.

5.1.5.1. Predictores de mortalidad precoz a 30 días.

Para detectar las variables preoperatorias e intraoperatorias predictoras de mortalidad precoz, se procedió a realizar primero un análisis univariante de todas las variables cualitativas (**tabla XIX**) y cuantitativas (**tabla XX**) para detectar valores estadísticamente significativos. Con las variables que arrojaron diferencias estadísticamente significativas (EPOC [$p= 0,007$] y clase funcional NYHA IV [$p=0,002$]) o aquellas con valor de $p < 0,10$ (presencia de anillo pequeño menor o igual a 21 mm $p= 0,059$) se procedió a realizar un análisis de regresión logística para

comprobar si efectivamente dichas variables eran predictoras de mortalidad independiente.

El análisis multivariado (**Tabla XXI**) objetivó que la presencia de EPOC preoperatorio multiplica por 5,4 ($p=0,008$ OR 5,492 [IC95% 1,572-19,195]) el riesgo de mortalidad a 30 días, la clase funcional NYHA IV previa a la cirugía lo incrementa 13,2 veces ($p=0,0001$ OR 13,240 [IC95% 3,004-58,360]) y la presencia de un anillo pequeño (implante de válvula de tamaños 19 o 21 mm) lo incrementa 6,3 ($p= 0,022$ OR 6,385 [IC95% 1,308-31,167]). Sin embargo, este modelo de regresión realizado es excelente para descartar mortalidad precoz más que para pronosticarla, ya que como observamos en la **Tabla XXII**, el valor predictivo negativo (VPN) es del 100%, mientras que el valor predictivo positivo es del 13,3%. La interpretación de estos resultados es que todos aquellos pacientes de nuestro medio intervenidos que no presentaron ni anillo pequeño, ni clase funcional NYHA IV ni EPOC sobrevivieron a los 30 primeros días tras la cirugía, mientras que de aquellos pacientes que presentaban estas características, únicamente el 13,3% falleció. La validez global de este modelo fue del 90,6 %.

Tabla XIX: Análisis univariado de las variables cualitativas dicotómicas frente a la mortalidad precoz a 30 días (tablas de contingencia y estadístico χ^2 de cada variable).

NS: no significativo

	N	Porcentaje	VALOR DE P
SEXO	138	100,0%	1,000 NS
OCTOGENARIO	138	100,0%	0,327 NS
ANILLO \leq 21mm	138	100,0%	0,059 NS
URGENCIA	138	100,0%	0,372 NS
HTA	138	100,0%	1,000 NS
DM	138	100,0%	0,163 NS
DLP	138	100,0%	0,774 NS
CI	138	100,0%	0,774 NS
EPOC	138	100,0%	0,007
IRC	138	100,0%	0,341 NS
AVCpre	138	100,0%	1,000 NS
ANEMIA	138	100,0%	0,259 NS
NYHA IV	138	100,0%	0,002
REINTERVENCIÓN	138	100,0%	0,181 NS
FE MENOR DE 50%	138	100,0%	0,307 NS

Tabla XX: Análisis univariado de variables cuantitativas preoperatorias (t-Student).**NS: no significativo.**

	MORT. PRECOZ	Media	Desviación típ.	P
EDAD	si	76,27	5,89	0,251 NS
	no	74,04	7,17	
TAMAÑO VALVULAR	si	21,27	1,83	0,129 NS
	no	22,20	2,28	
IMC	si	28,82	4,62	0,852 NS
	no	29,04	4,38	
SC	si	1,68	,16	0,463 NS
	no	1,71	,16	
PESO_kg	si	69,73	11,45	0,517 NS
	no	71,90	12,28	
ALTURA_Cm	si	155,67	7,79	0,454 NS
	no	157,29	7,93	
CEC	si	79,33	17,61	0,751 NS
	no	77,72	18,62	
Tiempo ISQUEMIA	si	66,07	15,54	0,955 NS
	no	65,83	15,46	
FE	si	56,73	9,69	0,459 NS
	no	58,46	8,32	
Gmed	si	50,46	13,54	0,368 NS
	no	54,89	18,35	
MVI	si	278,44	45,15	0,755 NS
	no	274,19	38,15	
IMVI	si	165,70	30,09	0,787 NS
	no	162,94	28,95	
PP	si	14,93	1,07	0,798 NS
	no	14,84	1,23	
IOEA	si	,86	,14	0,432 NS
	no	,81	,22	
TIV	si	15,43	1,15	0,654 NS
	no	15,62	1,55	
DTSVI	si	31,80	4,36	0,596 NS
	no	32,70	5,16	
DTDVII	si	47,20	4,39	0,257 NS
	no	45,18	5,42	
Vmax	si	4,47	,41	0,817 NS
	no	4,51	,68	
Gmáx	si	85,00	12,68	0,353 NS
	no	90,77	23,48	

Tabla XXI: Análisis multivariante mediante regresión logística de las variables estadísticamente significativas en análisis univariante o con p menor a 0,10 para determinar variables predictoras independientes de mortalidad precoz durante el seguimiento.

	P UNIVARIANTE	P MULTIVARIANTE	ODDS RATIO (OR)	I.C. 95,0% para OR	
ANILLO \leq 21 mm	0,059 NS	,022	6,385	1,308	31,167
EPOC	0,003	,008	5,492	1,572	19,195
NYHA IV	0,0001	,0001	13,240	3,004	58,360

Tabla XXII: Valores predictivos del modelo de regresión logística (anillo pequeño, EPOC y clase funcional NYHA IV) para mortalidad precoz. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo. VN: verdadero negativo, VP: verdadero positivo, FN: falso negativo, FP: falso positivo.

MORTALIDAD PRECOZ OBSERVADA	MORTALIDAD PRECOZ ESPERADA		Total
	No	Si	
NO	123 (VN)	0 (FN)	123 (100% VPN)
SI	13 (FP)	2(VP)	15 (13.33% VPP)
TOTAL	136 (98.5%)	2(1.5%)	138(100%)

5.1.5.2 Variables independientes predictoras de mortalidad tardía.

Al analizar las mismas variables que en el apartado anterior, además de incluir variables postoperatorias como los valores ecocardiográficos y la clase funcional NYHA durante el seguimiento, apreciamos que de todas las variables cualitativas dicotómicas analizadas mediante tablas de contingencia y estadístico Chi-Cuadrado (χ^2), únicamente la presencia de anemia preoperatoria tuvo un valor estadísticamente significativo ($p= 0,034$), mientras que de todas las variables cuantitativas analizadas, el tiempo de CEC ($p= 0,018$), el tiempo de isquemia ($p=0,046$), el DTDVI ($p=0,008$) y el AEO preoperatoria ($p=0,014$) tuvieron valores estadísticamente significativos.

Al realizar un análisis multivariante mediante regresión logística de Mantel-Cox, verificamos si realmente estas variables eran predictoras independientes de mortalidad. Obtuvimos que la presencia de anemia preoperatoria era un marcador independiente de mortalidad tardía, multiplicando la probabilidad de la misma por 4 (OR= 4,026 [IC95% 1,237-13,103]) dentro de los primeros 8 años postoperatorios. En cuanto a las variables cuantitativas, apreciamos que el valor del tiempo de isquemia intraoperatorio ($p=0,01$ OR 1,037 [IC95% 1,009-1,067]) pese a resultar estadísticamente significativo en el análisis multivariante, sólo incrementó en un 3.7% el riesgo de mortalidad tardía durante el seguimiento a partir de valores superiores a 66,5 minutos, punto de corte establecido a partir de la creación de una curva de características operativas del receptor (COR), con un área de 0,639 bajo la curva. Esto indica que pese a la significación estadística no es un valor predictivo potente ya que el área es menor de 0.8, lo que no lo convierte en un factor de primer orden, como podemos comprobar al analizar sus intervalos de confianza muy cercanos al valor 1 (**tabla XXIII y figura 24**), si bien se precisan más estudios para verificar este punto. El resto de variables no fueron predictoras independientes de mortalidad tardía.

Tabla XXIII: Análisis multivariante mediante regresión logística de variables estadísticamente significativas en análisis univariante o con p menor de 0,10 para determinar variables predictoras de mortalidad tardía durante el seguimiento.

	P UNIVARIANTE	P MULTIVARIANTE	ODDS RATIO (OR)	I.C. 95,0% para OR	
				Inferior	Superior
Anemia preop	0,034	0,021	4,026	1,237	13,103
CEC	0,018	0,183 NS	1,059	,973	1,152
Tamaño valvular	0,073 NS	0,665 NS	,947	,739	1,213
Gmedio preop	0,083 NS	0,163 NS	1,022	,991	1,055
DTDVI preop	0,033	0,054 NS	,925	,746	1,007
AEO preop	0,014	0,280 NS	,181	,008	4,005
Tiempo Isquemia	0,003	0,010	1,037	1,009	1,067

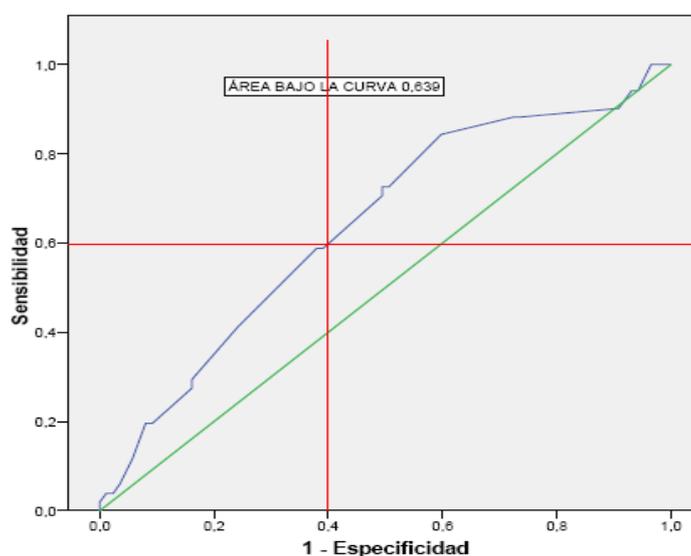


Figura 24: Curva COR para el tiempo de isquemia (línea azul). Coordenadas en líneas rojas. En verde línea de nulidad. Área bajo la curva azul = 0.639.

5.1.6. Evaluación pronóstica general. Supervivencia.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, podemos comprobar que el riesgo de la intervención implicó un 10,8% de mortalidad precoz observada a 30 días (15 casos de 138), ligeramente superior a la esperada (EuroSCORE 8,3%, STS 4,6%), a expensas de que un 27% de estas muertes precoces (4 casos) fueron de causa extracardíaca (2,9% del total, por hemorragia digestiva en un caso y otros 3 de causa infecciosa), siendo la mortalidad precoz de causa cardiovascular un 7,9%. El riesgo de complicaciones postoperatorias en estos pacientes es del 25.4%, siendo complicaciones MACCE el 13% como se expuso anteriormente.

Una vez superado este riesgo inicial de muerte y complicaciones postoperatorias precoces, podemos apreciar cómo la línea de ajuste de la curva de supervivencia tipo Kaplan-Meier (**figura 25**) es muy parecida a la de la población general española y andaluza hasta pasados los primeros 5 años (supervivencia del 68% frente al 73% de la población andaluza y 77% española, $p=NS$). A los 8 años tras la cirugía, la supervivencia observada es del 43% para los pacientes intervenidos, del 55% para la población sana andaluza ($p=NS$) y 60% para la española. La supervivencia esperada según esta línea de ajuste a 10 años es del 24% de los pacientes intervenidos que presentan un elevado índice de comorbilidades, mientras que es del 44% para la población del mismo estrato de edad en Andalucía y del 49% en España ($p<0,05$)

Esta supervivencia se produce en excelentes condiciones funcionales atendiendo a que el 95.1 de los pacientes supervivientes se encuentran en clase funcional NYHA menor o igual a II, como apreciamos previamente, a pesar de la elevada edad media a la hora de la intervención quirúrgica. No existieron diferencias significativas en la supervivencia en cuanto a edad (octogenarios, **Figura 26**), tamaño valvular implantado (**Figura 27**) sexo (**Figura 28**), FE preoperatoria menor del 50% (**Figura 29**), o

presencia de DPP o *mismacht* tanto moderado ($n=50$, $IAEO \leq 0.85 \text{ cm}^2$, **Figura 30**) como severo ($n=11$, $IAEO \leq 0.65 \text{ cm}^2$, **Figura 31**)

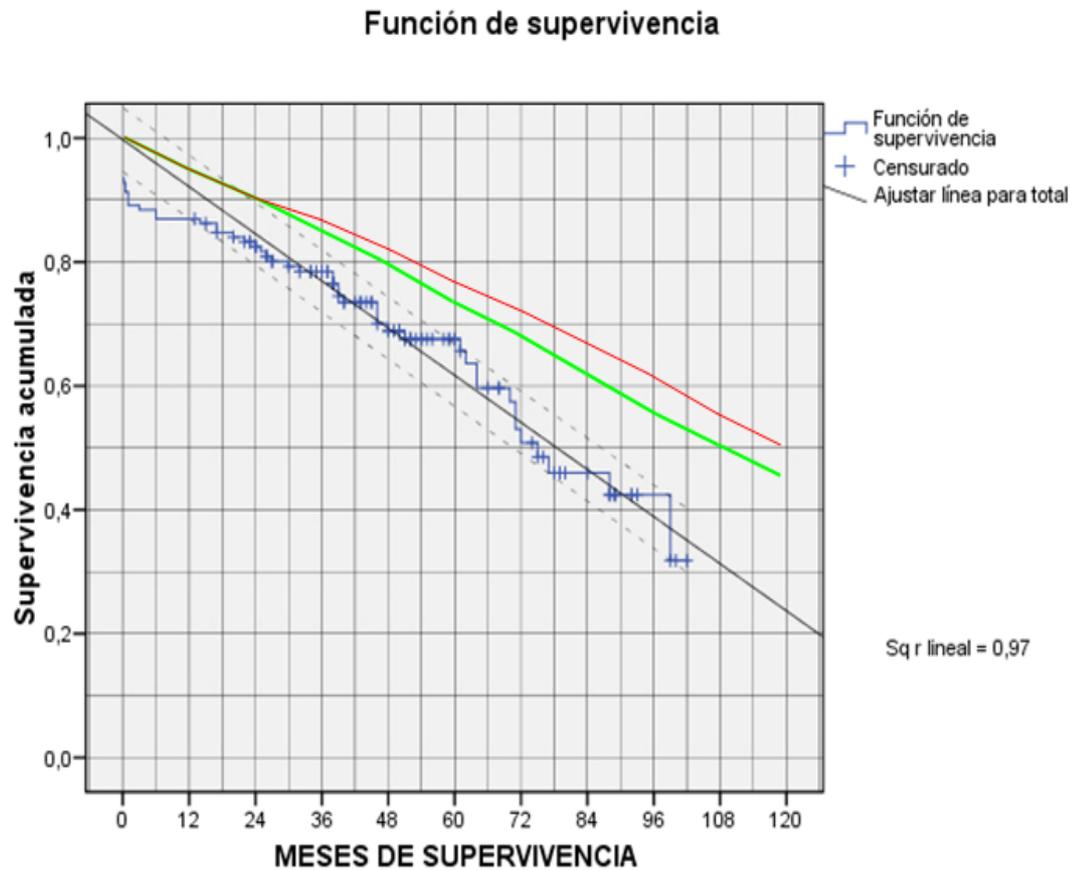


Figura 25: Supervivencia general según el método de Kaplan-Meier (línea azul escalonada, reconvertida mediante líneas de ajuste en línea negra central con intervalos de confianza representados por las líneas negras discontinuas, edad media de 74.3 ± 7.1 años), comparada con la supervivencia general de la población española (en rojo) y andaluza (en verde) de aquellos pacientes con una edad de 75 años según datos del Instituto Nacional de Estadística desde el año 1994 hasta el año 2005.

En la supervivencia de pacientes octogenarios ($n=31$), hemos demostrado que no existen diferencias significativas frente al resto de los pacientes en cuanto a pronóstico y supervivencia, con una prueba de Log Rank $p=0.285$ NS (**Figura 26**) en nuestro medio.

El 40% tienen una supervivencia a 8 años, con un seguimiento medio de 39.2 ± 21.7 meses y una clase funcional NYHA media de 1.67 ± 0.5 , encontrándose un 37% en clase I, un 59.3% en clase II y un sólo caso (3.7%) en clase III. Por tanto estos pacientes tienen un excelente pronóstico con muy buena calidad de vida en cuanto a sintomatología cardíaca.

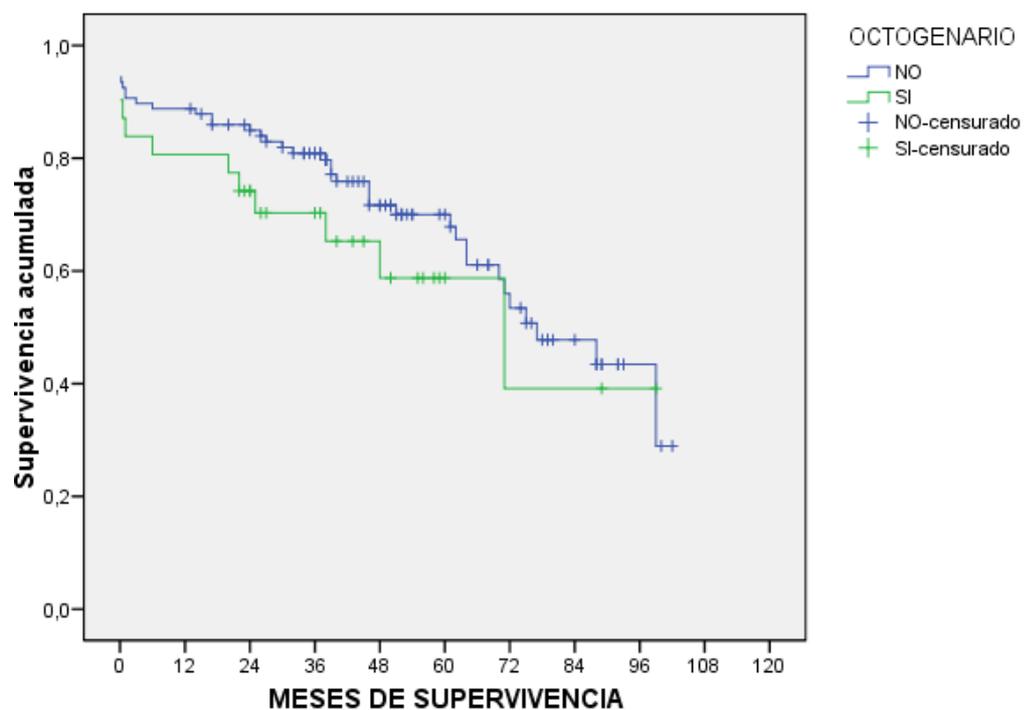


Figura 26: Supervivencia general tipo Kaplan Meier de los pacientes mayores de 80 años (verde) frente al resto de la muestra (azul). No existen diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.285$ NS).

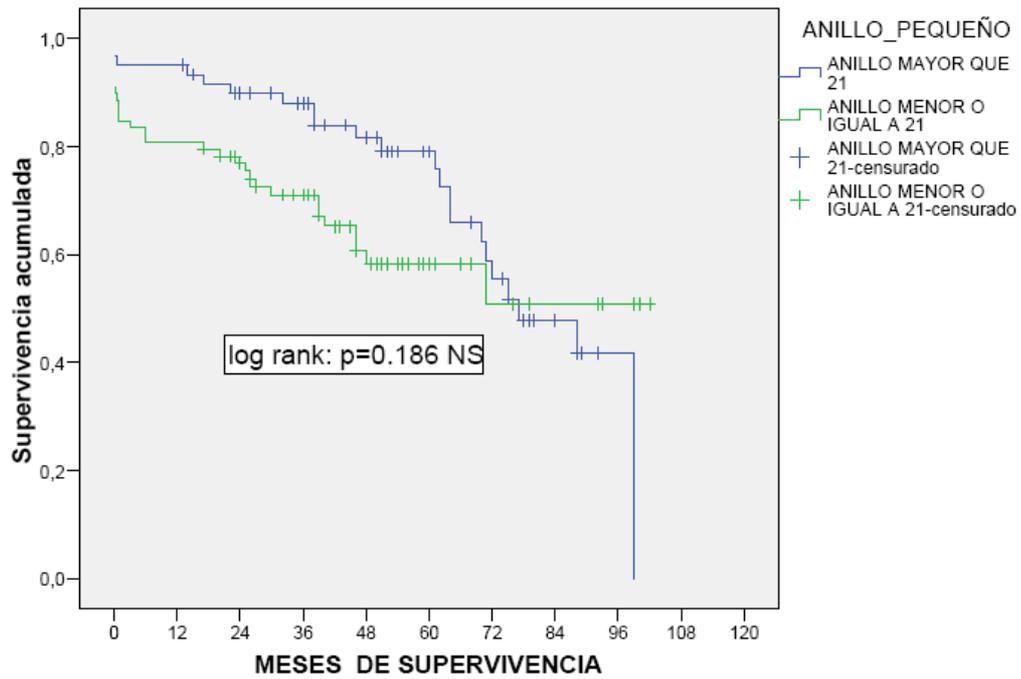


Figura 27: Gráfica de Supervivencia de Kaplan-Meier atendiendo al tamaño de anillo valvular implantado. NS: no significativo .

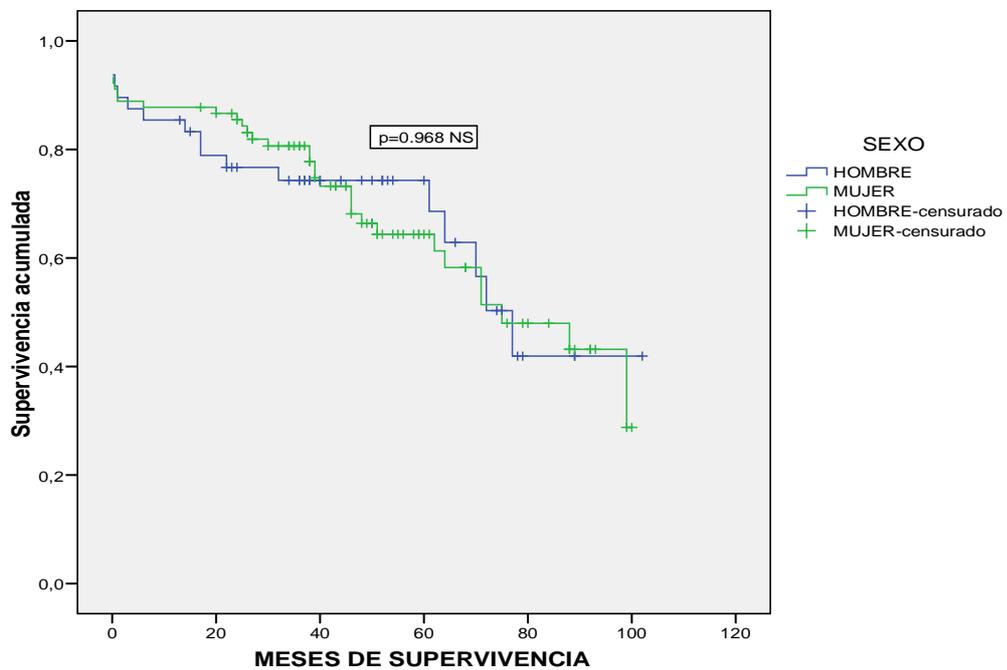


Figura 28: Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa por sexo entre hombres y mujeres. NS= no significativo.

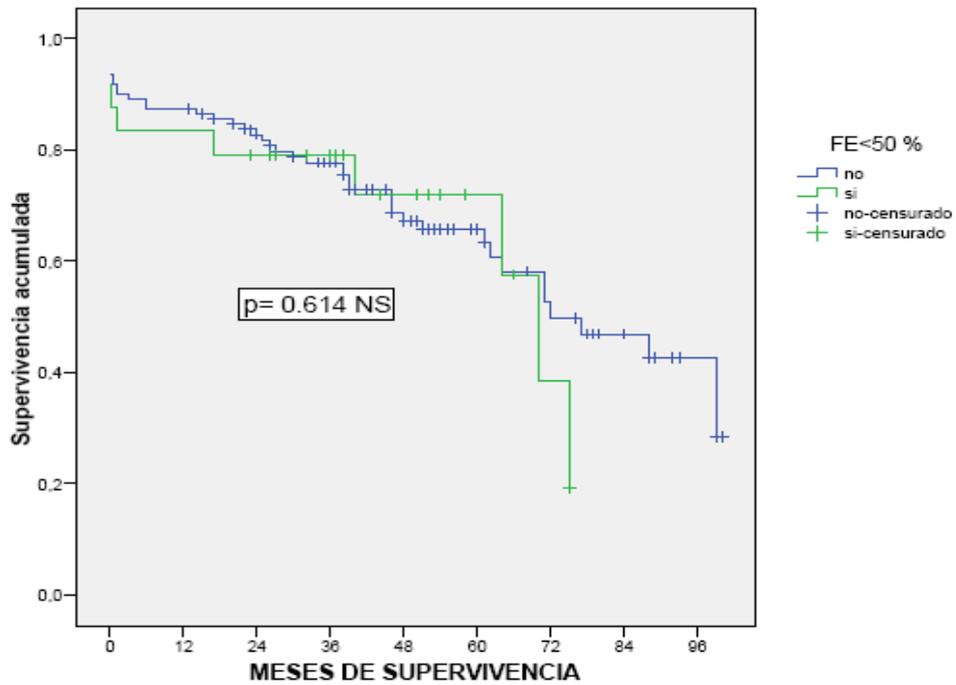


Figura 29: Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa en función de la FE. NS= no significativo.

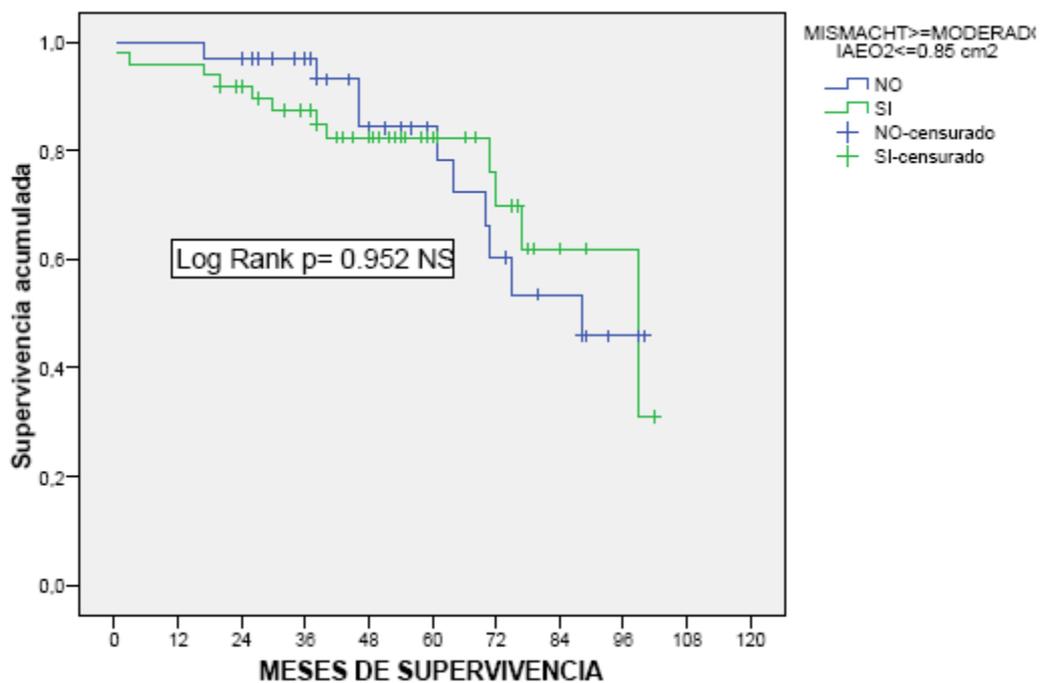


Figura 30: Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa en función de la presencia o ausencia de DPP ≥ moderada. NS= no significativo.

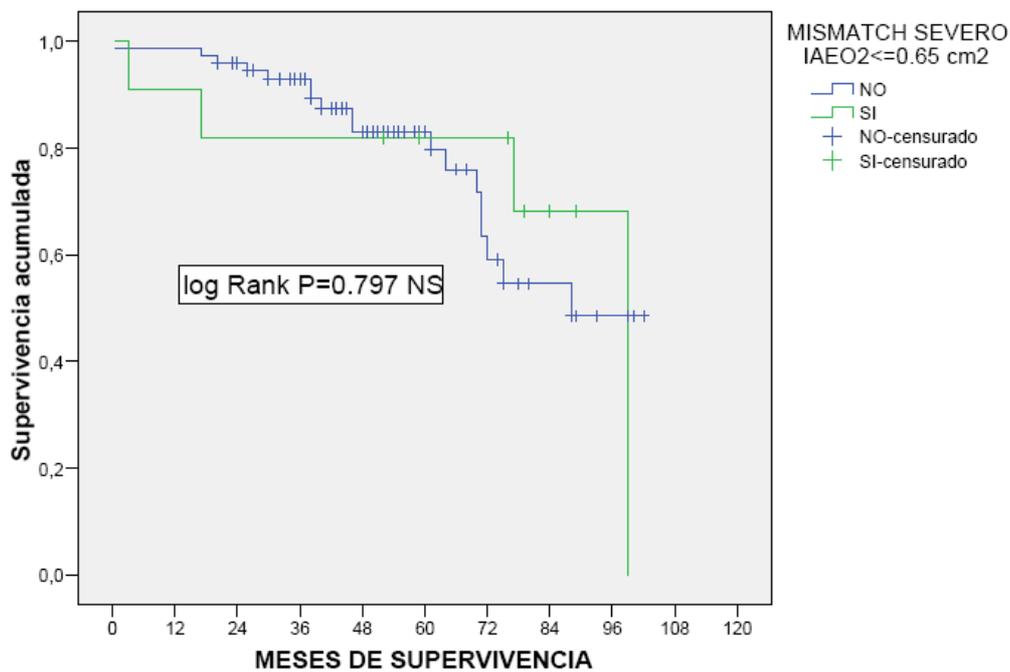


Figura 31: Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa función de la presencia o ausencia de DPP severa. NS= no significativo.

5.1.7. Frecuencia de degeneración estructural significativa (DES) y necesidad de reintervención relacionada con la válvula (NRRV).

La durabilidad general de las bioprótesis utilizadas es excelente, con una frecuencia de ausencia de DES del 96% a 8 años (5 casos en 96 meses), y una tasa de ausencia de necesidad de reintervención relacionada con la válvula (NRRV) del 96.7% a 8 años (4 casos, 3 DES y una endocarditis en 96 meses), como podemos apreciar en las **figuras 32 y 33**.

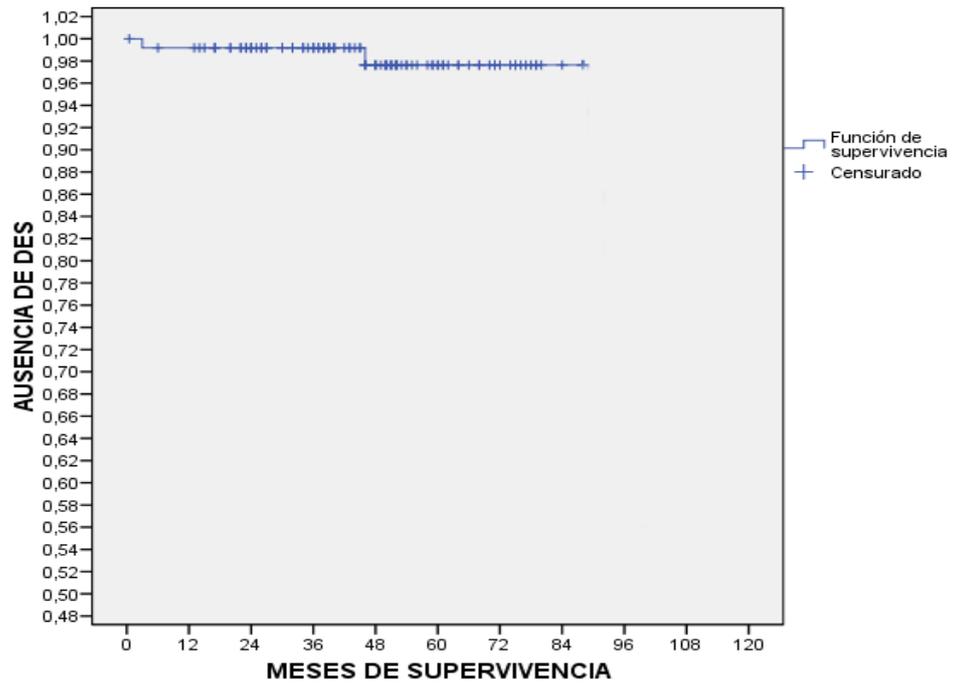


Figura 32: Gráfica tipo Kaplan Meier de ausencia de DES en el conjunto de bioprótesis utilizadas (n=123).

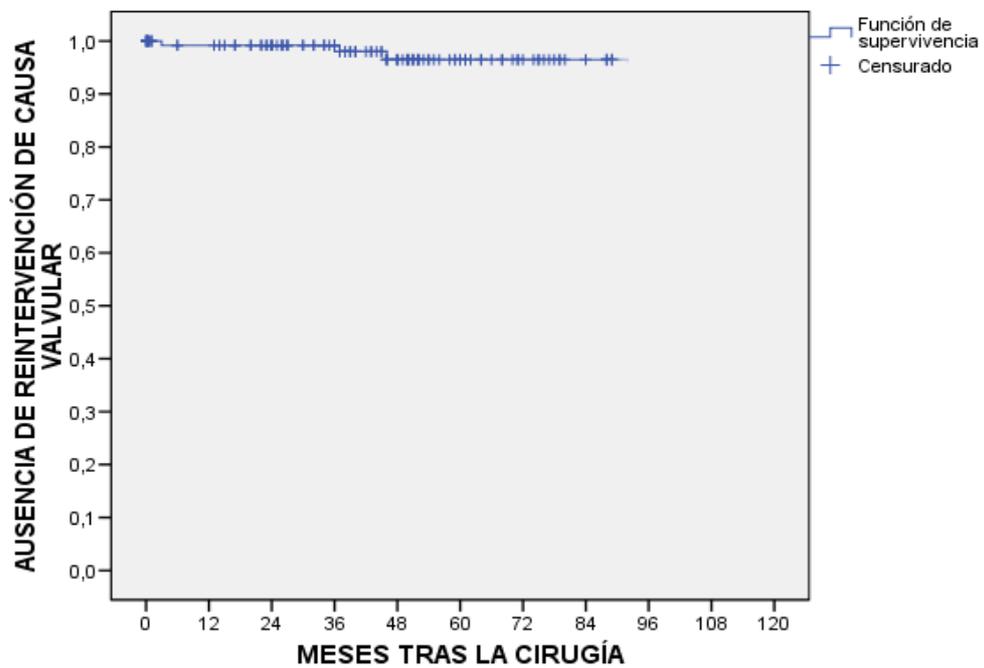


Figura 33: Gráfica tipo Kaplan Meier de ausencia de NRRV en el conjunto de bioprótesis utilizadas (n=123).

5.2. Análisis comparativo entre prótesis soportadas (grupo Mitroflow) y no soportadas (grupo *Stentless*).

5.2.1 Características basales preoperatorias clínicas y ecocardiográficas.

Al realizar una comparativa entre las características basales clínicas preoperatorias de los dos grupos valvulares existentes en el estudio, podemos observar que al ser un estudio analítico retrospectivo contiene algunas diferencias estadísticamente significativas entre grupos, como sesgo de selección.

Apreciamos que en el grupo de prótesis soportadas (grupo Mitroflow de aquí en adelante) los pacientes presentan mayor edad (76.2 ± 5.2 años) que en el de prótesis no soportadas (grupo *Stentless* de aquí en adelante, 72.3 ± 8.1 años), con un mayor porcentaje de pacientes mayores de 75 años (65.7% frente a 42.6%), y con un incremento del riesgo preoperatorio esperado, expresado mediante el EUROScore ($9,3 \pm 6$ % frente a 7.2 ± 3.9 %) y el STS score medio (5.6 ± 5.2 % frente a 3.5 ± 2 %) con diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, apreciamos que en el grupo *Stentless* existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de CI preoperatoria (30.9 % frente a 14.3%) mientras que en el grupo Mitroflow existen diferencias en cuanto a la presencia de AVC preoperatorio (10% frente a 0%). El resto de variables preoperatorias analizadas no presentaron resultados estadísticamente significativos, en cuanto a la distribución por sexos, urgencias, presencia de HTA, DM, DLP, EPOC, IRC, anemia, FAC, clasificación NYHA, superficie corporal, peso, altura, IMC, tipo de lesión aórtica, procedimientos añadidos ni etiología, como podemos apreciar en la **Tabla XXIV**.

Tabla XXIV: Comparativa de las características clínicas preoperatorias basales entre los pacientes receptores de prótesis soportadas (Mitroflow) y los de prótesis no soportadas (Stentless) . Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje entre paréntesis. Las variables continuas en media \pm desviación estándar. NS=no hay significación estadística. En negrita valores estadísticamente significativos ($p<0.05$).

Variable	Mitroflow (n=70)	Stentless (n=68)	p
Sexo			
Hombre	27 (38.6)	21 (30.9)	0.343 NS
Mujer	43 (61.4)	47 (69.1)	0.343 NS
Edad	76.2 \pm 5.2	72.3 \pm 8.1	0.001
Edad >75	46 (65.7)	29 (42.6)	0.006
EuroSCORE log	9,3 \pm 6	7.2 \pm 3.9	0.018
STS score	5.6 \pm 5.2	3.5 \pm 2	0.006
Urgencia	3 (4.3)	0 (0)	0.486 NS
HTA	62 (88.6)	64 (94.1)	0.248 NS
DM	25 (35.7)	25 (36.8)	0.898 NS
DLP	46 (65.7)	45 (66.2)	0.954 NS
CI	10 (14.3)	21 (30.9)	0.020
EPOC	20 (28.6)	12 (17.6)	0.128 NS
IRC	7 (10)	4 (5.9)	0.372 NS
AVC	7 (10)	0 (0)	0.013
Anemia	30 (42.9)	22 (32.4)	0.203 NS
FAC	15 (21.4)	12 (17.6)	0.576 NS
Clasificación NYHA	2.77 \pm 0.6	2.77 \pm 0.7	0.942 NS
I	0 (0)	1 (1,5)	0.591 NS
II	22 (31.4)	22 (32.4)	0.591 NS
III	42 (60)	36 (52.9)	0.591 NS

	IV	6 (8.6)	9 (13.2)	0.591 NS
SC (m²)		1.7 ± 0.16	1.7 ± 0.17	0.661 NS
Peso (kg)		71.1 ± 10.8	72.2 ± 13.5	0.600 NS
Altura (cm)		157.6 ± 8	156.6 ± 7.8	0.455 NS
IMC (kg/ m²)		28.7 ± 4	29.4 ± 4.7	0.313 NS
Tipo Lesión Ao				
	E Ao	52 (74.3)	54 (79.4)	0.439 NS
	I ao	3 (4.3)	5 (7.4)	0.439 NS
	D LAo	15 (21.4)	9 (13.2)	0.439 NS
Procedimiento añadido		0 (0)	5 (7.4)	0,101 NS
Revascularización Coronaria		0 (0)	4 (6)	0.250 NS
Tubo supracoronario		0 (0)	1 (1.4)	0.980 NS
Etiología				
	Degenerativa	62 (88.6)	60 (88.3)	0.813 NS
	Reumática	3 (4.3)	4 (5.9)	0.813 NS
	Congénita (bicúspide)	4 (5.7)	2 (2.9)	0.813 NS
	Endocarditis	1 (1.4)	2 (2.9)	0.813 NS

En cuanto al análisis comparativo de los valores ecocardiográficos preoperatorios, comprobamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas (Vmáx, Gmáx, Gmed, AEO, IAEO, MVI, IMVI, TIV, PP, FE, DT SVI, DTDVI, aorta ascendente ni grados de IAo en casos de DLAo ni IAo severa) entre los dos grupos, presentando ambos grupos similares características basales como podemos apreciar en la **Tabla XXV**.

Tabla XXV: Variables ecocardiográficas basales (preoperatorias). Variables continuas expresadas en media \pm DE. NS=no significativo

Variable	Mitroflow (n=70)	Stentless (n=68)	p
V_{máx} (m/s)	4.5 \pm 0.8	4.6 \pm 0.4	0.352 NS
G_{máx} (mmHg)	90.5 \pm 28.3	89.8 \pm 14.5	0.845 NS
G_{med} (mmHg)	53.9 \pm 20.1	55 \pm 15.4	0.736 NS
AEO (cm²)	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.1	0.890 NS
IAEO (cm²/m²)	0.5 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	0.604 NS
MVI (gr)	278 \pm 45.6	270.9 \pm 30.6	0.375 NS
IMVI (gr/m²)	166.5 \pm 33.4	160.7 \pm 24	0.334 NS
TIV (mm)	15.4 \pm 1.6	15.8 \pm 1.4	0.170 NS
PP (mm)	14.7 \pm 1.5	15 \pm 1	0.164 NS
FE (%)	57.5 \pm 9.2	59.1 \pm 7.6	0.275 NS
DTSVI (mm)	31.9 \pm 5.6	33.6 \pm 4.3	0.077 NS
DTDVI (mm)	45.9 \pm 5.9	44.7 \pm 4.6	0.227 NS
Ao Ascendente (mm)	31.5 \pm 5.5	31.6 \pm 6.2	0.949 NS
Grado IAO si DLAo	2.4 \pm 1	2.8 \pm 0.8	0.352 NS
Grado IAO si severa	3.7 \pm 0.6	3.7 \pm 0.6	1.000 NS

5.2.2. Variables intraoperatorias y postoperatorias precoces.

En cuanto al análisis de las variables intraoperatorias, es en este apartado donde hallamos las mayores diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de isquemia ($p=0,0001$ Mitroflow 59.5 \pm 14.3 frente a *Stentless* 72.3 \pm 13.8 minutos), al tiempo de CEC ($p=0,0001$, Mitroflow 71.4 \pm 17.9 frente a *Stentless* 84.6 \pm 16.7 minutos)

y a los tamaños valvulares implantados ($p=0,0001$, tamaño medio Mitroflow 21 ± 1.5 frente a *Stentless* 23.3 ± 2.3 mm), siendo éstos mayores en las prótesis no soportadas. Esto conlleva que también existen diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos por tamaño valvular en los números 19, 21, 23, 25 y 27 mm, habiéndose implantado en un 78.6% de los casos válvulas Mitroflow números 19 (25.7%) y 21 (52.9%) frente a un 66.2% de pacientes *Stentless* con prótesis mayores o iguales a 23 mm (4.4% número 19, 29.4% número 21, 30.9% número 23, 20.6% número 25, 13.2% número 27 y 1.5% número 29) como podemos apreciar en la **Tabla XXVI** de la siguiente página y en la **figura 34**.

En este apartado cabe destacar que se realizó un análisis especial de los tiempos de isquemia y de CEC, ya que en el grupo *Stentless* se utilizaron dos tipos diferentes de válvula (Freedom y Freedom SOLO), por lo que se procedió a realizar análisis por subgrupos. Estos análisis revelaron que existen diferencias estadísticamente significativas tanto en los tiempos de isquemia como en los tiempos de CEC entre los valores medios de las prótesis Freedom y Mitroflow (isquemia 15.1 minutos menor para Mitroflow), entre las prótesis Freedom y SOLO (isquemia 8.9 minutos menor para SOLO), y entre el grupo *Stentless* y Mitroflow (isquemia 12.8 minutos menor para Mitroflow), no arrojando diferencias significativas el análisis entre las prótesis SOLO y Mitroflow (isquemia 6.2 minutos menor para Mitroflow) debido probablemente al bajo número de este subgrupo de pacientes ($n=14$), como podemos apreciar en las **Tablas XXVII** (tiempo de isquemia) y **XXVIII** (tiempo de CEC) y en la **Figura 35**. Podemos apreciar cómo el grupo Mitroflow de prótesis soportadas presenta por tanto los menores tiempos de isquemia y CEC para su implante, y menores tamaños implantados.

Tabla XXVI: Variables intraoperatorias y postoperatorias precoces. Análisis comparativo.

Variables intraoperatorias	Mitroflow (n=70)	Stentless (n=68)	p	
Tiempo Isquemia (min)	59.5 ± 14.3	72.3 ± 13.8	0.0001	
Tiempo de CEC (min)	71.4 ± 17.9	84.6 ± 16.7	0.0001	
Tamaño valvular medio (mm)	21 ± 1.5	23.3 ± 2.3	0.0001	
Tamaños valvulares (mm)				
	19	18 (25.7)	3 (4.4)	0.0001
	21	37 (52.9)	20 (29.4)	0.0001
	23	13 (18.6)	21 (30.9)	0.050
	25	2 (2.9)	14 (20.6)	0.0001
	27	0 (0)	9 (13.2)	0.0001
	29	0 (0)	1 (1.5)	1.000 NS
Variables postoperatorias precoces				
Complicaciones precoces totales	17 (24.3)	18 (27)	0.917 NS	
Muerte precoz < 30 días	9 (12.9)	6 (8.9)	0.586 NS	
IRA	1 (1.4)	1 (1.5)	1.000 NS	
IAM	0 (0)	0 (0)	N/A	
AVC	1 (1.4)	1 (1.5)	1.000 NS	
SRIS	0 (0)	2 (3)	0.241 NS	
Marcapasos definitivo	1 (1.4)	2 (2.9)	0.617 NS	
Mediastinitis ó IPE	2 (2.9)	1 (1.5)	0.617 NS	
Endocarditis precoz	1 (1.4)	0 (0)	1.000 NS	
Neumonía	1 (1.4)	0 (0)	1.000 NS	
Sangrado	2 (2.8)	2 (2.8)	1.000 NS	
Dehiscencia esternal	0 (0)	4 (5.9)	0.056 NS	
Sepsis	0 (0)	1(1.5)	1.000 NS	
Complicaciones MACCE	11 (15.7)	7 (10.4)	0.435 NS	
Estancia en UCI (días)	4.3 ± 2.8	4.8 ± 2.5	0.228 NS	
Estancia Hospitalaria (días)	16.2 ± 8.4	14.2 ± 4.4	0.102 NS	

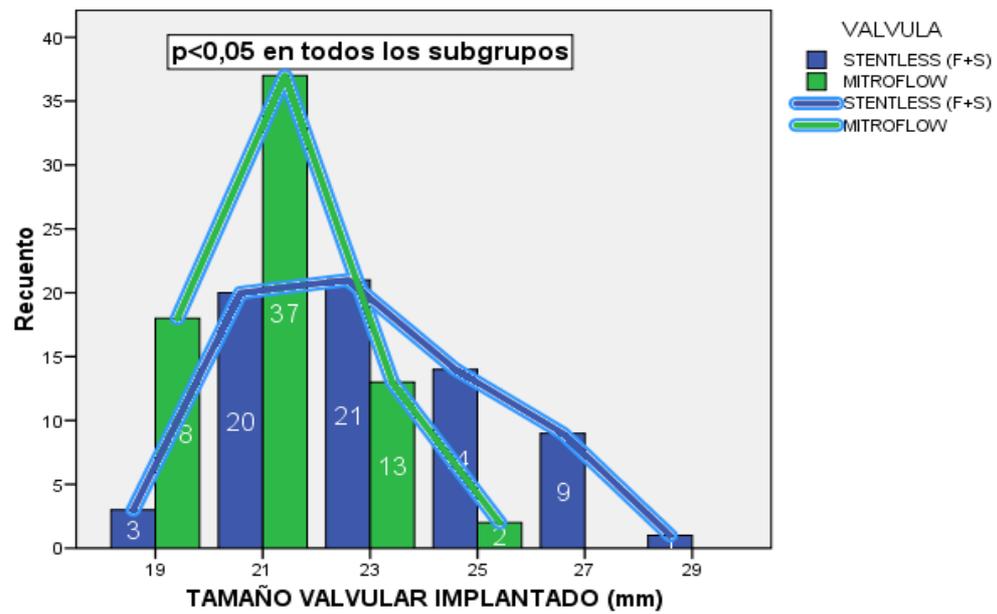


Figura 34: Gráfico de barras que compara las diferencias entre los tamaños valvulares implantados entre grupos. $P<0,05$ en todas las tallas excepto número 29.

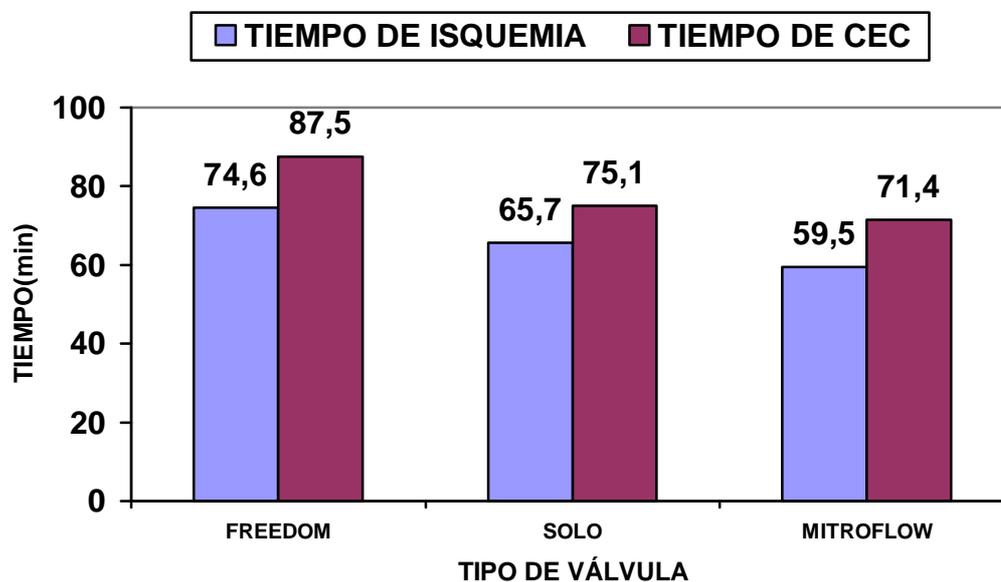


Figura 35: Gráfico de barras que compara las medias en minutos de los tiempos de isquemia y de CEC entre los tres tipos de válvulas utilizadas en el estudio.

TABLA XXVII: Análisis estadístico del tiempo de isquemia entre los tres tipos de prótesis biológicas utilizadas. T- Student para muestras independientes. NS= No significativo. *= NS debido probablemente al bajo número de prótesis SOLO disponibles para la comparación(n=14).

ANÁLISIS TIEMPO ISQUEMIA (t-Student)	Media (min) ± DE	p
Freedom / Mitroflow	74.6 ± 13 / 59.5 ± 14.3	0.0001
Freedom / SOLO	74.6 ± 13 / 65.7 ± 12	0.023
SOLO / Mitroflow	65.7 ± 12 / 59.5 ± 14.3	0.135 NS*
<i>Stentless</i> (Freedom+SOLO) / Mitroflow	72.3 ± 13.8 / 59.5 ± 14.3	0.0001

Tabla XXVIII: Análisis estadístico del tiempo de CEC entre los tres tipos de prótesis biológicas utilizadas. T- Student para muestras independientes. NS= No significativo.

***= NS debido probablemente al bajo número de prótesis SOLO disponibles para la comparación (n=14)**

ANÁLISIS TIEMPO CEC (t-Student)	Media (min) ± DE	p
Freedom / Mitroflow	87.5 ± 15,4 / 71.4 ± 17,8	0.0001
Freedom / SOLO	87.5 ± 15,4 / 75.1 ± 15	0.013
SOLO / Mitroflow	75.1 ± 15 / 71.4 ± 17,8	0.396 NS*
<i>Stentless</i> (Freedom+SOLO) / Mitroflow	84.6 ± 16,7 / 71.4 ± 17,8	0.0001

En cuanto al análisis comparativo de las variables postoperatorias precoces (**Tabla XXVI**, página 146), podemos comprobar cómo no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en ninguna de las variables analizadas, con similares mortalidad precoz (12.9% Mitroflow, 8.9% *Stentless*), número de complicaciones totales (24.3% Mitroflow frente a 27% *Stentless*), número de complicaciones MACCE (15.7% Mitroflow, 10.4% *Stentless*), días de estancia en la UCI (media de 4.3 ± 2.8 días Mitroflow frente a 4.8 ± 2.5 días *Stentless*) y días de estancia total hospitalaria (16.2 ± 8.4 días Mitroflow frente a 14.2 ± 4.4 días *Stentless*) entre grupos, si bien ésta es unos dos días menor a favor del grupo *Stentless* a pesar de no alcanzar la significación estadística.

5.2.3. Variables clínicas postoperatorias tardías y relacionadas con la válvula durante el seguimiento.

En este apartado analizaremos las variables clínicas y relacionadas con la válvula durante el seguimiento entre los dos grupos valvulares. Al llevar más tiempo utilizándose en nuestro servicio, las prótesis *Stentless* presentaron un tiempo de seguimiento mayor estadísticamente significativo en relación al grupo Mitroflow ($p=0,0001$, 57.3 ± 24.5 meses [rango 6-102] frente a 35.8 ± 15.6 meses [rango 1-60 meses]). El resto de variables no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Destacar que el 95.2% de los pacientes del grupo Mitroflow y el 95.1% del grupo *Stentless* se encuentran en clase funcional NYHA I o II. El índice de reintervenciones relacionadas con las válvulas fue muy bajo ($n=1$ 1.6% Mitroflow, $n=2$ 3.2% *Stentless*), si bien el porcentaje de reintervenciones por otra causa fue del 5.5% (4 casos) en el grupo Mitroflow y del 10% (7 casos) en el grupo *Stentless*, presentando el porcentaje de dehiscencia esternal en el grupo *Stentless* valores cercanos a la

significación estadística pero sin alcanzarla (0.056). La mortalidad tardía de causa cardíaca objetivable fue del 4.8% en el grupo Mitroflow y del 1.6% en el grupo *Stentless*.

De las variables relacionadas con la válvula durante el seguimiento, ninguna alcanzó significación estadística, siendo el porcentaje de DES del 1.6% en el grupo Mitroflow (1 caso) y del 6.6 % en el *Stentless* (4 casos), si bien éste último tiene mayor tiempo de seguimiento medio (cerca de dos años más, 21.5 meses). La determinación de *Mismatch* o DPP de grado al menos moderado ($IAEO \leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) con emperoramiento de la clase funcional NYHA fue hallada en el 6.5% del grupo Mitroflow (4 pacientes) y el 3.3% del grupo *Stentless* (2 pacientes). Se detectaron 11 DPP severas (8 en *Stentless* y 3 en Mitroflow, $IAEO \leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) y 39 moderadas (26 en *Stentless* y 24 en Mitroflow, $IAEO 0.65 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) de las que 5 pacientes (4%, 3 Mitroflow, 2 *Stentless*) presentaron repercusión en la clase funcional NYHA, no existiendo diferencias significativas entre grupos. El grado de hallazgo de dehiscencia periprotésica fue del 9.7% en el grupo Mitroflow (6 pacientes) frente al 4.9% del grupo *Stentless* (3 casos), siendo una de cada grupo de grado moderado y el resto de grado ligero. Todos estos datos se resumen en la **Tabla XXIX** de la siguiente página.

TABLA XXIX: Variables clínicas postoperatorias tardías y relacionadas con la válvula en el seguimiento.

Variables en seguimiento	Mitroflow (n=62)	Stentless (n=61)	p
Seguimiento medio (meses)	35.8 ± 15.6 [1-60]	57.3 ± 24.5 [6-102]	0.0001
NYHA clase funcional	1.71 ± 0.6	1.8 ± 0.5	0.359 NS
I	22 (35.5)	15 (24.6)	0.456 NS
II	37 (59.7)	43 (70.5)	0.456 NS
III	2 (3.2)	3 (4.9)	0.456 NS
IV	1 (1.6)	0 (0)	0.456 NS
Reintervenciones quirúrgicas	5 (7.1)	9 (13.2)	
Causa valvular	1 (1.6)	2 (3.2)	0.617 NS
endocarditis	1 (1.6)	0 (0)	1.000 NS
Sangrado/taponamiento	2 (3.2)	2 (3.2)	1.000 NS
IPE	1(1.6)	1 (1.6)	1.000 NS
Dehiscencia esternal	0(0)	4 (6.4)	0.056 NS
Mortalidad tardía causa cardíaca	3 (4.8)	1 (1.6)	0.620 NS
DES valvular	1(1.6)	4 (6.6)	0.205 NS
Mismatch (DPP) con repercusión	3 (4.8)	2 (3.3)	0.681 NS
Dehiscencia periprotésica	6 (9.7)	3 (4.9)	0.493 NS
Ligera	5 (8.1)	2 (3.3)	0.441 NS
Moderada	1 (1.6)	1 (1.6)	1.000 NS

5.2.4. Variables ecocardiográficas durante el seguimiento.

Durante el seguimiento se realizó una ecografía de control para analizar los valores ecocardiográficos tardíos. Estos valores no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos valvulares en ninguna de las variables analizadas, como podemos apreciar en la **Tabla XXX**, si bien los analizaremos detenidamente uno por uno para realizar análisis pos subgrupos de tiempo.

TABLA XXX: Variables ecocardiográficas durante el seguimiento. Comparativa entre prótesis soportadas (Mitroflow) y no soportadas (Stentless). Variables continuas expresadas en media \pm DE. NS: No significativo.

Variable	Mitroflow (n=62)	Stentless (n=61)	p
V_{máx} (m/s)	2.5 \pm 0.5	2.3 \pm 0.8	0.287 NS
G_{máx} (mmHg)	26.3 \pm 9.9	26.3 \pm 22	0.989 NS
G_{med} (mmHg)	13.9 \pm 6.4	14.2 \pm 15.1	0.878 NS
AEO (cm²)	1.4 \pm 0.2	1.5 \pm 0.4	0.136 NS
IAEO (cm²/m²)	0.84 \pm 0.18	0.87 \pm 0.23	0.444 NS
MVI (gr)	211.2 \pm 38.9	214.8 \pm 36.3	0.613 NS
IMVI (gr/m²)	124.3 \pm 23.3	124.4 \pm 18.6	0.991 NS
TIV (mm)	14 \pm 1.9	13.7 \pm 1.2	0.287 NS
PP (mm)	13.3 \pm 1.5	12.9 \pm 0.9	0.074 NS
FE (%)	59 \pm 10	60.6 \pm 7.7	0.314 NS
DTSVI (mm)	29.7 \pm 6.3	29.7 \pm 4.9	0.991 NS
DTDVI (mm)	43.4 \pm 5.2	44.5 \pm 4.9	0.249 NS
Ao Ascendente (mm)	32.3 \pm 4.7	30.4 \pm 4.9	0.130 NS

Este análisis por subgrupos en función del tiempo se realizó debido a los hallazgos descritos en las publicaciones prospectivas aleatorizadas más importantes^{7,8,9}, donde se apreciaron diferencias estadísticamente significativas dentro de los primeros 6-12 meses tras la cirugía en los valores de los gradientes transvalvulares, de las AEO y de la regresión de MVI. Al ser el presente trabajo un estudio retrospectivo y no tener todos los pacientes similar tiempo de seguimiento, decidimos realizar un análisis en subgrupos temporales. Estos subgrupos fueron para pacientes con seguimientos menores o iguales a 24 meses (26 casos), menores o iguales a 40 meses (57 casos), y mayores de 40 meses (69 casos).

La variables $V_{m\acute{a}x}$, $G_{m\acute{a}x}$, G_{med} e IAEO tuvieron resultados estadísticamente significativos en el primer subgrupo temporal, mientras que el resto de variables no arrojaron resultados significativos al analizarlas por estratos temporales.

- **Velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x}$).**

Presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=0,048$) entre ambos grupos valvulares (diferencia media de 0.36 m/s) dentro de los primeros 24 meses (media $15,4 \pm 8,3$ meses) de seguimiento, no existiendo diferencias significativas para el resto de subgrupos, como podemos apreciar en la **Tabla XXXI**.

Tabla XXXI: Análisis por subgrupos temporales de la $V_{m\acute{a}x}$ en el seguimiento (seg). NS= No significativo.

$V_{m\acute{a}x}$ (m/s)		≤ 24 meses		≤ 40 meses		>40 meses	
		<i>Stentless</i>	2.2 \pm 0.3	P=0.048	2.2 \pm 0.5	P=0.324 NS	2.4 \pm 0.9
Mitroflow	2.5 \pm 0.4	2.4 \pm 0.5	2.6 \pm 0.6				

- **Gradiente máximo (G_{máx}):**

Presenta diferencias estadísticamente significativas en los primeros 24 meses ($p=0,048$ NS, *Stentless* 20.1 ± 4.9 , *Mitroflow* 27.6 ± 9.3 mmHg, diferencia de 7.5 mmHg) para después igualarse, como podemos apreciar en la **tabla XXXII**.

Tabla XXXII: Análisis por subgrupos temporales del G_{máx} en el seguimiento (seg). NS= No significativo.

G _{máx} en mmHg		≤ 24 meses		≤ 40 meses		>40 meses	
		<i>Stentless</i>	20.1±4.9	P=0.048	20.9±8	$P=0.102$	28.4±25
<i>Mitroflow</i>	27.6±9.3	25.1±9	NS		28.4±10	NS	

- **Gradiente medio (G_{med}).**

Presenta diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo *Stentless* que presenta menores valores ($p= 0,044$, *Stentless* 8.9 ± 3.2 , *Mitroflow* 14.6 ± 6.5 mmHg, diferencia de 5.7 ± 3.3 mmHg) dentro de los primeros 24 meses de seguimiento (media $15,4 \pm 8,3$ meses, 1-24), para posteriormente ir igualándose los valores en los subgrupos menor o igual a 40 meses ($p=0,08$ NS, *Stentless* 9.9 ± 4.6 , *Mitroflow* 12.97 ± 6.3) y mayor de 40 meses ($p=0.871$ NS, *Stentless* 15.9 ± 7.2 , *Mitroflow* 15.4 ± 6.4 mmHg), como podemos apreciar en las barras de error de la **figura 36** y en la **Tabla XXXIII**.

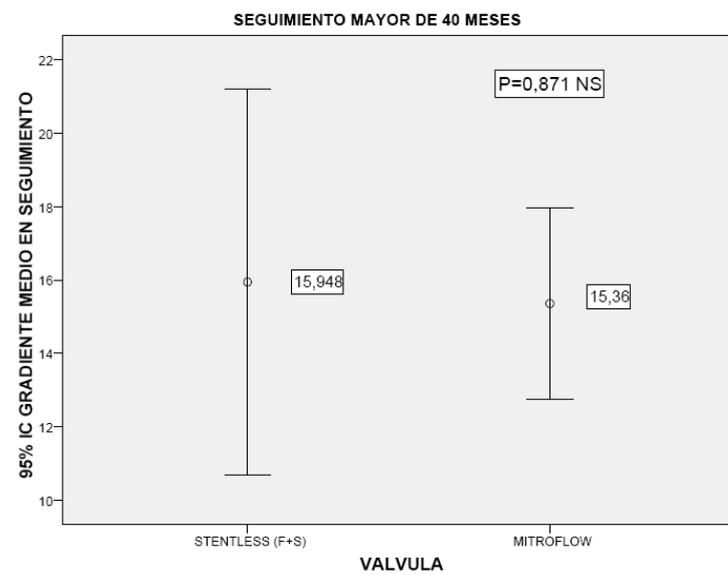
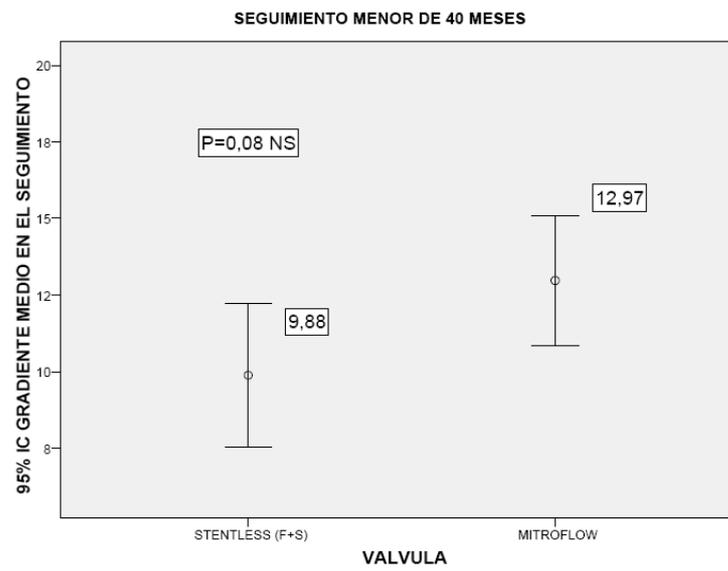
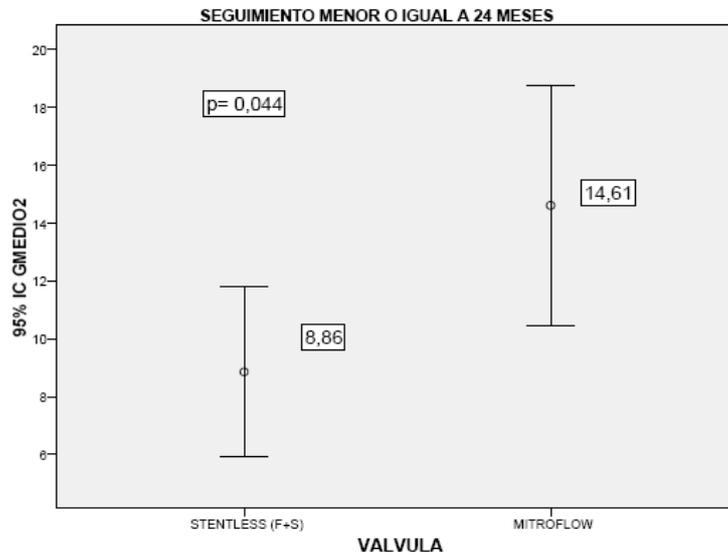


Figura 36: Comparativa entre ambos tipos valvulares y el gradiente medio transvalvular (mmHg) en función del tiempo de seguimiento menor o igual a 24 meses, menor o igual a 40 meses, y mayor que 40 meses. NS: no significativo. En los recuadros se indica el valor medio de cada tipo valvular.

Tabla XXXIII: Análisis por subgrupos temporales del gradiente medio (Gmed) en el seguimiento. NS= No significativo.

Gmed (mmHg)		≤ 24 meses		≤ 40 meses		>40 meses	
		Stentless	8.9 ± 3.2	P=0.048	9.9 ± 5	P=0.080	15.9±14
Mitroflow	14.6± 6.5	13 ±6	NS		15.4±6		NS

- **Índice del área efectiva del orificio (IAEO).**

Existen diferencias estadísticamente significativas dentro de los primeros 24 meses tras la cirugía, para igualarse los valores progresivamente en los otros dos estratos temporales. **Tabla XXXIV.**

Tabla XXXIV: Análisis por subgrupos temporales del IAEO en el seguimiento.

NS= No significativo.

IAEO (cm ² /m ²)		≤ 24 meses		≤ 40 meses		>40 meses	
		Stentless	0.87±0.15	P=0.048	0.94±0.23	P=0.372	0.85±0.23
Mitroflow	0.78±0.05	0.87±0.21	NS		0.82±0.15		NS

- *AEO, MVI, IMVI, TIV, PP, FE, DTDVI, DTSVI, Aorta ascendente (Ao Asc).*

No presentan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los 3 subgrupos temporales. **Tabla XXXV.**

Tabla XXXIV: Análisis por subgrupos temporales del resto de variables. NS= No significativo.

Variable	Válvula	≤ 24 meses		≤ 40 meses		>40 meses	
AEO (cm ²)	<i>Stentless</i>	1.5 ±0.3	P=0.238 NS	1.64±0.5	P=0.144 NS	1.47±0.4	P=0.338 NS
	Mitroflow	1.3±0.1		1.42±0.3		1.37±0.2	
MVI (gr)	<i>Stentless</i>	209.7 ±30	P=0.165 NS	213±34	P=0.731 NS	215±37	P=0.740 NS
	Mitroflow	225.2±39		210±36		211±44	
IMVI (gr/m ²)	<i>Stentless</i>	116.7±13	P=0.347 NS	123.7±18	P=0.959 NS	124±19	P=0.980 NS
	Mitroflow	126.7±25		124±23		124±25	
TIV (mm)	<i>Stentless</i>	13.8±1.9	P=0.905 NS	13.9±1.7	P=0.732 NS	13.6±1.1	P=0.359 NS
	Mitroflow	13.9±2.1		14.1±2.1		13.9±1.4	
PP (mm)	<i>Stentless</i>	13.3 ±1.3	P=0.943 NS	13.1±1.1	P=0.885 NS	12.9±0.8	P=0.164 NS
	Mitroflow	13.3±1.4		13.1±1.7		13.1±0.8	
FE(%)	<i>Stentless</i>	65.5 ±9	P=0.138 NS	62 ±8	P=0.151 NS	60±8	P=0.711 NS
	Mitroflow	57.4±12		58±12		60±6	
DTDVI (mm)	<i>Stentless</i>	43.3 ±7	P=0.717 NS	44.1±5	P=0.831 NS	44.6±5	P=0.184 NS
	Mitroflow	44.3±6		43.6±6		43.1±4	
DTSVI (mm)	<i>Stentless</i>	26.3 ±6	P=0.303 NS	28.3 ±5	P=0.360 NS	30.2±5	P=0.410 NS
	Mitroflow	29.3±6		30.1±7		29.2±5	
Ao Asc (mm)	<i>Stentless</i>	29 ±3	P=0.150 NS	30.5 ±3	P=0.245 NS	31±5	P=0.457 NS
	Mitroflow	32±5		32±4		32±5	

- **Regresión de la masa ventricular izquierda.**

Atendiendo a los valores anteriores, tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la diferencia de regresión en el valor y el porcentaje de la MVI comparando los dos grupos valvulares, ni en la media general (**Tabla XXXVI y Figura 37**) ni en el análisis por subgrupos (debido probablemente al bajo número de casos en el primer subgrupo, n=26), si bien este último arroja valores más favorables debido a una mayor regresión de la MVI en el grupo *Stentless* (25.8 gramos más de regresión, un 9.5 % más en el subgrupo menor o igual a 24 meses), diferencia que como en las variables analizadas previamente se atenúa con el paso del tiempo, igualándose e incluso superando el grupo Mitroflow al *Stentless* al alcanzar los 40 meses de seguimiento, como podemos ver en las **Tablas XXXVI y XXXVII**.

Tabla XXXVI: valor y porcentaje de regresión de MVI en función del tipo valvular implantado durante el seguimiento medio (43.9 ± 26.8 meses). NS=No significativo.

	VALVULA	Media \pm DE	Valor P
Regresión MVI %	<i>STENTLESS</i> (F+S)	20.8 \pm 12.2	0.662
	MITROFLOW	22.3 \pm 17.6	NS
Regresión MVI (gr)	<i>STENTLESS</i> (F+S)	57.9 \pm 36	0.332
	MITROFLOW	67.2 \pm 50	NS

Tabla XXXVII: Análisis por subgrupos temporales de la regresión (REG) de la MVI en gramos y en porcentaje durante en el seguimiento. NS= No significativo.

		≤24 meses		≤ 40 meses		>40 meses	
REG MVI (gr)	<i>Stentless</i>	78 ±43	P=0.154 NS	58.7±34	P=0.761 NS	62±37	P=0.200 NS
	Mitroflow	52.2 ± 35		64.1±56		74±35	
REG MVI %	<i>Stentless</i>	28.3 ±14	P=0.110 NS	21.6±11	P=0.907 NS	21±13	P=0.255 NS
	Mitroflow	18.8±10		21±20		25 ± 9	

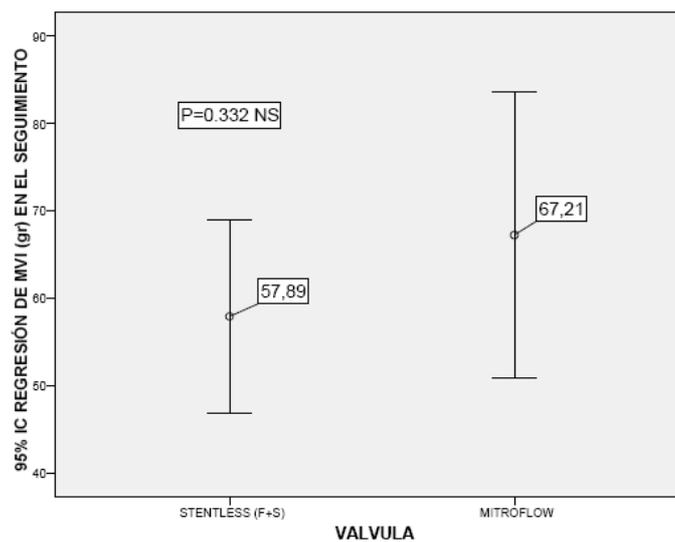
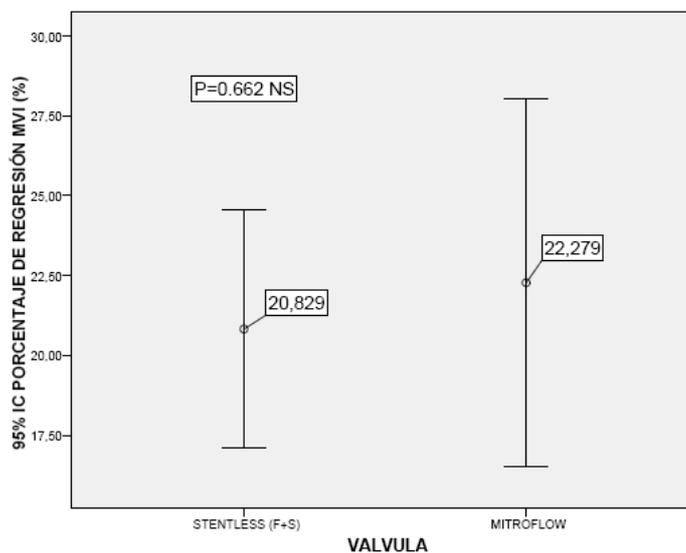


Figura 37: Gráficos de barras de error para la regresión de la IMVI durante el seguimiento en cuanto a la diferencia en gramos y porcentaje respecto al valor medio preoperatorio.

La regresión en el IMVI respecto de su valor preoperatorio medio (166.5 ± 33.4 g/m² en el grupo Mitroflow y de 166.7 ± 24 g/m² en el de *Stentless*) fue de 42.2 g/m² en el grupo Mitroflow (124.3 ± 23.3 g/m², un 25.3% de reducción) y de 36.3 g/m² en el grupo *Stentless* (124.4 ± 18.6 g/m², un 22.6% de reducción). Los resultados de la regresión del IMVI por subgrupos temporales no objetivan diferencias significativas (**Tabla XXXVIII**). La regresión completa de la HVI (considerada como IVMI < 134 g/m² en varones y < 110 g/m² en mujeres²²⁷) se consiguió en un tercio de las mujeres (33%) y en un 80% de los varones, debido probablemente a expensas del menor tamaño del anillo aórtico presente en el sexo femenino, como podemos apreciar en la **Figura 38**.

Tabla XXXVIII: Análisis por subgrupos temporales de la regresión (REG) del IMVI, diferencia en g/m² y porcentaje partir del valor preoperatorio en el seguimiento (seg). NS= No significativo.

		≤ 24 meses		≤ 40 meses		> 40 meses	
REG IMVI (g/m²)	<i>Stentless</i>	44 ± 8	P=0.347 NS	37 ± 5.7	P=0.959 NS	36 ± 6	P=0.980 NS
	Mitroflow	39.8 ± 10.3		42.4 ± 11.3		42 ± 8	
REG IMVI (%)	<i>Stentless</i>	27.8%	P=0.347 NS	23%	P=0.959 NS	22.5%	P=0.980 NS
	Mitroflow	23.91%		25.4%		25.1%	

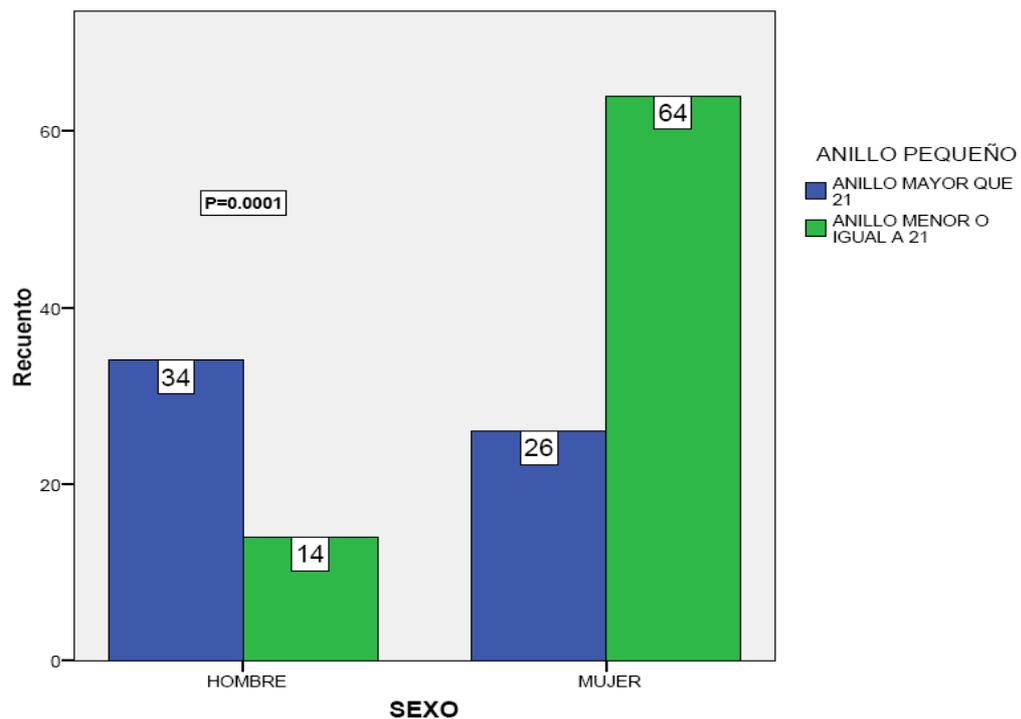


Figura 38: Gráfico de barras atendiendo al sexo y al tamaño valvular implantado (anillo pequeño si es ≤ 21 mm). χ^2 con $P=0.0001$. Número de pacientes en los recuadros blancos.

Para determinar el posible factor de confusión de la HTA en este apartado, se realizó una comparativa para determinar la implicación de esta variable en la regresión de la MVI. Se detectó que los pacientes no hipertensos tenían una mayor regresión de la MVI y del IMVI (**Tabla XXXIX**), en concreto 11.4 gramos más (5%) que el grupo hipertenso, o 5.1 g/m² de IMVI (3.1 % de diferencia) durante el seguimiento medio, si bien los resultados no fueron estadísticamente significativos, debido probablemente al escaso porcentaje de pacientes no hipertensos de la muestra (91.3% HTA, 8.7% no HTA).

Tabla XXXIX: Influencia de la HTA en la regresión del IMVI durante el seguimiento medio. NS=No significativo.

	Variable	Media \pm DE (%)	Valor P
Regresión IMVI (g/m²)	HTA	38.4 \pm 9 (23.5%)	0.534 NS
	No HTA	43.5 \pm 3 (26.6%)	

Analizando la proporción de pacientes que logran la regresión completa de la HVI (considerada como valores de IMVI en varones <134 g/m² y en mujeres < 110 g/m²) observamos que el 100% de los varones no hipertensos lo consiguen, frente al 66% de los hipertensos, mientras que en las mujeres únicamente lo consigue el 21% del total de hipertensas, sin existir diferencias entre grupos debido al bajo número de casos sin HTA (8.7%) como comentamos previamente.

5.2.5. AEO e IAEO *in vivo* en las prótesis Mitroflow y Freedom.

En el grupo Mitroflow se confirmaron e incluso mejoraron los datos obtenidos en otros estudios en cuanto al tamaño valvular *in vivo* del AEO e IAEO (Tabla XL, actualización de la Tabla XI del presente trabajo), mientras que en el grupo Freedom los valores *in vivo* durante el seguimiento medio fueron menores que los publicados *in vitro* (Tabla XLI), probablemente a que las ecografías de control en este grupo se realizaron con mayor tiempo de seguimiento, con la subsiguiente y progresiva reducción del AEO por degeneración subclínica. No existieron diferencias entre grupos durante el seguimiento medio, si bien la tendencia es que los IAEO sean algo menores en el grupo Mitroflow, presentando la válvula de 19 mm un IAEO compatible con DPP moderada.

Tabla XL: Comparación in vitro²⁰¹ e in vivo a 11 meses¹⁹⁹, 12 meses^{202, 203} y en la presente Tesis Doctoral (seguimiento medio 35.8 ±15.6 meses) de los AEO e IAEO de la bioprótesis Mitroflow.

Modelo n° (mm)	AEO in vitro ²⁰¹ , cm ²	AEO Jamieson ¹⁹⁹ et al. cm ²	AEO Leva ²⁰² et al cm ²	AEO /IAEO Conte ²⁰³ et al. cm ²	AEO Rodríguez Caulo, cm ²	IAEO Rodríguez Caulo cm ² / m ²
19	1,7	1,4	1,3	1,05/0.67	1,38	0.83
21	2,1	1,4	1,6	1,22/0.70	1,46	0.85
23	2,8	1,8	2,3	1,37/0.73	1,54	0.87
25	3,2	1,8	2,5	1,60/0.79	1,81	1.03

Tabla XLI: Comparación in vitro y en la presente Tesis Doctoral (seguimiento medio 72.3 ±13.8 meses) de los AEO e IAEO in vivo de la bioprótesis Freedom.

N/A: no aplicable por n=3

Talla Freedom (mm)	AEO cm ² (in vitro)	AEO cm ² (in vivo)	IAEO in vivo (m ² / cm ²)
19	2	N/A	N/A
21	2,4	1.50	0.93
23	2,9	1.61	0.93
25	3,5	1.72	0.97
27	5,1	1.85	0.98
29	5.6	2.40	1.26

Debido al escaso número de prótesis SOLO (n=14) sobre todo en tamaños pequeños, se desistió de realizar tablas comparativas de IAEO, al no ser representativas.

5.2.6. Evaluación pronóstica y supervivencia.

En cuanto al análisis comparativo de la supervivencia con el método Kaplan-Meier entre los dos grupos valvulares, se apreció que no existían diferencias estadísticamente significativas (Log Rank $p= 0.102$ NS, **Figura 39**), si bien se aprecia una tendencia levemente favorable a las prótesis *Stentless* (debido probablemente a que el grupo Mitroflow tiene anillos menores y éste es un factor independiente de mortalidad precoz a 30 días) hasta los 5 años de supervivencia, ya que después se igualan, con solapamiento de los intervalos de confianza al 95% y líneas de ajuste logarítmico que estiman similar supervivencia a 10 años .

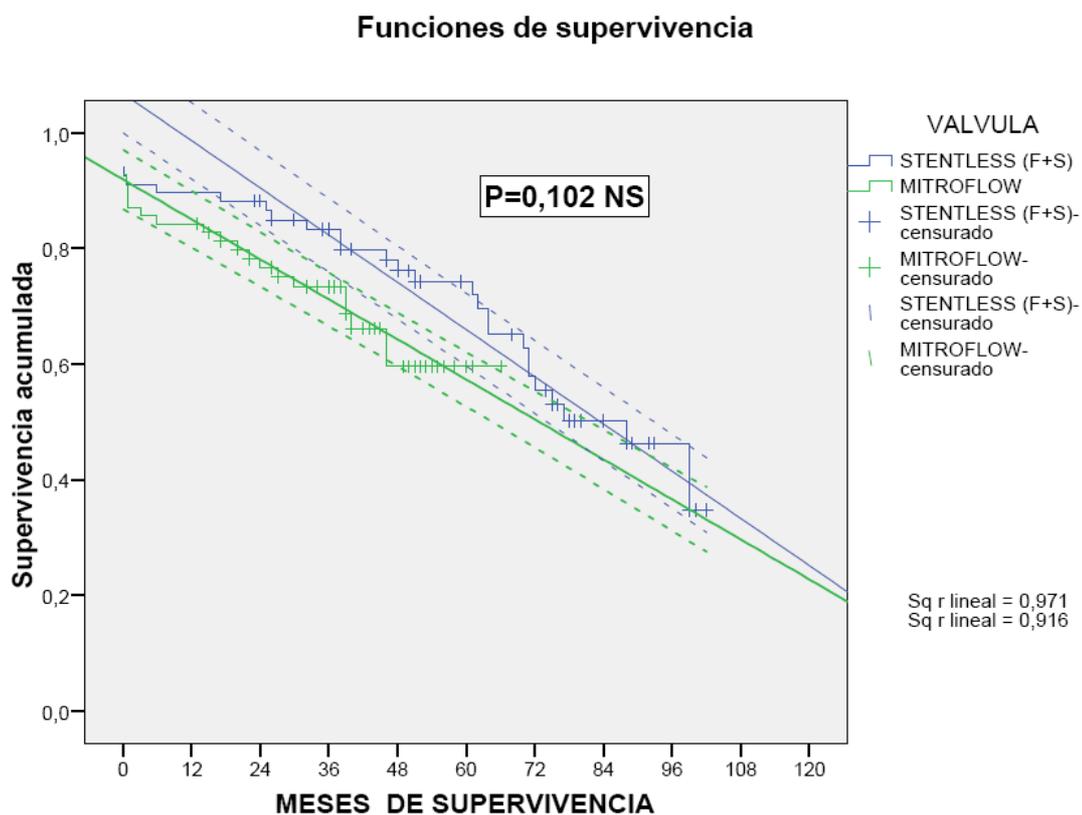


Figura 39: *Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa entre prótesis soportadas y no soportadas. En líneas discontinuas los IC 95%, en líneas rectas continuas, líneas de ajuste de supervivencia. NS= no significativo.*

Para objetivar la supervivencia real mitigando el efecto del sesgo de selección que presenta el estudio al ser un estudio retrospectivo, realizamos un ajuste de los pacientes intervenidos de válvula aórtica biológica (en la edad, en el valor de las escalas de riesgo preoperatorio y en el tamaño valvular implantado, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos), para apreciar cómo serían las gráficas de supervivencia. A pesar de perder algunos casos (*matching*, $n=90$, 43 *Stentless* y 47 *Mitroflow*) observamos que con dicho ajuste no existe ninguna diferencia a lo largo de todos los tramos de supervivencia (**Figura 40**).

Supervivencia en grupos ajustados por edad, escalas de riesgo y tamaño de válvula

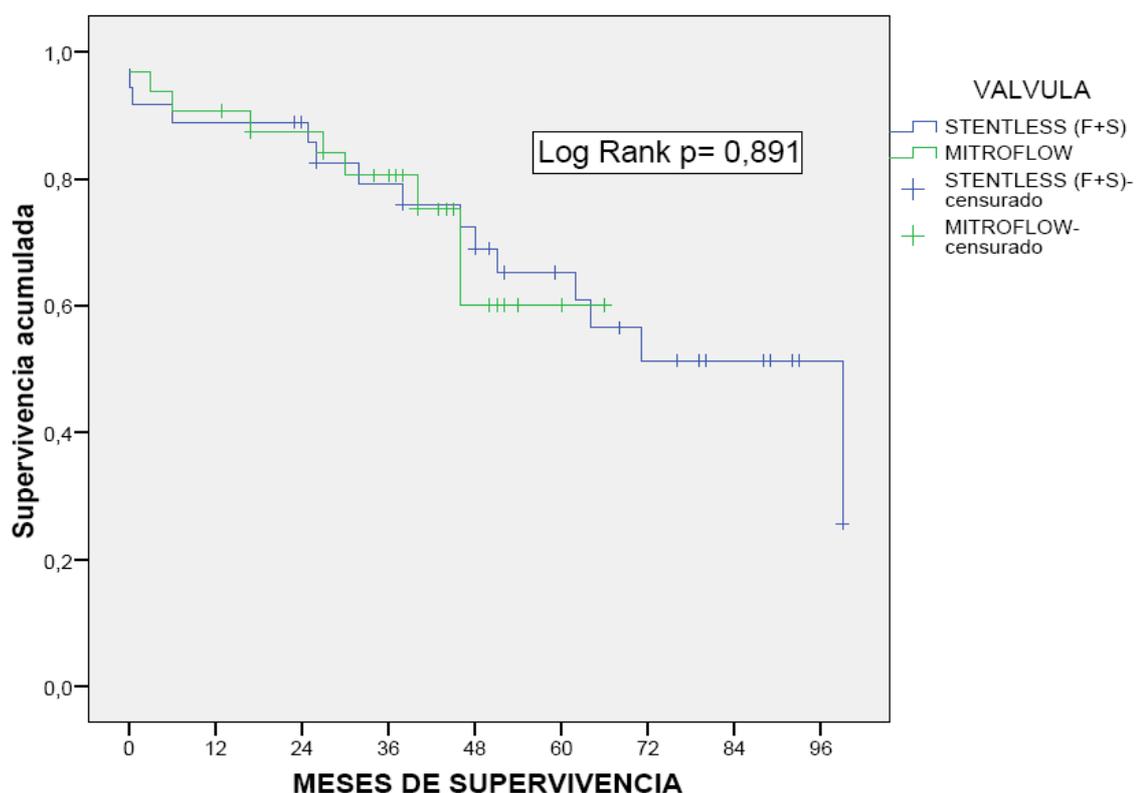


Figura 40: *Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa entre prótesis soportadas y no soportadas atendiendo a un ajuste por edad, escalas de riesgo (EuroSCORE) y tamaño valvular medio. No existen diferencias significativas.*

Se observa el solapamiento de las líneas.

A la vista de estos datos podemos asegurar que no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos valvulares.

5.2.7. Análisis comparativo de las frecuencias de DES y NRRV.

En cuanto a la frecuencia de aparición tardía de DES (atendiendo a las guías clínicas de Edmunds et al²²⁶) apreciamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Log Rank $p=0.856$ NS), presentando el grupo Mitroflow una ausencia de DES del 98% a 70 meses, y el grupo *Stentless* del 97% a 84 meses (Figura 41).

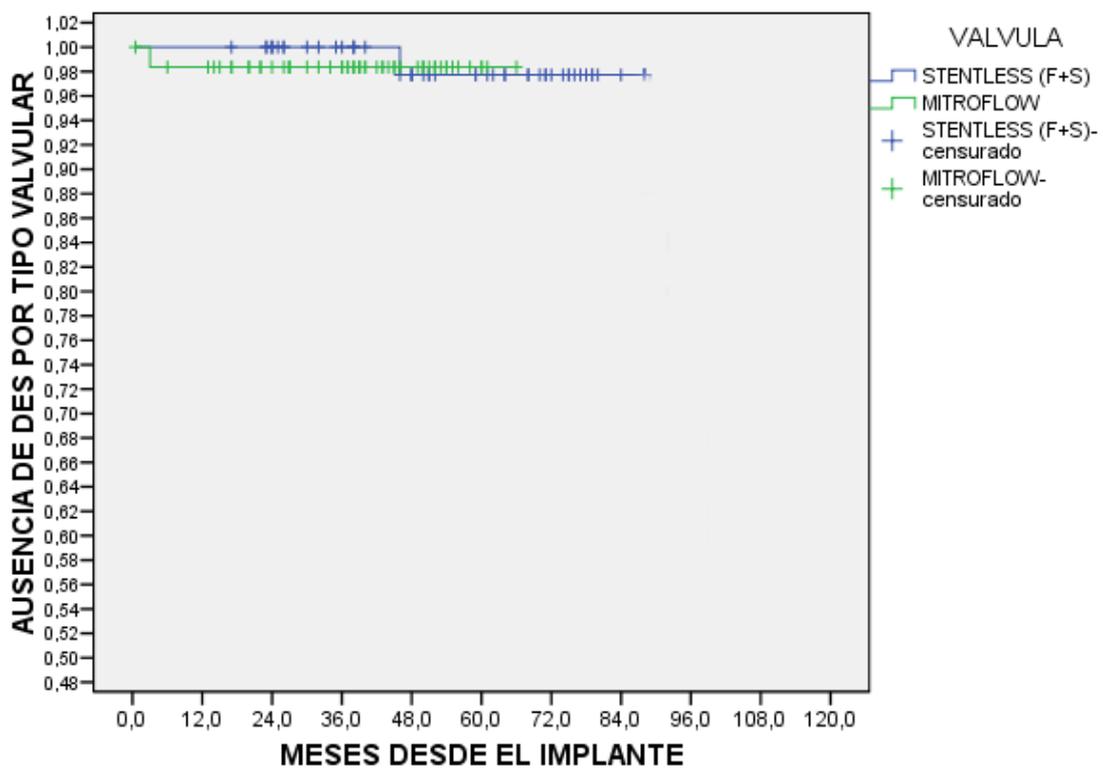


Figura 41: Gráfica de Kaplan- Meier de ausencia de DES en los dos tipos diferentes de válvulas utilizadas en el estudio. No existen diferencias estadísticamente significativas (Log Rank=0.783 NS. Azul Stentless (97% libres de DES a 8 años), verde Mitroflow (98% libres de DES a 6 años)).

Atendiendo a la frecuencia de NRRV, ambos grupos presentan frecuencias similares de ausencia de reintervención, sin diferencias estadísticamente significativas (Log Rank 0.370 NS), con un valor del 96% de ausencia de NRRV a 72 meses en el grupo Mitroflow y del 98% en el grupo *Stentless* a 96 meses, como podemos apreciar en la **figura 42**, con unos resultados excelentes a largo plazo.

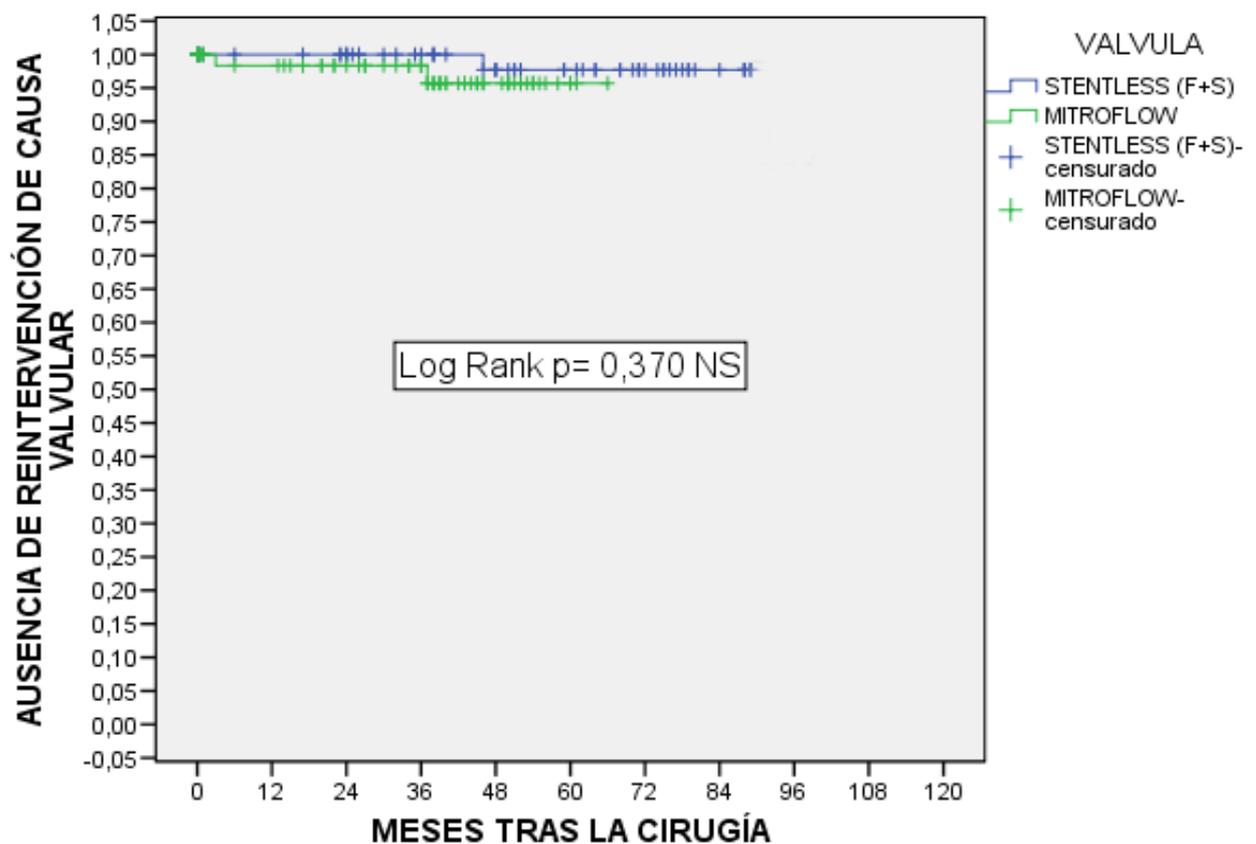


Figura 42: Gráfica de Kaplan- Meier de ausencia de NRRV en los dos tipos diferentes de válvulas utilizadas en el estudio. No existen diferencias estadísticamente significativas (Log Rank=0.370 NS. Azul Stentless 98% libres de NRRV a 8 años, verde Mitroflow. 96% libres de NRRV a 6 años.)

5.2.8. Subpoblación con anillo aórtico pequeño.

Realizando un subanálisis de los pacientes con anillo aórtico pequeño (65 casos supervivientes, 18 *Stentless* y 47 Mitroflow con válvulas de tamaño menor o igual a 21 mm) apreciamos que tampoco existen diferencias en cuanto a la supervivencia entre grupos como podemos ver en la **Figura 43**.

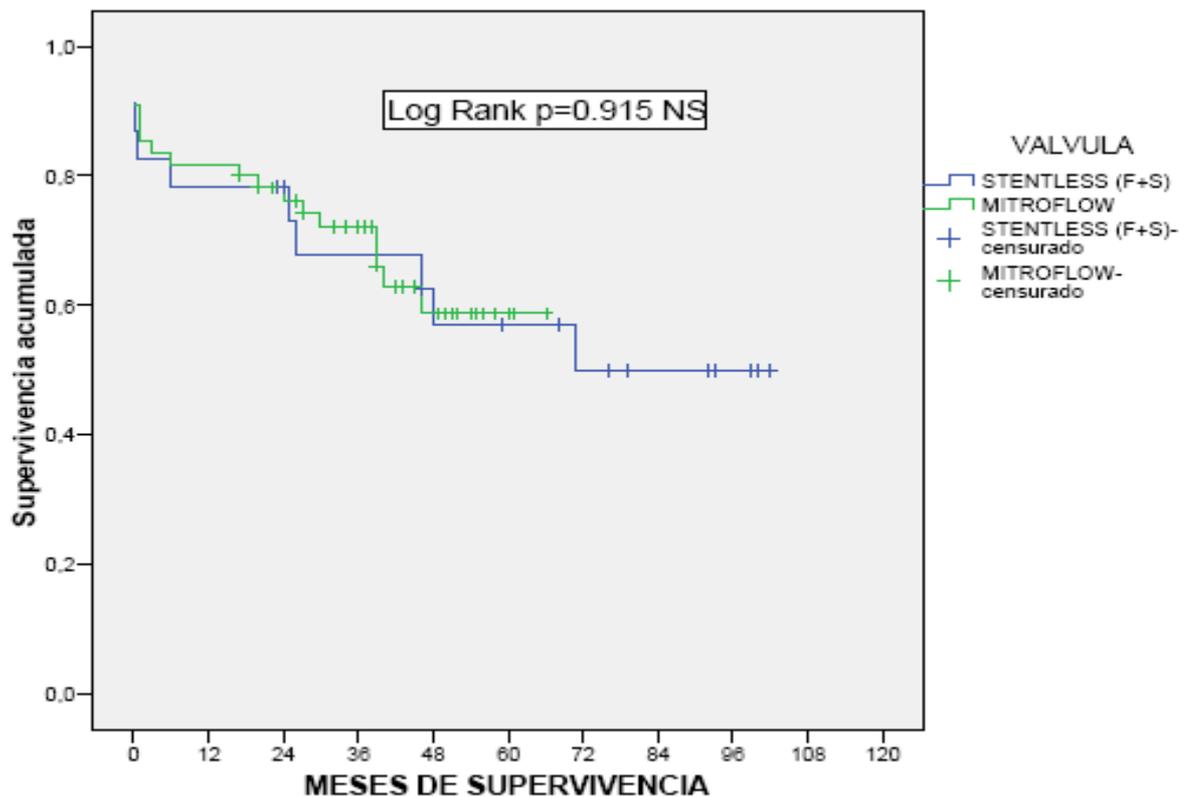


Figura 43: *Función de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Comparativa entre prótesis soportadas y no soportadas con anillo valvular pequeño (menor o igual a 21mm). No existen diferencias significativas*

En cuanto a los análisis de las variables ecocardiográficas, no existieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable durante el seguimiento medio, pero sí en los análisis por estratos temporales en el valor del Gmed y el IAEO

(Tabla XLII) aunque sin repercusiones en la regresión de la MVI, ya que presentan iguales valores de IMVI en los tres estratos temporales.

Por tanto pese a los menores gradientes y mayores áreas efectivas que presentan las prótesis no soportadas los meses iniciales, no se aprecian diferencias en la regresión de la MVI entre ambos grupos valvulares.

Tabla XLII: Análisis por subrupos temporales del Gmed, IAEO e IMVI.

Variable	Válvula	≤24 meses (12 casos)	≤ 40 meses (33 casos)	>40 meses (32 casos)
IAEO (cm ² /m ²)	<i>Stentless</i>	0.85 ±0.5	0.85±0.11	0.78±0.16
	Mitroflow	0.69 ±0.1	0.85±0.21	0.78±0.6
		P=0.039	P=0.988 NS	P=0.908 NS
Gmed (mmHg)	<i>Stentless</i>	8.2 ±3.3	9.8±3	19.3±26
	Mitroflow	16.2±7.4	14.4 ±6.5	16.2±6.4
		P=0.041	P=0.035	P=0.362 NS
IMVI (gr/m ²)	<i>Stentless</i>	115.1±18.1	118.7±17.6	122.2±19.8
	Mitroflow	122.7±16.2	121.1±20.4	122.8±22.8
		P=0.490 NS	P=0.817 NS	P=0.942 NS

6. DISCUSIÓN.

6.1. Comparación con estudios previos.

En este apartado realizaremos una comparación entre nuestro estudio y las publicaciones más importantes realizadas hasta la fecha acerca de este tema, para poder analizar en profundidad los resultados obtenidos. Entre estos estudios destacan los ensayos clínicos aleatorizados de Walther²²⁸ en 1999, Cohen⁷ en 2002, Doss⁸ en 2003, Pérez de Arenaza²²⁹ en 2005, Ali⁹ en 2006, Chambers²³⁰ en 2006, Dunning²³¹ en 2007, Risteski²³² en 2009 y Cohen²³³ en 2010, tres metanálisis que revisan toda la evidencia disponible, de Kunadian²³⁴ en 2007, Kallikourdis²³⁵ en 2007 y Payne²³⁶ en 2008, y dos de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes, como los de Borger²³⁷ en 2005 (737 casos) y Bové²³⁸ en 2006 (255 casos).

6.1.1. Características clínicas y demográficas preoperatorias.

Edad y género:

La sustitución valvular aórtica con prótesis biológicas suele darse en pacientes con valvulopatía aórtica y edad avanzada o contraindicación para la anticoagulación oral¹ como ya describimos en la sección 1. Acorde a estas indicaciones, la edad media de la muestra total es de 74.3 ± 7.1 años, siendo de 72.3 ± 8.1 para las prótesis no soportadas (*Stentless*) y de 76.2 ± 5.2 para las soportadas (*Mitroflow*) existiendo diferencias significativas al ser el presente estudio de tipo retrospectivo. Comparando estos datos con los trabajos existentes, observamos que estamos en el término medio de edad, ya que las series consultadas sitúan su media en torno a 70-72 años^{7,228, 229, 237}, y el resto^{9,238} en torno a los 76-78 años.

Llama la atención en nuestro estudio atendiendo al género, que en nuestro medio cerca de dos tercios de los pacientes son del sexo femenino (65.2%), valor

únicamente comparable al del estudio de Dunning et al²³¹ (60%), ya que en el resto la proporción de mujeres oscila del 35% al 55%^{8, 9, 229, 231, 237}. Pensamos que ello puede ser debido a la mayor esperanza de vida del sexo femenino en nuestro país.

Comorbilidades , clasificación funcional NYHA y escalas de riesgo:

En nuestro estudio, el 91.3% de los pacientes tenían HTA frente al 50-60% del resto de publicaciones^{7,8,231}. Además de esta importante diferencia (debido a que la HTA puede interferir en la regresión de la MVI e HVI tras la cirugía comportándose como un factor de confusión) en el resto de estudios no se han descrito en profundidad la distribución y prevalencia de comorbilidades de los pacientes, exceptuando el porcentaje de DM (13-29%) y de EPOC (6%) en algún estudio^{7, 203, 237}. En nuestra serie, aproximadamente un tercio presentaban anemia preoperatoria (37.7%) o DM (36.2%), casi un cuarto CI (22.5%) o EPOC (23.2%), y cerca de un 20% FAC preoperatoria como patologías más relevantes, valores únicamente parecidos a los de la serie de Conte et al²⁰³, que presentaban un 70% de CI, un 29% de DM y un 24% de EPOC o al estudio ISTHMUS italiano, con 1521 pacientes que recibieron una válvula Mitroflow²³⁹ y una frecuencia de 48% HTA, 27% DM, 11.9% EPOC, 10.7% IRC y 43.9% de enfermedad coronaria.

La clasificación funcional NYHA media fue de 2.8 ± 0.6 , presentando dos tercios de los pacientes (67.4%) clase III ó IV, valores similares al resto de las series, que oscilan entre el 45-80%^{7, 8, 9, 238}.

En cuanto a las escalas de riesgo preoperatorias analizadas en este estudio, el valor medio de la muestra fue de un EuroSCORE de $8,3 \pm 5.2\%$, y un STS Score de $4.6 \pm 4.5\%$. Únicamente dos estudios de todos los revisados incluían EuroSCORE preoperatorio, los de Ali et al⁹ (valor medio 6.1%) y Dunning et al²³¹ (valor medio

6.5%), sin que ninguno presentara la escala de riesgo STS Score. Los valores encontrados en dichos trabajos, indican que nuestros pacientes tienen una mortalidad estimada teórica previa superior en al menos un 2%. A la vista de estos datos, podemos extraer que nuestros pacientes presentan mayores comorbilidades y riesgo preoperatorio estimado que la del resto de estudios, lo que es muy importante a la hora de valorar la mortalidad precoz y las complicaciones postoperatorias.

Realizando la comparativa preoperatoria entre los dos grupos valvulares, cabe destacar las diferencias estadísticamente significativas halladas en la edad ($p < 0.001$), las escalas de riesgo preoperatorias (EuroSCORE $9.3 \pm 6\%$ del grupo Mitroflow frente a $7.2 \pm 3.9\%$ del *Stentless*, $p = 0.018$, y STS Score $5.6 \pm 5.2\%$ del grupo Mitroflow frente a $3.5 \pm 2.5\%$ del *Stentless*, $p = 0.006$) y algunas comorbilidades como el exceso de CI en el grupo *Stentless* y el de AVC previo en el grupo Mitroflow. Resumiendo estos datos, podemos afirmar que los pacientes en los que se implantaron prótesis no soportadas tenían menor riesgo preoperatorio y se encontraban en mejores condiciones antes de la cirugía, diferencias debidas al carácter retrospectivo del estudio. Asimismo, pensamos que la población a la que se le realizó el implante de prótesis sin soporte era más seleccionada (con menos factores de riesgo) de cara a iniciar una correcta curva de aprendizaje con una técnica de implantación más compleja.

Variables antropométricas.

El peso medio de la muestra fue de 71.7 ± 12.2 kg, para un valor medio de la altura de 157.1 ± 7.9 cm, lo que conlleva un IMC medio de 29 ± 4.4 kg/ m², y unas SC medias de 1.7 ± 0.2 m². Atendiendo a los nomogramas que utiliza el equipo de perfusión de la máquina de CEC, para dicha altura correspondería un peso de 55 kg para un IMC de 25 kg/ m², y una SC de 1.55 m². Por ello podemos determinar que la

mayoría de pacientes presentan un sobrepeso de segundo grado, considerado preobesidad, que es el responsable del aumento en 0.15 m^2 de la SC. En ninguno de los estudios revisados se mencionan estas variables a excepción de la SC, que es claramente superior en todos ellos ^{7, 8, 9, 228, 229, 230, 231, 237,238}, con valores que oscilan entre 1.77-1.91 m^2 (media 1.85 m^2), por lo que nuestros pacientes presentan la menor superficie corporal de todos los estudios consultados aún a pesar de tener exceso de peso.

No hubo diferencias significativas en las variables antropométricas entre grupos.

Etiología y procedimientos concomitantes.

En nuestra serie, en el 94.2% de los casos la indicación fue por estenosis aórtica severa, bien pura (76.8%) o bien por DLAo (17.4%), en concordancia con el resto de series ^{7, 231, 237} que oscilan entre el 65-95% de los casos. La valvulopatía aórtica degenerativa fue la etiología mayoritaria (88.4%), como en el resto de publicaciones (oscilando entre el 85-95%) ^{7,8,9, 230,230}.

Únicamente el 7.4% de pacientes de nuestra serie requirió de algún procedimiento quirúrgico añadido aparte de la SVAo, un 6% revascularización coronaria y un 1.4% la sustitución de la aorta ascendente por un tubo supracoronario. Esto choca claramente con los procedimientos observados en el resto de series, donde entre el 25-50% de los pacientes precisan de revascularización coronaria ^{7, 229,238}. En el estudio con mayor número de pacientes, de Borger et al²⁴⁰ en 2005 (737 casos), el 50% de las *Stentless* precisó de recambio de aorta ascendente, el 23% de las soportadas requirió de técnicas de ampliación del anillo aórtico y el 50% del total revascularización coronaria. Estos resultados tan discordantes en cuanto a revascularización coronaria creemos que se deben sobre todo a la diferente actuación con estos enfermos en nuestro medio desde el punto de vista clínico, ya que puede ocurrir que inicialmente sean

derivados para tratar la cardiopatía isquémica subyacente de manera intervencionista, y posteriormente se prefiera realizar la actuación quirúrgica sobre la válvula (ya que hasta un 22.5% de los pacientes de nuestra serie presentaban CI preoperatoria, y un 15% *stents* implantados antes de la cirugía) aunque ello no se recomienda de entrada en las actuales guías de práctica clínica¹⁰⁸. El 4.3% de los casos se debió a válvula aórtica bicúspide, valor dentro de la normalidad¹.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la etiología y procedimientos concomitantes entre grupos.

6.1.2. Características ecocardiográficas preoperatorias.

En cuanto a las variables ecocardiográficas preoperatorias, (resumidas en la **Tabla XIV**, página 129), destacar que los valores medios obtenidos coinciden con los esperados para una EAO severa (que es la etiología más frecuente en el 94.2% de los casos), con una media del Gmed de 54.4 ± 17.9 mmHg. Los valores de MVI fueron bastante elevados, con una media de 274.6 ± 38.6 gramos, que indexado en IMVI da un resultado de 163.2 ± 28.9 gr/ m². La PP media fue de 15.06 ± 1.5 mm y el TIV de 15.6 ± 1.3 mm (comparable al resto de estudios excepto el de Doss et al⁸, con medias de 19 mm). Comparando estos resultados con el resto de la literatura, observamos que pese a presentar el valor más bajo en la SC, presentamos el tercer valor más alto de IMVI, únicamente por detrás de los estudios de Walther et al²²⁸ y Pérez de Arenaza et al²²⁹, con valores superiores a 180 ± 60 gr/ m². La gran mayoría de trabajos^{7, 8, 9, 231, 237} presentan una media que oscila entre los 130-160 gr/ m². En resumen, presentamos valores excesivamente elevados de IMVI preoperatorio (el tercero en importancia de entre toda la literatura), reflejo de una excesiva HVI en relación a las bajas SC existentes en nuestro medio.

No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo *Stentless* y el grupo Mitroflow en los valores ecocardiográficos basales, siendo por tanto similares.

6.1.3. Análisis de los datos intraoperatorios y postoperatorias precoces.

Como se apreció en la sección resultados, es en el apartado de datos intraoperatorios donde existen mayores diferencias significativas entre grupos valvulares.

El tiempo de isquemia preciso para la cirugía fue claramente inferior en el grupo de bioprótesis Mitroflow, con un valor medio de 59 minutos, frente a los 72 minutos del grupo *Stentless* (65 minutos para la SOLO y 74 para la Freedom), con una diferencia estadísticamente significativa, similar a lo que ocurre con los tiempos de CEC (71 minutos frente a 84 minutos). Estos resultados obtenidos son excelentes, ya que analizando los estudios precedentes, se aprecia que la media precisa para el implante de una prótesis soportada es de 73 minutos entre los 8 estudios que comunican este dato^{7, 8, 9, 228, 229, 231, 237, 238}, cuyo rango oscila entre los 55 de Walther et al²²⁸ y los 95 de Cohen et al⁷) frente a una media de 93 minutos para el implante de una *Stentless* (rango 70-123), por lo que nos encontramos en el tercer lugar en cuanto a rapidez en el implante valvular de entre todas las series. En caso de precisarse una prótesis no soportada, de elección sería la prótesis SOLO, ya que su implante consume tan sólo 6 minutos más de media que una no soportada en nuestro medio.

La otra variable que arroja grandes diferencias entre grupos y en relación a la literatura existente es la del tamaño del diámetro valvular implantado medido en milímetros.

Entre los dos grupos valvulares existe una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo *Stentless*, que presenta un diámetro medio de 23.3 mm frente a los 21 mm del grupo Mitroflow, por lo que podemos asegurar que los mayores IAEO observados en las prótesis no soportadas en este estudio se debe a que se han implantado tamaños valvulares mayores, punto que puede apreciarse en la **figura 34** de la página 156. En el presente estudio, el 56.5% (65 casos) del total de pacientes tenía un anillo aórtico menor o igual a 21 mm, considerado anillo pequeño. Este porcentaje fue del 78.6% en el grupo Mitroflow y del 33.8% en el grupo *Stentless*. Este porcentaje de pacientes con anillo pequeño es el mayor de toda la literatura que compara ambos tipos de bioprótesis, donde el porcentaje de pacientes con esta característica oscila entre el 10-23%^{7, 229, 231}, con una media cuyo rango oscila entre 22.7-24.5 mm^{229, 238} en las prótesis soportadas y 23.8-25.3 mm^{9, 229}, para las *Stentless*. A la vista de estos datos, podemos aseverar que en nuestro medio los pacientes poseen menores anillos que en los países anglosajones, presentando los tamaños implantados más bajos de toda la literatura comparativa entre prótesis soportadas y no soportadas, lo que concuerda con los bajos valores de SC preoperatorios. El estudio ISTHMUS²³⁹ italiano sobre la válvula Mitroflow presenta un 76.8% de pacientes con anillo pequeño, por un 70.9% del otro gran estudio sobre esta prótesis a más de 20 años, de Yankah et al¹⁹⁸, lo que concuerda con el 78.6% hallado en el grupo Mitroflow del presente estudio.

En cuanto a las complicaciones precoces postoperatorias (descritas en la tabla XV), el porcentaje de aparición es del 25.4%, sin encontrarse diferencias significativas entre grupos en ninguna de ellas. Esta frecuencia de complicaciones es sensiblemente mayor a las comunicadas por los estudios previos, cuyo porcentaje oscila entre el 5-21% con una media del 13%^{7, 228, 229, 231, 237}, lo que es compatible con el elevado riesgo preoperatorio (el mayor de todos los estudios) y el elevado porcentaje de

comorbilidades que presentan los pacientes de nuestra serie. Este dato está relacionado con el porcentaje de mortalidad precoz por todas las causas a 30 días, que es del 10.8% (15 pacientes) para el total de pacientes, con una mortalidad esperada según el EuroSCORE medio de 8.3% y del 4.6% según el STS medio. La mortalidad precoz observada es ligeramente superior a la esperada (en 3 pacientes, un 2.5%, diferencias debidas al azar, $p>0.05$), probablemente debido a este exceso de comorbilidad, ya que la mortalidad observada de causa cardiovascular fue del 7.9% (11 pacientes), siendo el 2.9% restante secundario a infecciones y alteraciones respiratorias (4 casos). Sin embargo, los estudios previos analizados describieron una mortalidad precoz que oscila entre el 2-8% (media 5%)^{7, 8, 9, 228, 231, 237, 238}. Esto concuerda con los hallazgos en las escalas de riesgo preoperatorio que sitúan nuestra serie a la cabeza en cuanto al riesgo quirúrgico y comorbilidades. No hubo diferencias intragrupos en cuanto al tiempo de estancia en UCI, ni en la estancia total hospitalaria entre grupos.

Analizando los datos obtenidos en la predicción de mortalidad con las dos escalas de riesgo utilizadas, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mortalidad esperado y el observado en el EuroSCORE ($p= 0.756$ NS), mientras que sí existen diferencias significativas en el STS Store ($p=0.044$), por lo que a la vista de estos datos podríamos recomendar el EuroSCORE como la escala de riesgo preoperatorio de elección en nuestro medio, al ser la que mejor predice la mortalidad precoz en la cirugía de SVAo de riesgo moderado (entre 5-10%), sin existir una sobreestimación tan clara como en los pacientes de alto riesgo remitidos para TAVI. Sin embargo, es preciso actualizar y recalibrar los algoritmos de esta escala de riesgo para mejorar la detección de los pacientes de muy alto riesgo y con ello los resultados quirúrgicos, al igual que para poder seleccionar mejor a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de una cirugía no convencional como la TAVI.

6.2. Comentario sobre los resultados durante el seguimiento.

Al llevar más tiempo utilizándose en nuestro servicio, las prótesis *Stentless*, sobre todo del tipo Freedom, presentaron un tiempo de seguimiento mayor estadísticamente significativo en relación al grupo Mitroflow ($p=0,0001$, 57.3 ± 24.5 meses [rango 6-102] frente a 35.8 ± 15.6 meses [rango 1-60 meses]). El resto de variables no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

6.2.1. Análisis de las variables clínicas y valvulares.

El análisis de la clase funcional NYHA durante el seguimiento aporta datos excelentes, ya que el 95.2% del grupo Mitroflow y el 95.1% del grupo *Stentless* se encuentran en clase funcional I o II, incluso en pacientes octogenarios (37% clase I y 59.3% clase II), sin existir diferencias significativas entre grupos y comparable a los valores descritos en estudios previos, con más del 90% de los pacientes en esta situación^{7,8,9}.

En cuanto a las variables relacionadas con la válvula, no hubo diferencias significativas entre grupos. En 4 casos hubo NRRV por 3 DES (2.4%) y 1 endocarditis (0.8%), por lo que la durabilidad valvular es excelente, con otros 2 casos de DES que aún no cumplen criterios de indicación quirúrgica. El resto de reintervenciones (9%, sangrado, IPE o dehiscencia esternal) fueron por causas ajenas a la válvula, sin diferencias entre grupos, lo mismo que en la frecuencia de aparición de dehiscencia periprotésica. La mortalidad tardía de causa cardíaca objetivable fue del 3.3%. Todas estas complicaciones son extrapolables al resto de estudios.

Se detectaron 11 DPP severas (9%, 8 en *Stentless* y 3 en *Mitroflow*, IAEO $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, sin diferencias significativas) y 39 moderadas (31%, 26 en *Stentless* y 24 en *Mitroflow*, IAEO $0.65 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, sin diferencias entre grupos) pero sin repercusión asociada, de las que únicamente 5 (4%) presentaron empeoramiento de la clase funcional NYHA con regresión incompleta de la HVI, no existiendo diferencias significativas entre grupos. Este dato es comparable a otras series, donde la frecuencia de detección de DPP se sitúa entre el 18-38%²³⁸ sobre todo en mujeres bajas y obesas con anillo aórtico pequeño, fenotipo claramente distinto al de pacientes sin DPP, donde predominan varones con anillo mayores o iguales a 23 mm. Las similitudes en la SC entre estos dos tipos de pacientes se corresponden a un exceso de peso que compensa la pequeña talla en el sexo femenino principalmente.

6.2.2. Análisis de las variables ecocardiográficas.

No hubo ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de entre todas las variables ecocardiográficas analizadas en el seguimiento (seguimiento medio 43.9 meses), con resultados similares y un IMVI dentro de los valores de normalidad. Como se realizaron subanálisis temporales para aumentar la validez del estudio, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos valvulares en el substrato temporal con seguimiento menor o igual a 24 meses en los gradientes transvalvulares (G_{máx} y G_{med}), la V_{máx}, y el IAEO, sin repercusión en la regresión de la MVI ni en el IMVI como comentaremos en el siguiente apartado, sin diferencias significativas en el resto de variables, en consonancia con lo comunicado en estudios aleatorizados previos^{7,8,9,229, 229, 231,232, 233}.

6.2.3. Análisis de la regresión de la HVI.

La SVAo es el tratamiento de elección en los pacientes con EAo severa. Las bioprótesis usualmente se emplean en pacientes mayores de 65-70 años debido a los riesgos de mantener una anticoagulación indefinida, o en pacientes con contraindicación para la misma¹, deseo de embarazo en paciente joven o por indicación explícita del paciente. La HVI, que es el resultado de los mecanismos compensatorios del corazón ante la lesión valvular, está fuertemente asociada a un incremento del riesgo de muerte súbita, ICC y AVC²⁴¹, presentando los mejores resultados en supervivencia aquellos pacientes con una completa regresión de la MVI a valores normales tras la cirugía (considerada como IMVI < 134 g/m² en varones y < 110 g/m² en mujeres²⁴², medio de 125 g/m², lo que se considera regresión completa de la HVI). En un estudio retrospectivo amplio, una regresión incompleta de la MVI tras SVAo redujo significativamente la supervivencia a 10 años²⁴³ algo que no ocurre en nuestro estudio, donde no existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia en función de presencia o ausencia de regresión completa de IMVI (Log Rank: 0.914 NS)

La persistencia de la HVI puede deberse a la naturaleza obstructiva del soporte valvular (provocando obstrucción al flujo en el TSVI) a una DPP por implante de un tamaño valvular demasiado pequeño, o a la presencia de HTA no controlada completamente, dato a tener en cuenta ya que el porcentaje de hipertensos es elevado en nuestro estudio (91.3%).

Datos extraídos de la literatura científica²⁴⁴ acerca de la HTA indican que por cada 20 g/m² de incremento en la HVI se incrementa un 50% el riesgo relativo de morbilidad de causa cardiovascular, por lo que una regresión de 20 g/m² en el IMVI se considera clínicamente relevante.

Atendiendo a la naturaleza de las *Stentless*, con mayores AEO, al imitar más fielmente el anillo aórtico nativo, se razonó que podrían conseguir una mayor resolución de la HVI que las soportadas, mejorando por tanto la supervivencia. Sin embargo su implante es más complejo, requiriendo de mayores tiempos de isquemia y de CEC.

Algunos trabajos han objetivado mayor mortalidad precoz en el grupo de prótesis *Stentless* por el incremento en los tiempos de isquemia, pero mayor mortalidad tardía en el grupo soportado²³⁷. En nuestro estudio hemos objetivado sin embargo que no existen diferencias en la mortalidad precoz, morbilidad ni en la supervivencia, pero que el tiempo prolongado de isquemia por encima de 66.5 minutos es un factor independiente de mortalidad tardía, aunque el incremento es de tan sólo un 3% de probabilidad.

En los metanálisis revisados, el tiempo medio de isquemia para implantar una *Stentless* fue superior en 27 minutos al necesario para una soportada. En nuestro estudio, dicho tiempo se incrementa entre 6 (SOLO®, media 65 minutos) y 15 minutos (Freedom®, media 74 minutos), dependiendo del tipo *Stentless* implantado, frente a los 59 minutos de media necesarios para el implante de la bioprótesis Mitroflow.

Nuestro estudio retrospectivo, con 138 pacientes intervenidos a lo largo de la última década, es la mayor serie analizada en nuestro país, donde las SC suelen ser menores que las de los países anglosajones, y suelen presentar con mayor frecuencia anillo aórtico pequeño (hasta en un 56.5% frente a menos del 15-20% en los otros estudios), lo que es de extrema importancia a la hora de analizar los resultados. Por todo ello, hemos enfatizado la exposición de los resultados de regresión de la MVI y de las AEO indexados con la SC para ser más objetivos, como propugna Rahimtoola²⁰⁴.

El objetivo principal fue determinar la aparición de diferencias significativas en el IMVI, ya que se considera el factor más importante para determinar la eficacia de la

SVAo, y es reflejo de un remodelado inverso satisfactorio hasta valores dentro de la normalidad. La evidencia científica disponible hasta la fecha ha objetivado resultados contradictorios en algunos casos.

Estudios no aleatorizados han comunicado mayor regresión en el IMVI con las *Stentless*^{237,245, 246} al igual que el primer ensayo clínico aleatorizado de Walther y colaboradores²²⁸ en 1999, con una diferencia de 30 gr/ m² a los 12 meses. Sin embargo, el resto de estudios aleatorizados prospectivos^{7, 8, 9, 190, 231, 233}, al igual que los metanálisis^{234, 235, 236}, concluyen que la regresión de la MVI es independiente del tipo valvular empleado.

En nuestro estudio hemos determinado que las *Stentless* resultan en mayores IAEO y menores gradientes transvalvulares (Gmax y Gmed) en los meses iniciales (menos o igual a 24 meses, seguimiento medio 15 meses), resultados similares a los hallados en el resto de estudios, que indican esta superioridad de las *Stentless* entre los primeros 6-12 meses^{7, 8, 9, 190, 228, 231, 233}, a pesar de una similar regresión en el IMVI, cuyos resultados no presentaron diferencias significativas en ningún subgrupo temporal.

La regresión media en el IMVI respecto de su valor preoperatorio medio (166.5 ± 33.4 g/m² en el grupo Mitroflow y de 166.7 ± 24 g/m² en el de *Stentless*) fue de 42.2 g/m² en el grupo Mitroflow (124.3 ± 23.3 g/m², un 25.3% de reducción) y de 36.3 g/m² en el grupo *Stentless* (124.4 ± 18.6 g/m², un 22.6% de reducción) clínicamente relevante al ser mayor a 20 g/m², superior a la de estudios previos como los de Walther¹⁹⁹, Cohen⁷, Ali⁹ y Borger²³⁷, similar al de Dunning²³¹, e inferior al de Bové²³⁸ y Pérez de Arenaza²²⁹.

Analizando la proporción de pacientes que logran la regresión completa de la HVI atendiendo al sexo (considerada como valores de IMVI en varones <134 g/m² y en mujeres < 110 g/m²)²⁴¹ observamos que el 100% de los varones no hipertensos lo

consigue, frente al 66% de los hipertensos, mientras que en las mujeres únicamente lo consigue el 21% del total de hipertensas. El resultado global es que se produjo una regresión completa en el 50% de los no HTA y en el 36% de los HTA sin existir diferencias significativas entre grupos debido al bajo número de casos sin HTA (8.7% del total) como comentamos previamente.

En total, se consiguió la regresión completa de la HVI en un 20% de las mujeres y en un 71% de los varones, debido probablemente a expensas del menor tamaño del anillo aórtico presente en el sexo femenino (que condiciona mayores gradientes transvalvulares), si bien no existieron diferencias en cuanto a la supervivencia entre sexos. Bové et al ²³⁸ comunicaron una frecuencia de regresión completa de MVI de un 38.7% de los pacientes hipertensos, valores similares a los obtenidos en nuestra serie (36%), y mejores que los obtenidos por Imanaka et al,²⁴⁷ donde se apreció que únicamente el 13% de los hipertensos recuperaban la normalidad.

Los estudios prospectivos aleatorizados con mayor seguimiento, como los de Doss²³² et al a 5 años, y Risteski y Cohen²³³ a 10 años confirman la ausencia de superioridad de las prótesis *Stentless* sobre las soportadas en cuanto a regresión de la MVI e IMVI y en cuanto a la actividad funcional, con resultados similares.

El presente trabajo ha determinado que los dos grupos valvulares presentan efectos similares en la regresión del IMVI en nuestro medio, al igual que hemos confirmado que las *Stentless* presentan mejores valores en los gradientes transvalvulares, IAEO y perfil hemodinámico, pero que dichas diferencias halladas en los meses iniciales desaparecen posteriormente y no repercuten en la regresión de la HVI ni en la clase funcional NYHA.

Las *Stentless* deberían ser teóricamente más ventajosas en aquellos pacientes con depresión severa de la FE y gran HVI, debido a una mayor rapidez en la regresión de

esta HVI los 6 primeros meses²²⁸, con recuperación estadísticamente significativa de la FE en aquellos pacientes con valores por debajo del 50%. Estudios como los de Fries et al²⁴⁸ concluyeron que tanto los gradientes transvalvulares en reposo como en ejercicio eran significativamente menores en las prótesis no soportadas, mientras que Chambers et al²⁴⁹ no encontraron diferencias significativas. Actualmente también se mantiene la creencia de que podrían beneficiarse de una *Stentless* pacientes con gran actividad física, donde el incremento de los gradientes transvalvulares con el ejercicio es inferior que en las válvulas soportadas²⁴⁴.

Pese a todos los hallazgos obtenidos, se precisan más estudios comparativos entre ambos tipos valvulares, en especial con seguimientos a largo plazo superiores a 10 años de supervivencia como los de Risteski²³³, al igual que utilizando técnicas de medición de la HVI más precisas como la RNM para comparar los efectos entre ambos tipos valvulares.

6.2.4. Análisis del pronóstico, supervivencia y durabilidad valvular.

El pronóstico general de los pacientes intervenidos de SVAo con prótesis biológicas en nuestro medio es excelente, con una supervivencia del 68% a 5 años, del 48% a 7 años y del 24% a 10 años, con una edad media en el momento de la intervención de 74.3 años, estando el 95.2% de los pacientes en clase funcional NYHA I o II durante el seguimiento. Estos datos son comparables a los de los mayores estudios previos existentes en la literatura. En una población alemana, Yankah et al¹⁹⁸ comunicaron 1513 implantes de válvula Mitroflow, con una supervivencia del 60% a 5 años, del 50% a 7 años, del 30% a 10 años, del 10% a 15 años y del 6% a 20 años, para una edad media de 73.2 años. D'Ónofrio et al²⁵⁰ determinaron para 130 implantes de prótesis Freedom en una población italiana, una supervivencia del 63% a 5 años y del

50% a 7 años, para una edad media de la muestra de 76 años. Jamieson et al¹⁹⁹ con 381 pacientes que recibieron una prótesis Mitroflow, y una edad media de 76.4 años comunicaron una supervivencia del 63.6% a 5 años y del 25.2% a 10 años, para una población heterogénea canadiense, norteamericana e italiana. A la vista de estos datos podemos afirmar que nuestros resultados son equiparables a los del resto de estudios de la literatura, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En un metanálisis se determinó que la expectativa de vida para un paciente de 65 años que requiere una SVAo es de una media de 10.7 años²⁵¹.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en cuanto a la edad (octogenarios frente al resto), tamaño valvular implantado (anillo pequeño o no), FE <50% preoperatoria, o presencia de DPP tanto moderada como severa. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre grupos valvulares (supervivencia del 68% *Stentless* y 62% Mitroflow a 5 años).

Los datos obtenidos acerca de la durabilidad valvular en la SVAo con prótesis biológicas son excelentes, con un 96% de ausencia de DES a 8 años, y un 96.7% de ausencia de NRRV. Estudiando estos datos por separado, podemos apreciar que no existen diferencias significativas entre grupos en cuanto a ausencia de DES (98% Mitroflow a 6 años frente a un 97% *Stentless* a 7 años) y a ausencia de NRRV (96% a 6 años Mitroflow, 98% *Stentless* a 8 años), resultados comparables a los hallados en los mayores estudios publicados en la literatura^{198, 239} (frecuencia que oscila entre 3.7-4.2%). Estas frecuencias de DES y NRRV son inversamente proporcionales a la edad en el momento de la cirugía, ya que en los pacientes menores de 65 años el metabolismo acelerado provoca una mayor velocidad en la aparición de DES, y por tanto de NRRV.

Hubo un caso de endocarditis tardía (0.8%), 1 cuadro de sangrado tardío (0.8%) y 2 cuadros tromboembólicos tardíos (AVC, 1.6%), por lo que la ausencia de complicaciones tromboembólicas es del 98.4% para un seguimiento medio de 43.9 ± 26.8 meses, resultados comparables al de series como las de Yankah et al¹⁹⁸, Jamieson et al¹⁹⁹ y Conte et al²⁰³ (oscilan entre 2.2-3.8%), no encontrándose casos de trombosis valvular protésica en nuestro estudio.

6.3. Análisis de pacientes con anillo aórtico pequeño.

Para analizar los datos más exhaustivamente, se realizó un análisis especial en aquellos pacientes que presentaban anillo aórtico pequeño (válvulas implantadas números 19 o 21 mm, 65 casos, el 56.5% del total de la muestra).

En dicho análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia entre el grupo Mitroflow y el *Stentless* (P=0.915 NS), con una supervivencia del 60% a 5 años frente al 68% del resto de la muestra (P=0.186 NS).

Al analizar por subestratos temporales, detectamos que existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al Gmed ≤ 24 meses (p=0.041) y ≤ 40 meses (p=0.035), al igual que en el IAEO (p=0.039) ≤ 24 meses en favor de las prótesis *Stentless*, que presentaban menores gradientes medios y mayores IAEO. A pesar de estas diferencias, no se detectó una mayor regresión en el IMVI estadísticamente significativa en ninguno de los estratos temporales, por lo que no existe superioridad de ningún tipo valvular, a pesar de las diferencias detectadas en las demás variables en los meses iniciales.

6.4. Estudio multivariado de las variables predictoras de mortalidad.

Para detectar las variables predictoras de mortalidad, tanto precoz a 30 días como tardía tras el alta hospitalaria, se realizaron análisis univariados de todas las variables tanto cualitativas como cuantitativas. Tomando las variables que arrojaron diferencias estadísticamente significativas junto con aquellas que presentaron valores cercanos a la significación estadística pero sin conseguirla ($p < 0.10$) se realizó un modelo multivariante de regresión logística binaria para detectar si efectivamente las variables significativas en el análisis univariado eran factores independientes de mortalidad.

Atendiendo a la mortalidad precoz, el análisis multivariado objetivó que la presencia de EPOC preoperatorio multiplica por 5,4 ($p=0,008$ OR 5,492 [IC95% 1,572-19,195]) el riesgo de mortalidad a 30 días, la clase funcional NYHA IV lo incrementa 13,2 veces ($p=0,0001$ OR 13,240 [IC95% 3,004-58,360]) y la presencia de un anillo pequeño (implante de válvula de tamaños 19 ó 21 mm) lo incrementa 6,3 ($p= 0,022$ OR 6,385 [IC95% 1,308-31,167]). Este modelo de regresión realizado es excelente para descartar mortalidad precoz más que para pronosticarla, ya que, el valor predictivo negativo (VPN) es del 100%, mientras que el valor predictivo positivo es tan sólo del 13,3%. La interpretación de estos resultados es que todos aquellos pacientes de nuestro medio intervenidos que no presentaron ni anillo pequeño, ni clase funcional NYHA IV ni EPOC sobrevivieron a los 30 primeros días tras la cirugía, mientras que de aquellos pacientes que presentaban estas características, únicamente el 13,3% falleció, con una validez global de este modelo del 90,6 %. El resto de variables no fueron predictoras de mortalidad en nuestra serie.

Revisando la literatura existente, podemos apreciar que las variables independientes de mortalidad precoz clásicamente aceptadas son la edad, clase funcional NYHA IV, baja FE preoperatoria, CI (multiplica por dos el riesgo si se precisa revascularización coronaria concomitante), sexo femenino, EPOC, IRC y etiología endocárdica^{234, 236, 238}. Fuster et al²⁵² detectaron además que la DPP era predictora de mortalidad precoz, hallazgo no confirmado en nuestro estudio, pese a que sí lo es el tener un anillo aórtico pequeño, que es más frecuente en el sexo femenino, por lo que las variables independientes de mortalidad precoz detectadas en nuestro trabajo son comparables al resto de estudios existentes.

En cuanto a la mortalidad tardía tras el alta hospitalaria, el análisis multivariante determinó que de todas las variables cualitativas, la anemia preoperatoria era un marcador independiente de mortalidad tardía, multiplicando la probabilidad de la misma por 4 (OR= 4,026 [IC95% 1,237-13,103]) dentro de los primeros 8 años postoperatorios, probablemente en relación a pérdidas hemáticas digestivas ocultas. En cuanto a las variables cuantitativas, apreciamos que el valor del tiempo de isquemia intraoperatorio (p=0,01 OR 1,037 [IC95% 1,009-1,067]) incrementó de media un 3.7% el riesgo de mortalidad tardía durante el seguimiento a partir de valores superiores a 66,5 minutos, punto de corte establecido a partir de la creación de una curva de características operativas del receptor (COR), con un área de 0,639 bajo la curva. Creemos que este hallazgo puede deberse a una incompleta protección miocárdica durante la cirugía, que provocaría alteraciones en la contractilidad miocárdica en algunas zonas como el TIV, hallazgo confirmado por los ecocardiografistas de nuestro centro en muchos pacientes tras CEC. Sin embargo se precisarían más estudios para confirmar este hallazgo, que sin embargo no es un factor de primer orden.

Estas dos variables independientes de mortalidad tardía difieren de las detectadas en otros estudios. Levy et al²⁴¹ detectaron que el exceso de HVI por encima de 184 gr/m² es un predictor independiente, al igual que Bové et al²³⁸. Rao et al²⁵³ y Blackstone et al²⁵⁴ confirmaron que la edad y la clase funcional NYHA IV preoperatorias aumentaban la mortalidad tardía, al igual que la baja FE, presencia de CI previa y necesidad de revascularización coronaria. Esta falta de compatibilidad podría deberse a un tamaño de muestra insuficiente frente a la de estudios con miles de casos, por lo que no detectaríamos todas las diferencias existentes.

6.5. Limitaciones del estudio.

En cuanto a las limitaciones del estudio, somos conscientes de que al ser un estudio retrospectivo no posee el mismo nivel de evidencia que un estudio clínico aleatorizado. Sin embargo nuestros resultados confirman los hallazgos de la gran mayoría de series, donde las prótesis *Stentless* presentan menores gradientes transvalvulares y mayores AEO en los 12 primeros meses, para después igualarse, sin diferencias en la regresión de MVI, a pesar de ser el estudio con mayor proporción de pacientes con anillo pequeño (56.4%).

La principal dificultad estribó en que al ser el estudio retrospectivo no todas las ecocardiografías de control durante el seguimiento se realizaron tras el mismo intervalo temporal tras la cirugía, por lo que para ajustar los resultados y aumentar la validez del estudio hubo que realizar subestratos temporales y subanálisis para pacientes con seguimientos menores o iguales de 24 meses, menores o iguales de 40 meses y mayores de 40 meses. Asimismo, la ecocardiografía posee un aspecto subjetivo al ser operador-dependiente, por lo que para evitar diferencias interobservador, los estudios de control en nuestro Centro fueron realizados por 2 expertos ecocardiografistas principalmente,

aunque en determinados casos hubo que consultar estudios realizados fuera de nuestro centro, lo que pudo aumentar la varianza y variabilidad de los datos obtenidos. También reseñar que todas las ecocardiografías se realizaron en reposo, mientras que las ecocardiografías de esfuerzo pueden objetivar un análisis más fidedigno del funcionamiento valvular fisiológico, si bien este aspecto no es tan importante en población anciana. Además, hubo diferencias significativas en cuanto a la edad y comorbilidad en las características basales preoperatorias, lo que conllevó una diferencia estadísticamente significativa en las escalas de valoración del riesgo preoperatorio. Para confirmar los resultados obtenidos entre dos grupos con tales diferencias se realizó un ajuste por edad, tamaño valvular y escalas de riesgo que ratificaron la ausencia de diferencias en la supervivencia entre grupos.

7. CONCLUSIONES

La conclusión más relevante de este estudio es que:

Las válvulas biológicas soportadas de nueva generación utilizadas en nuestro medio son tan efectivas como las no soportadas en la SVAo, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a supervivencia, clase funcional NYHA ni regresión de la MVI e IMVI durante el seguimiento.

Otros hallazgos destacados son:

- 1- Durante los primeros 24 meses, las prótesis *Stentless* presentan menores gradientes transvalvulares (G_{máx} y G_{med}) y mayores IAEO, pero dichas diferencias halladas no son relevantes en cuanto a la regresión de la HVI ni al estado funcional.
- 2- Estos hallazgos son extensibles al subgrupo de pacientes con anillo pequeño (≤ 21 mm).
- 3- Los pacientes del presente estudio poseen el mayor riesgo preoperatorio, el mayor porcentaje de comorbilidades, la mayor proporción de anillo aórtico pequeño, al igual que los valores más bajos de SC de toda la literatura comparativa existente. El paciente tipo es una mujer (65.2%) de pequeña estatura, con sobrepeso y estenosis aórtica severa de causa degenerativa.
- 4- Las variables predictoras de mortalidad precoz a 30 días son la presencia de EPOC, clase funcional NYHA IV, y anillo aórtico pequeño.

- 5- Las variables independientes de mortalidad tardía son la presencia de anemia preoperatoria y el tiempo de isquemia mayor de 66.5 minutos durante la cirugía.
- 6- La DPP no es un predictor de mortalidad en nuestro estudio.
- 7- El EuroSCORE logístico es la escala de riesgo preoperatorio que más se aproxima a la mortalidad observada a 30 días en nuestro medio.
- 8- No se identificaron subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse del implante de una prótesis no soportada en nuestro estudio.
- 9- La durabilidad valvular es excelente y similar entre grupos, con más de un 96% de ausencia de DES y NRRV a 8 años, y con un 98.6% de ausencia de eventos tromboembólicos durante el seguimiento.
- 10- La evidencia disponible en este estudio no sostiene por tanto el uso de válvulas no soportadas como primera elección en la SVAo debido al incremento innecesario en el tiempo de isquemia. En caso de implantar alguna, la de elección sería la prótesis Freedom SOLO, que requiere por término medio 6 minutos más para su implante respecto a las prótesis soportadas.

8. RESUMEN.

1. Introducción.

La estenosis valvular aórtica es actualmente el tipo más frecuente de valvulopatía en Europa y Norteamérica. En cuanto a la etiología, se presenta principalmente como EAo calcificada en adultos de edad avanzada (del 2-7% de la población mayor de 65 años)¹. La segunda etiología más frecuente es la congénita, que domina en el grupo de edad más joven, mientras que la estenosis aórtica reumática es muy infrecuente en la actualidad en los países desarrollados.

El único tratamiento definitivo para la estenosis severa crítica de la válvula aórtica es la SVAo, bien sea mediante el implante de prótesis mecánicas o el de prótesis biológicas. A pesar de los buenos resultados postoperatorios, la supervivencia general a 10 años para todos los grupos de edad se sitúa alrededor del 50-66%^{2, 3}. En los pacientes mayores con edad superior a los 75 años, la supervivencia estimada a los 15 años tras una cirugía de SVAo disminuye a un 18%.⁴

Las prótesis valvulares biológicas, que tienen una durabilidad menor (entre 7-20 años según las series), suelen utilizarse en pacientes con edad avanzada, generalmente mayores de 65-70 años, para evitar los riesgos de una anticoagulación indefinida. La implantación de una válvula aórtica no soportada (*Stentless* en terminología anglosajona) fue comunicada por primera vez en 1965 por Binet⁵ y posteriormente en 1966 por O'Brien y Clareborough.⁶

Las bioprótesis soportadas en posición aórtica tienen la desventaja de la aparición de estrés mecánico sobre sus valvas, lo que se relaciona con el anillo de soporte y una hemodinámica restrictiva con gradientes transaórticos residuales relativamente altos en los tamaños pequeños, que impiden una correcta regresión de la HVI.

El reemplazo valvular aórtico con *Stentless* se ha asociado con una excelente hemodinámica y evolución clínica, independientemente de una mayor complejidad en la técnica de implante. La ausencia de soporte y las mayores áreas efectivas aseguran una baja obstrucción residual, con bajos gradientes postoperatorios y rápida regresión de la HVI y MVI, incluso en pacientes con anillos aórticos pequeños.

Sin embargo en los estudios más recientes se sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al comportamiento hemodinámico, regresión de MVI, ni áreas efectivas del orificio valvular, además, presentan igual supervivencia y deterioro a largo plazo con respecto a las válvulas soportadas ^{7,8,9} (Cohen 2002, Doss 2003, Ali 2007).

A pesar de los resultados anteriores, el implante de una válvula no soportada es técnicamente más exigente y complicado, precisando de mayores tiempos de isquemia cardíaca y de utilización de la máquina de CEC, lo que podría resultar en un aumento de las complicaciones postoperatorias, morbilidad y mortalidad.

La evolución tecnológica ha propiciado una mejora en la fabricación y diseño de las válvulas soportadas, como la prótesis biológica de pericardio bovino Mitroflow (Sorin Group, Vancouver, British Columbia, Canada), resultando en mayores AEO, por lo que debido a su relativamente fácil implante podrían ser consideradas de elección, incluso en aquellos pacientes con anillo aórtico pequeño, evitando las complicaciones y dificultades técnicas derivadas del implante de las prótesis no soportadas. Ambas prótesis (soportadas y no soportadas) son utilizadas en nuestro medio, y no existe una comparativa real entre ambas en una población no anglosajona.

2. Hipótesis.

Con el presente estudio pretendemos evaluar los resultados globales a corto y medio plazo en nuestro medio de las prótesis aórticas no soportadas comparándolas con las prótesis soportadas e identificar si existe algún subgrupo específico de pacientes que se beneficiarían más del implante de un tipo determinado de válvula. Por tanto establecemos la siguiente hipótesis de trabajo:

¿Son las válvulas soportadas de nueva generación tan efectivas como las no soportadas en la sustitución valvular aórtica en nuestro medio?

3. Objetivos.

Objetivo general:

- Comparar los dos tipos de válvulas y detectar si existen diferencias estadísticamente significativas en nuestro medio, en especial mediante el análisis de la supervivencia (pronóstico), de los gradientes transvalvulares (máximo y medio), de la regresión de MVI e IMVI y de la medición de los IAEO entre prótesis de igual tamaño.

Objetivos específicos:

- Analizar las características preoperatorias e intraoperatorias entre grupos.
- Analizar las variables independientes de mortalidad precoz a 30 días y de mortalidad tardía, al igual que las complicaciones postoperatorias, atendiendo a las Guías actuales de la STS²²⁵.
- Estudiar qué escala de riesgo se aproxima más a la mortalidad observada (EuroSCORE *versus* STS) en nuestro medio.
- Identificar si existen subgrupos que podrían beneficiarse de una válvula no soportada.

- Determinar la durabilidad, la aparición de fallo estructural en cada tipo valvular, y el índice de reoperaciones.
- Analizar los resultados sobre todo en aquellos pacientes con anillo aórtico pequeño (números 19 y 21 mm).

4. Población y Métodos.

La población de pacientes que integran este estudio fueron aquellos intervenidos de SVAo con prótesis biológicas, desde abril del año 2002 hasta diciembre de 2008, en el Servicio de CCV del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Se identificaron 156 pacientes a los que se implantó una prótesis biológica en posición aórtica. En 83 de ellos se implantó una prótesis biológica soportada de última generación: la Mitroflow (Sorin Group Canada Inc, Mitroflow division), y otros 73 recibieron una prótesis no soportada: la Pericarbon Freedom o la Freedom SOLO (Sorin Group Biomedica, Saluggia, Italia), todas de pericardio bovino. Se descartaron 18 casos que no cumplían los criterios de inclusión. Por tanto se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con una muestra final de 138 pacientes (70 Mitroflow, 54 Freedom y 14 Freedom SOLO) ya intervenidos, por lo que no se requirió la aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital. Atendiendo a los resultados hallados en diversos estudios clínicos prospectivos aleatorizados ^{7, 8, 9}, consideramos suficiente el tamaño de la muestra como para poder detectar diferencias estadísticamente significativas si las hubiera.

Para realizar el análisis comparativo entre estas dos poblaciones de pacientes (soportadas y no soportadas) se analizaron variables demográficas, clínicas y ecocardiográficas preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias durante el seguimiento.

Todas las variables preoperatorias e intraoperatorias se obtuvieron de la historia clínica y los registros hospitalarios de cada paciente. Para realizar el seguimiento, previo contacto telefónico, se procedió a una cita donde se realizó una entrevista personal detallada, haciendo especial hincapié en el aspecto cardiológico (estado de salud, clase funcional NYHA, existencia de eventos isquémicos, calidad de vida y presencia de complicaciones derivadas de la cirugía), y se realizó una ecocardiografía transtorácica de control para evaluar las variables ecocardiográficas postoperatorias tardías.

En caso de fallecimiento, se revisó la historia clínica para obtener los datos de la última ecografía realizada y determinar la causa del fallecimiento. En caso de suceder éste fuera de nuestra área hospitalaria, se contactó con el centro donde sucediera el evento o en su defecto con los familiares del paciente para dilucidar la fecha y causa final del deceso.

Todos los pacientes intervenidos cumplían los criterios de indicación quirúrgica de la AHA^{109, 146}/ESC^{1, 175, 179} atendiendo a lo expuesto en las tablas V (página 67) y IX (página 80).

En cuanto a la técnica quirúrgica, tras la inducción anestésica, se accedió a mediastino a través de esternotomía media. El circuito de CEC se estableció mediante canulación habitual arterial en aorta ascendente, y venosa en aurícula derecha con una cánula venosa de doble puerto y se accedió mediante aortotomía transversa a la válvula aórtica.

Las prótesis no soportadas Freedom se implantaron según la técnica de implante subcoronario con dos líneas de sutura, las Freedom SOLO mediante el implante supraanular con una línea de sutura, y las prótesis Mitroflow con puntos discontinuos de monofilamento trenzado apoyados en teflon en cara ventricular, e implantándola en posición supraanular.

5. Resultados.

Las características basales de los 138 pacientes aparecen reflejadas en la **Tabla XIII** (pág 126). La edad media de los pacientes fue de 74.3 ± 7.1 años, siendo el 54,4% de la muestra mayor de 75 años, y hubo un claro predominio del sexo femenino (65,2%).

La etiología principal de la valvulopatía aórtica fue claramente la degenerativa asociada a la edad (88,4%). En el 76,8% de los casos la cirugía fue indicada por la presencia de EAo severa, en el 5,8% por IAo severa y en el 17,4% por DLAo con predominio de estenosis severa. Cinco pacientes (7,4%) tuvieron procedimientos concomitantes. Únicamente cuatro casos (2,9%) fueron intervenidos de urgencia.

En cuanto a las escalas de riesgo preoperatorias predictoras de mortalidad, el valor del EuroSCORE logístico medio fue del $8,3 \pm 5,2$ %, superior al del STS Score anglosajón que fue del $4,6 \pm 4,5$ % de mortalidad esperada.

Atendiendo a las características clínicas y comorbilidades, la inmensa mayoría de pacientes eran hipertensos (91,3%) y dislipémicos (65,9%). Además, el 37,7% tenía anemia, el 36,2% era diabético, el 23,2% EPOC, el 22,5% tenía CI, el 19,6% FAC, el 8% IRC, y el 5,1% había sufrido un AVC previo. Dos tercios de los pacientes (67,4%) estaban en clase funcional NYHA grado III (56,5%) o IV (10,9%), mientras que el resto se encontraba mayoritariamente en clase funcional II (31,9%). El valor medio de esta clase funcional fue de 2.8 ± 0.6 .

Como variables antropométricas, cabe destacar que la altura media fue de 157,1 cm y el peso medio de 71,7 Kg, obteniéndose un IMC de 29 Kg/m^2 (sobrepeso). Nos encontramos por tanto ante pacientes de menor estatura, obesos, con menores SC que en

otros estudios, y predominio femenino, que suelen presentar anillos aórticos de menor tamaño.

Debido al carácter retrospectivo del estudio, existen algunas diferencias estadísticamente significativas entre grupos, como sesgo de selección. Apreciamos que en el grupo de prótesis soportadas (grupo Mitroflow) los pacientes presentan mayor edad (76.2 ± 5.2 años) que en el de prótesis no soportadas (grupo *Stentless*, 72.3 ± 8.1 años), con un mayor porcentaje de pacientes mayores de 75 años (65.7% frente a 42.6%), y con un incremento del riesgo preoperatorio esperado, expresado mediante el EUROScore (9.3 ± 6 % frente a 7.2 ± 3.9 %) y el STS score medio (5.6 ± 5.2 % frente a 3.5 ± 2 %) con diferencias estadísticamente significativas.

La evaluación ecocardiográfica basal preoperatoria de todos los pacientes intervenidos mostraba una V_{max} de 4.5 ± 0.6 m/s con gradientes transvalvulares G_{max} de 90.1 ± 22.6 mmHg y G_{med} de 54.4 ± 17.9 mmHg como corresponde a una mayoría de casos con estenosis severa (94,2%). Para evaluar la HVI se utilizó la MVI, con un valor medio de 274.6 ± 38.6 gramos (indexado como IMVI en 163.2 ± 28.9 gr/m²) así como el grosor del TIV y la PP, con unas medias de 15.6 ± 1.5 mm y 15.06 ± 1.3 mm respectivamente. Los DTSVI y DTDVI se encontraban dentro de la normalidad, con valores de 32.6 ± 5.1 y 45.3 ± 5.4 mm. El AEO valvular medio era de 0.8 ± 0.2 cm² (indexado en IAEO 0.5 ± 0.1 cm²/m²) indicativo de estenosis severa. Estos hallazgos quedan reflejados en la **Tabla XVI** (página 128).

En cuanto al análisis comparativo entre prótesis soportadas y no soportadas, de los valores ecocardiográficos preoperatorios, comprobamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas ($V_{m\acute{a}x}$, $G_{m\acute{a}x}$, G_{med} , AEO, IAEO, MVI, IMVI, TIV, PP, FE, DTSVI, DTDVI, aorta ascendente ni

grados de IAo en casos de DL Ao ni IAo severa), presentando ambos grupos similares características basales como podemos apreciar en la **Tabla XXV** (pág 151).

En cuanto a las variables intraoperatorias, el tiempo medio de isquemia necesario para la cirugía de todos los pacientes fue de 65.9 ± 15.4 minutos, mientras que el de CEC fue de 77.9 ± 18.5 minutos. Se implantaron 70 prótesis Mitroflow®, 54 prótesis Freedom® y 14 prótesis Freedom SOLO®. El tamaño valvular medio fue de 21 ± 1.5 mm, con el 56,5 % de las válvulas con diámetros externos menores o iguales a 21 mm, lo que se considera anillo pequeño. Únicamente el 18,8 % de las válvulas fueron de tamaños mayores o iguales a 25 mm, como podemos apreciar en la **figura 23** (página 130) y la **Tabla XV** (página 131). El número más utilizado fue el de 21 mm en el 41.3% de los casos. En cuanto al análisis entre grupos valvulares existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de isquemia ($p=0,0001$ Mitroflow 59.5 ± 14.3 frente a *Stentless* 72.3 ± 13.8 minutos), al tiempo de CEC ($p=0,0001$, Mitroflow 71.4 ± 17.9 frente *Stentless* 84.6 ± 16.7 minutos) y a los tamaños valvulares implantados ($p=0,0001$, tamaño medio Mitroflow 21 ± 1.5 frente a *Stentless* 23.3 ± 2.3 mm), siendo éstos mayores en las prótesis no soportadas, habiéndose implantado en un 78.6% de los casos válvulas Mitroflow números 19 (25.7%) y 21 (52.9%) frente a un 66.2% de pacientes *Stentless* con prótesis mayores o iguales a 23 mm (**figura 34**, página 155).

Atendiendo a las variables postoperatorias precoces, destacar el porcentaje de complicaciones postoperatorias, que se dieron en el 25.4% de los pacientes. La mortalidad precoz a 30 días fue del 10.8% (15 casos) y el porcentaje de complicaciones MACCE, fue del 13% (18 casos). El resto de complicaciones fueron menores al 3%, encontrando sangrado y dehiscencia esternal en el 2.8%, necesidad de marcapasos

definitivo y mediastinitis o IPE en el 2.1%, IRA, AVC y SRIS en el 1.4% y endocarditis, neumonía y sepsis en el 0.7%. No se hallaron IAM postoperatorios. La estancia media en la UCI fue de 4.6 ± 2.6 días, y la hospitalaria total de 15.2 ± 6.8 días.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de aparición de complicaciones, tipo de complicación ni estancia hospitalaria entre los grupos.

El seguimiento medio fue realizado a los 43.9 ± 26.8 meses tras la cirugía. Durante el mismo, la clase funcional NYHA media fue de 1.76 ± 0.6 . El 95.1% de los pacientes se encontraban en clase I (30.1%) o clase II (65%). El 4.1% estaba en clase III y únicamente un caso (0.8%) en clase IV.

Hubo un total de 14 reintervenciones quirúrgicas desde el día de la cirugía hasta el momento del seguimiento (11.4%). En cuatro casos fue debido a sangrado postoperatorio precoz o taponamiento cardíaco (3.3%), en dos casos (1,6%) fue preciso realizar un desbridamiento quirúrgico de una IPE, en otros cuatro una refijación esternal por dehiscencia (3.3%) y sólo en 4 (3.3%) casos fue preciso reintervenir por afectación valvular, bien por DES en 3 casos (2.4%) bien por endocarditis tardía en un caso (0.8%).

La frecuencia de DES hallada fue del 4.1% (5 pacientes) de los que 3 requirieron reintervención como explicamos previamente al cumplir los criterios de indicación quirúrgica. Se detectaron 11 DPP severas ($IAEO \leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) y 39 moderadas ($IAEO 0.65 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). En cinco pacientes (4%) se verificó la existencia de DPP severa con repercusión en la clase funcional NYHA.

Al llevar más tiempo utilizándose en nuestro servicio, las prótesis *Stentless* presentaron un tiempo de seguimiento mayor estadísticamente significativo en relación al grupo Mitroflow ($p=0,0001$, 57.3 ± 24.5 meses [rango 6-102] frente a 35.8 ± 15.6

meses [rango 1-60 meses]. El resto de variables no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Durante el seguimiento, los valores ecocardiográficos postoperatorios tardíos arrojaron una clara disminución estadísticamente significativa en los valores de la $V_{m\acute{a}x}$, $G_{m\acute{a}x}$, G_{med} , MVI, IMVI, TIV, PP, DTSVI, DTDVI, mientras que hubo un incremento estadísticamente significativo en los valores de las AEO, IAEO, y sin significación estadística en los valores de FE y diámetro de aorta ascendente, comparádolos con los valores preoperatorios. En cuanto a la regresión de MVI, se redujo en $62,2 \pm 43,08$ gramos (un $21,5 \pm 14,8\%$) de media.

Al realizar la comparativa entre tipo valvular, estos valores no demostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas. Al ser el presente trabajo un estudio retrospectivo y no tener todos los pacientes similar tiempo de seguimiento, decidimos realizar un análisis por subgrupos temporales. Estos subgrupos fueron para pacientes con seguimientos menores o iguales a 24 meses (26 casos), menores o iguales a 40 meses (57 casos), y mayores de 40 meses (69 casos).

Las variables $V_{m\acute{a}x}$, $G_{m\acute{a}x}$, G_{med} e IAEO tuvieron resultados estadísticamente significativos a favor de las prótesis *Stentless* en el primer subgrupo temporal, mientras que el resto de variables no arrojaron resultados significativos por lo que no hubo repercusión en la regresión de la MVI e IMVI. La regresión en el IMVI respecto de su valor preoperatorio medio (166.5 ± 33.4 g/m² en el grupo Mitroflow y de 166.7 ± 24 g/m² en el de *Stentless*) fue de 42.2 g/m² en el grupo Mitroflow (124.3 ± 23.3 g/m², un 25.3% de reducción) y de 36.3 g/m² en el grupo *Stentless* (124.4 ± 18.6 g/m², un 22.6% de reducción). Los resultados de la regresión del IMVI por subgrupos temporales por tanto no objetivaron diferencias significativas (**Tabla XXXVIII**, página 168).

Para detectar las variables preoperatorias e intraoperatorias predictoras de mortalidad precoz, se procedió a realizar primero un análisis univariante de todas las variables cualitativas y cuantitativas. Con las variables que arrojaron diferencias estadísticamente significativas (EPOC [p= 0,007] y clase funcional NYHA IV [p=0,002]) o aquellas con valor de $p < 0,10$ (presencia de anillo pequeño menor o igual a 21 mm $p = 0,059$) se procedió a realizar un análisis de regresión logística binaria para comprobar si efectivamente dichas variables eran predictoras independientes de mortalidad.

El análisis multivariado objetivó que la presencia de EPOC preoperatorio multiplica por 5,4 ($p=0,008$ OR 5,492 [IC95% 1,572-19,195]) el riesgo de mortalidad a 30 días, la clase funcional NYHA IV previa a la cirugía lo incrementa 13,2 veces ($p=0,0001$ OR 13,240 [IC95% 3,004-58,360]) y la presencia de un anillo pequeño (implante de válvula de tamaños 19 o 21 mm) lo incrementa 6,3 ($p = 0,022$ OR 6,385 [IC95% 1,308-31,167]). Sin embargo, este modelo de regresión realizado es excelente para descartar mortalidad precoz más que para pronosticarla, ya que presenta un valor predictivo negativo (VPN) del 100%, mientras que el valor predictivo positivo es del 13,3%. La interpretación de estos resultados es que todos aquellos pacientes de nuestro medio intervenidos que no presentaron anillo pequeño, clase funcional NYHA IV ni EPOC sobrevivieron a los 30 primeros días tras la cirugía, mientras que de aquellos pacientes que presentaban estas tres características, únicamente el 13,3% falleció.

En cuanto a las variables predictoras de mortalidad tardía, obtuvimos que la presencia de anemia preoperatoria era un marcador independiente de mortalidad tardía, multiplicando la probabilidad de la misma por 4 (OR= 4,026 [IC95% 1,237-13,103]) dentro de los primeros 8 años postoperatorios. En cuanto a las variables cuantitativas, apreciamos que el valor del tiempo de isquemia intraoperatorio ($p=0,01$ OR 1,037

[IC95% 1,009-1,067]) pese a resultar estadísticamente significativo en el análisis multivariante, sólo incrementó en un 3.7% el riesgo de mortalidad tardía durante el seguimiento a partir de valores superiores a 66,5 minutos, punto de corte establecido a partir de la creación de una curva de características operativas del receptor (COR).

En cuanto al pronóstico, podemos comprobar que el riesgo de la intervención implicó un 10,8% de mortalidad precoz observada a 30 días (15 casos de 138), ligeramente superior a la esperada (EuroSCORE 8,3%, STS 4,6%), a expensas de que un 27% de estas muertes precoces (4 casos) fueron de causa extracardíaca (2,9% del total), siendo la mortalidad precoz de causa cardiovascular un 7,9% similar a la esperada.

Una vez superado este riesgo inicial de muerte y complicaciones postoperatorias precoces, podemos apreciar cómo la curva de supervivencia tipo Kaplan-Meier (**figura 25**, página 143) es muy parecida a la de la población general española y andaluza hasta pasados los primeros 5 años (supervivencia del 68% frente al 73% de la población andaluza y 77% española, $p=NS$). A los 8 años tras la cirugía, la supervivencia observada es del 43% para los pacientes intervenidos, del 55% para la población sana andaluza ($p=NS$) y 60% para la española. La supervivencia esperada a 10 años es del 24% de los pacientes intervenidos (que presentan un elevado índice de comorbilidades) mientras que es del 44% para la población del mismo estrato de edad en Andalucía y del 49% en España ($p<0,05$).

Esta supervivencia se produce en excelentes condiciones funcionales atendiendo a que el 95.1% de los pacientes supervivientes se encuentran en clase funcional NYHA menor o igual a II. No existieron diferencias significativas en la supervivencia en cuanto a edad, presencia de anillo pequeño, sexo, FE preoperatoria menor del 50%, o presencia

de DPP tanto moderada ($n=39$, $IAEO \leq 0.85 \text{ cm}^2$) como severa ($n=11$, $IAEO \leq 0.65 \text{ cm}^2$). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre grupos valvulares ni siquiera en aquellos casos con anillo aórtico pequeño ($n=65$, **Figura 39**, página 172).

La durabilidad general de las bioprótesis utilizadas es excelente, con una frecuencia de ausencia de DES del 96% a 8 años (5 casos en 96 meses), y una tasa de ausencia NRRV del 96.7% a 8 años (4 casos, 3 DES y una endocarditis en 96 meses), sin existir diferencias significativas entre grupos (**figuras 41 y 42** páginas 173-174).

6. Discusión.

El presente estudio es el primero en realizar una comparativa real entre prótesis soportadas y no soportadas en nuestro medio. A la vista de los resultados obtenidos y comparándolos con los del resto de la literatura existente^{7,8,9,228,230,231,232,233,234,235,236, 237, 238}, podemos afirmar que nuestros pacientes presentan el mayor riesgo preoperatorio y porcentaje de comorbilidades, y los valores más bajos de SC de todos los estudios.

Al ser un estudio retrospectivo presenta un sesgo de selección que se aprecia en las diferencias estadísticamente significativas halladas entre los dos grupos valvulares en cuanto al riesgo preoperatorio determinado mediante las escalas de riesgo EuroSCORE y STS Score (mayor riesgo el grupo Mitroflow), en la edad (mayor edad el grupo Mitroflow 3.9 años de media) y algunas comorbilidades (CI en el grupo *Stentless* y AVC en el Mitroflow). Estas diferencias preoperatorias detectadas no repercutieron en los resultados del estudio a pesar de que el grupo de prótesis no soportadas presentaban menor riesgo preoperatorio y edad en el momento de la cirugía.

No existieron diferencias significativas entre grupos ni en las variables antropométricas, ni en el resto de característica preoperatorias como la etiología o el

número de procedimientos asociados (7.4%). En este punto hay que recalcar las diferencias frente al resto de publicaciones, las cuales refieren entre un 25-50% de cirugía de revascularización coronaria asociada^{7,229,238} diferencia que puede atribuirse a la tendencia en nuestro medio de realizar en determinados pacientes primero la revascularización percutánea y posteriormente la cirugía, por motivos que no es objeto de este estudio analizar.

En cuanto a los valores ecocardiográficos basales preoperatorios, no existieron diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, comparando nuestros resultados con el resto de la literatura científica disponible, presentamos el tercer mayor IMVI preoperatorio, indicativo de una gran HVI, que se ha asociado a peores resultados postquirúrgicos²⁴¹.

El tiempo de isquemia necesario para el implante valvular fue menor y estadísticamente significativo en el grupo Mitroflow (media de 59 minutos), frente a los 6 minutos más de media que requiere una prótesis SOLO o los 15 minutos de más que consume una Freedom. Estos tiempos de implante son excelentes al realizar una comparativa con el resto de series, en las que en el 80% de los casos precisan mayor tiempo para el implante.^{7,8,9,232,233,229} En el caso de precisar una prótesis *Stentless*, de elección sería la Freedom SOLO.

En nuestro medio presentamos el porcentaje de pacientes con anillo aórtico pequeño más extenso de toda la literatura revisada, con un 56.6% de casos^{7,229,231}. Asimismo comprobamos que existen significativamente mayores tamaños implantados en el grupo *Stentless* (23.3 mm frente a 21 mm grupo Mitroflow) por lo que es de esperar que presenten menores gradientes transvalvulares y mayores AEO de media que las soportadas.

El porcentaje de complicaciones postquirúrgicas precoces fue del 25.4%, cerca del doble de lo habitual (5-21%, media 13%)^{233, 234, 241}, pero consecuente con el elevado riesgo y comorbilidades de nuestros pacientes, la mayoría de causa extracardíaca, y sin diferencias entre grupos.

El objetivo principal del estudio fue determinar la aparición de diferencias significativas en el IMVI, ya que actualmente se considera el factor más importante para determinar la eficacia de la SVAo, al ser reflejo de un remodelado inverso satisfactorio hasta valores dentro de la normalidad. La evidencia científica disponible hasta la fecha ha objetivado resultados contradictorios. Estudios no aleatorizados han comunicado mayor regresión en el IMVI con las *Stentless*^{237, 245, 246} al igual que el primer ensayo clínico aleatorizado de Walther y colaboradores²²⁸ en 1999. Sin embargo, el resto de estudios aleatorizados prospectivos^{7, 8, 9, 190, 231, 233}, al igual que los metanálisis^{234, 235, 236}, concluyen que la regresión de la MVI es independiente del tipo valvular empleado.

El presente trabajo ha determinado que los dos grupos valvulares presentan efectos similares en la regresión del IMVI y por tanto de la HVI en nuestro medio, al igual que hemos confirmado que las *Stentless* presentan mejores valores en los gradientes transvalvulares (Gmed, Gmáx), Vmáx e IAEO, pero que dichas diferencias (halladas en el sustrato temporal menor o igual a 24 meses) desaparecen posteriormente y no repercuten en la regresión de la HVI ni en la clase funcional NYHA, resultados similares a los hallados en el resto de estudios, que indican esta superioridad de las *Stentless* entre los primeros 6-12 meses^{7, 8, 9, 190, 228, 231, 233}.

El pronóstico de los pacientes intervenidos de SVAo en nuestro medio es excelente, encontrándose el 95.1% en clase funcional NYHA I o II (sin diferencias entre grupos), con una supervivencia del 68% a 5 años, del 48% a 7 años y del 24% a 10 años, resultados similares a los de las series italiana²⁵⁰, alemana¹⁹⁸ y norteamericana¹⁹⁹

y cercanos a los de la población general española y andaluza durante los 5 primeros años, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La presencia o ausencia de DPP no influyó en la supervivencia, a diferencia de lo expuesto por Fuster et al²⁵², no encontrándose significación estadística.

La durabilidad valvular es excelente en ambos grupos, con un porcentaje de ausencia de DES superior al 96%, y de ausencia de reintervención (NRRV) del 96.7%, comparable al resto de publicaciones previas^{198, 239}, presentando un 1.6% de complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento, sin diferencias significativas entre los dos grupos valvulares.

7. Conclusión

La conclusión más relevante de este estudio es que las válvulas biológicas soportadas de nueva generación utilizadas en nuestro medio son tan efectivas como las no soportadas en la SVAo, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a supervivencia, clase funcional NYHA ni regresión de la MVI e IMVI durante el seguimiento, incluso en pacientes con anillo pequeño. Las *Stentless* presentan menores gradientes transvalvulares (Gmáx y Gmed) y mayores IAEO, pero dichas diferencias halladas en los primeros 24 meses no son relevantes en cuanto a la regresión de la HVI, resultados similares a los hallados en el resto de estudios^{7, 8, 9, 190, 228, 231}, que indican esta aparente superioridad de las *Stentless* entre los primeros 6-12 meses.

9. BIBLIOGRAFÍA.

-
- ¹ Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. Grupo de Trabajo sobre el Tratamiento de las Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología; Rev Esp Cardiol. 2007;60(6):625.e1-e50.
- ² David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G: Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:268–277.
- ³ Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH.: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol 2000;36:1152–1158.
- ⁴ Jamieson WR, Burr LH, Tyers GF, Munro AI: Carpentier-Edwards standard and supra-annular porcine bioprostheses: 10 year comparison of structural valve deterioration. J Heart Valve Dis 1994;3:59–65.
- ⁵ Binet JP, Duran CG, Carpentier A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. Lancet 1965;2:1275.
- ⁶ MF O'Brien and JK Clareborough, Heterograft aortic valve transplantation for human valve disease, Med J Aust 2 (1966), pp. 228–230.
- ⁷ Cohen G, Christakis GT, Joyner CD, et al. 2002. Are the stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. . Ann Thorac Surg 2002; 74:5, 1443-1449.
- ⁸ Doss M, Martens S, Wood JP, Aybek T, Kleine P, Wimmer Greinecker G, Mortiz A. Performance of stentless versus stented aortic valve bioprostheses in the elderly patient: a prospective randomized trial. Eur J Cardiothor Surg. 2003; 23: 299–304
- ⁹ Ayyaz Ali, MRCS; James C. Halstead, MRCS; Fay Cafferty, MsC; Linda Sharples, PhD; Fiona Rose, BA; Richard Coulden, FRCR, FRCP; Evelyn Lee, FRCP; John Dunning, FRCS; Vincenzo Argano, FRCS; Steven Tsui, FRCS: Are Stentless Valves Superior to Modern Stented Valves? A Prospective Randomized Trial. Circulation. 2006;114:I-535 – I-540.
- ¹⁰ Langman, Sadler TW. LANGMAN'S MEDICAL EMBRIOLOGY. 1995 Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland. 5th edition.
- ¹¹ Imágenes cedidas por el Departamento de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.
- ¹² Deck JD: Endotelial cell orientation on aortic valve leaflets. Cardiovasc Res 1986; 20:760.
- ¹³ Vesely I: the role of elastin in aortic valve mechanisms. J Biomech 1998; 31:115.
- ¹⁴ Zimmerman J: The functional and surgical anatomy of the aortic valve. Isr J Med Sci 1969; 5:862
- ¹⁵ Deck JD, Thubrikar M, Schneider PJ, Nolan SP: Structure, stress and tissue repair in aortic valve leaflets. Cardiovasc Res 1988; 22:7.
- ¹⁶ Thubrikar M, Harry R, Nolan SP,: Normal aortic valve function in dogs. Am J Cardiol 1977; 40:563.

-
- ¹⁷ Gnyaneshwar R, Kumar RK, Komarakshi RB: Dynamic analysis of the aortic valve using a finite element model. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1122.
- ¹⁸ Jones CJ, Sugawara M: Wavefronts in the aorta: Implications for the mechanisms of left ventricular ejection and aortic valve closure. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1902
- ¹⁹ Mercer JL: The movements of the dog's aortic valve studied by high speed cineangiography. *Br j Radiol* 1973; 46:344
- ²⁰ Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
- ²¹ Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:2714-20.
- ²² Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ III, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106:1355-61.
- ²³ Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, De Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816-23.
- ²⁴ Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:885-92.
- ²⁵ Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*. 2005;112:224-31.
- ²⁶ Jin R, Grunkemeier GL, Starr A, the Providence Health System Cardiovascular Study Group. Validation and refinement of mortality risk models for heart valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:471-9.
- ²⁷ Roques F, Nashef SAM, Michel P, the EuroSCORE Study Group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis*. 2001;10:572-8.
- ²⁸ Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(suppl I):I3-I12.
- ²⁹ Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *J Am Med Assoc* 1992;267:2344-2348.
- ³⁰ Hattler BG, Madia C, Johnson C, Armitage JM, Hardesty RL, Kormos RL, Payne DN, Griffith BP. Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons program. *Ann Thorac Surg* 1994;52:1348-1352.

-
- ³¹ Roques F, Gabrielle F, Michel P, de Vincentiis C, David M, Baudet E. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:433-440.
- ³² Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995;91:677-684.
- ³³ Tremblay NA, Hardy JF, Perault J, Carrier M. A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade. *Can J Anaesth* 1993;40:103-111.
- ³⁴ Dupuius JY, Feng W, Nathan H, Lam M, Grimes S, Bourkie M: The cardiac Anesthesia risk evaluation score. *Anesthesiology* 2001; 94:194-204.
- ³⁵ Higgins L: Quantifying risk and assessing outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12:330-340.
- ³⁶ Michel P, Roques F, Samer AM, Nasbef SAM: The Euroscore Project Group. Logistic or additive Euroscore for high risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:684-687.
- ³⁷ Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lürhs C, Brandt J: Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open heart surgery. *Eur Heart J* 2006; 27:867-874.
- ³⁸ Shanmugam G, West M, Berg G: Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4:299-303.
- ³⁹ Palma-Ruiz M, García-de-Dueñas L, Rodríguez-González A, Sarría-Santamera A: Análisis de la mortalidad intrahospitalaria de la cirugía de revascularización coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:687-694.
- ⁴⁰ Careaga G, Martínez G, Anza LM, Ávila A: EuroSCORE para predecir la Morbimortalidad en cirugía cardíaca valvular. *Cirugía y Cirujanos* 76; 6: 497-505.
- ⁴¹ Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB. EuroSCORE Project Group. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:101–105.
- ⁴² Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180 –7.
- ⁴³ Daniel Wendt, Brigitte R. Osswald, Katrin Kayser, Matthias Thielmann, Paschalis Tossios, Parwis Massoudy, Markus Kamler, and Heinz Jakob: Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 88:468 –75, 2009.
- ⁴⁴ Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, et al. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg* 2008;85:102–7.
- ⁴⁵ Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:74–80.

-
- ⁴⁶ Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, et al. Is the European system for cardiac operative risk evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:566–71.
- ⁴⁷ Shanmugam G, West M, Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:299–303
- ⁴⁸ Thielmann M, Wendt D, Kahlert P, et al. Transcatheter off-pump aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Circulation* 2008;118:S944–5.
- ⁴⁹ Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the Euro-SCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816–23.
- ⁵⁰ Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755–63.
- ⁵¹ Soler-Soler J, Galve E. :Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000; 83:721-5.
- ⁵² Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
- ⁵³ Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-4.
- ⁵⁴ Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341:142-7.
- ⁵⁵ Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:119.
- ⁵⁶ Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO: Calcific aortic stenosis: From bench to bedside-Emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003; 89:801.
- ⁵⁷ Olsson M, Thyberg J, Nilsson J: Presence of oxidized low-density lipoproteins in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1218.
- ⁵⁸ Ghaisas NK, Foley JB, O'Brian DS, et al: Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: Endothelial expression, serum levels, and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1078.
- ⁵⁹ O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al: Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106:2224.
- ⁶⁰ Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al: Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103:1522.

-
- ⁶¹ Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al: Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107:2181.
- ⁶² Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, et al: Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002; 105:2260.
- ⁶³ Palta S, Pai AM, Gill K, et al: New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101:2497.
- ⁶⁴ Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME: Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88:693.
- ⁶⁵ S. Joanna Cowell, B.M., David E. Newby, M.D., Robin J. Prescott, Ph.D., Peter Bloomfield, M.D., John Reid, M.B., Ch.B., David B. Northridge, M.D. and Nicholas A. Boon, M.D. for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators: *N Engl J Med* 2005; 352:2389-2397.
- Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al: Statins but not angiotensin converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110:1291.
- ⁶⁶ Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al: HMG-CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359:1125.
- ⁶⁷ Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* (2001) 104:2205–2209
- ⁶⁸ Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Goncalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* (2007) 49:554–561.
- ⁶⁹ Juvonen J, Juvonen T, Laurilia A, et al: Can degenerative aortic valve stenosis be related to persistent *Chlamydia Pneumoniae* infection? *Ann Inter Med* 128:741, 1998.
- ⁷⁰ Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, et al: Aortic and mitral valve calcification in patients with end stage renal diseases. *Lancet* I:875, 1987.
- ⁷¹ Hagainshi M, Taguchi J, Ikari Y, et al: Aortic valve stenosis in alkaptonuria. *Circulation* 1998; 98:1148.
- ⁷² Hultgren HN, Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol* 1998; 81:1461.
- ⁷³ Fredak PWM, Verma S, David TE, et al: Clinical and pathophysiologic implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106:900.
- ⁷⁴ Levinson GE, Alpert JS: Aortic Stenosis in Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): *Valvular Heart disease* 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000, p83.
- ⁷⁵ Alpert JS: Aortic Stenosis: A new face for an old disease. *Arch Inter Med* 2003 163:1769.

-
- ⁷⁶ Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, et al: Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased muocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1443.
- ⁷⁷ Walther T, Schubert A, Falk V, et al: Left ventricular reverse remodeling after surgical therapy for aortic stenosis: Correlation to renin-angiotensin system gene expression. *Circulation* 2002 106:I-23.
- ⁷⁸ Hess OM, Villari B, Krayenbuehl H: Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 87:IV-73, 1993.
- ⁷⁹ Villari B, Vassalli G, Monrad ES, et al: Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation*; 91:2353,1995.
- ⁸⁰ Bertrand ME, LaBlache JM, Tilmant PY, et al: Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease. Mechanisms of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 47:199, 1981.
- ⁸¹ Smucker ML, Tedesco CL, Manning SB: Demonstration of an imbalance between coronary perfusion and excessive load as a mechanism of ischemia during stress in patients with aortic stenosis. *Circulation* 78:573, 1988.
- ⁸² Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, et al: Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *Circulation* 95:892, 1997.
- ⁸³ Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, et al, Working Group on Valvular Heart Disease. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. Working Group Report on behalf of the Working Group on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2002;23:1253-66.
- ⁸⁴ Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al, Task Force for the Diagnosis Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive Summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
- ⁸⁵ Vincentelli A, Susen S, LeTourneau T y cols.: Acquired Von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 394: 343-349, 2003.
- ⁸⁶ Sadler JE: Aortic stenosis, Von Willebrand factor and bleeding. *N Engl J Med* 349: 323-325, 2003.
- ⁸⁷ Ross Jr J, Braunwald E,: Aortic stenosis. *Circulation* 38 [Suppl V]: 61, 1968.
- ⁸⁸ Pellika PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ,: The natural history of adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 15:1012,1990.
- ⁸⁹ Brenner SJ, Duffy CI, Thoma JD, Stewart WJ: Progression of aortic stenosis in 394 patients: Relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:305.

-
- ⁹⁰ Perloff JK: Clinical recognition of aortic stenosis. The physical signs and differential diagnosis of the various forms of obstruction to left ventricular outflow. *Prog Cardiovasc Dis* 10:323, 1968.
- ⁹¹ Szamosi A, Wassberg B: radiologic detection of aortic stenosis. *Acta Radiol Diagn* 24:201, 1983.
- ⁹² Nair CK, Aronow WS, Stokke K, et al: Cardiac conduction defects in patients older than 60 years with aortic stenosis and without mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 53:169, 1984.
- ⁹³ Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, for the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167-84.
- ⁹⁴ De Filippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75:191-4.
- ⁹⁵ Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108: 319-24.
- ⁹⁶ Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 2005;112 Suppl I:377-82.
- ⁹⁷ Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, for the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167-84.
- ⁹⁸ Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MA: Clinical efficacy of Doppler echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:142-51.
- ⁹⁹ Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al: American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777-802.
- ¹⁰⁰ Taylor R: Evaluation of the continuity equation in the Doppler echocardiographic assessment of the severity of valvular aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 3: 326-330, 1990.
- ¹⁰¹ Braunwald E. Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1997.

-
- ¹⁰² Hatle L, Angelsen B: Doppler ultrasound in cardiology; physical principles and clinical applications, 2nd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985
- ¹⁰³ Handshoe R, DeMaria AN: Doppler assessment of intracardiac pressures. *Echocard Rev Cardiovasc Ultrasound* 2:127-139, 1985.
- ¹⁰⁴ Oh J, Seward J, Tajik J: The Echo manual 2nd edition. Mayo foundation, Rochester, Minneota Marbán libros 2004.
- ¹⁰⁵ Currie PJ, Hagler DJ, Seward JB, et al: Instantaneous pressure gradient : A simultaneous Doppler and dual catheter correlative study. *J Am Coll Cardiol* 7:800-806, 1986.
- ¹⁰⁶ Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, et al: Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 73:452-459, 1986.
- ¹⁰⁷ Lin SS, Roger VL, Pascoe R, et al: Dobutamine stress Doppler hamodynamics in patients with aortic stenosis: Feasibility, safety and surgical correlations. *Am Heart J* 136:1010-1016, 1998
- ¹⁰⁸ Azpitarte J, Alonso JM, García Gallego F, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1209-1278.
- ¹⁰⁹ Carabello B, De León AC, Edmunds LH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-1588.
- ¹¹⁰ Prasad NK, Alam M, Rosman HS, et al: Serial Doppler gradients are predictive of futures bioprosthetic valve degeneration. *Echocardiography* 15:337-344, 1998.
- ¹¹¹ Rothbart RM, Castriz JL, Harding LV, et al: Determination of aortic valve area by two-dimensional and Doppler echocardiography in patients with normal and stenotic bioprosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 15:817-824, 1990
- ¹¹² Hasegawa J, Kitamura S, Taniguchi S, et al: Comparative rest and exercise hemodynamics of allograft and prosthetic valves in the aortic position. *Ann Thorac Surg* 64:1753-1756, 1997.
- ¹¹³ Westaby S, Huysmans HA, David TE: Stentless aortic bioprotheses: Compelling data from the second international symposium. *Ann Thorac Surg* 65:235-240, 1998.
- ¹¹⁴ Chambers J, Monaghan M, Jackson G: Colour Doppler mapping in the assessment of prosthetic valve regurgitation. *Br Heart J* 62:1-8, 1989
- ¹¹⁵ Pibarot P, Dumenil JG, Jobin J, et al: Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. *J Am Coll Cardiol* 34: 1609-1617, 1999.
- ¹¹⁶ Vandervoort PM, Greenberg NL, Pu M, et al: Pressure recovery in bileaflet heart valve prostheses: Localized high velocities and gradients in central and side orifices with implications for Doppler-catheter gradient relation in aortic and mitral position. *Circulation* 92:3464-3472, 1995.

-
- ¹¹⁷ Goldberg BB, Liu JB, Forsberg F: Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol* 20:319-333, 1994.
- ¹¹⁸ Meltzer RS, Thickner EG, Popp RL: Why do the lungs clear ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 6:263-269, 1980.
- ¹¹⁹ Bommer WJ, Shah PM, Allen H, et al: The safety of contrast echocardiography: Report of the committee on contrast echocardiography for the American society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 3:6-13, 1984.
- ¹²⁰ Gopal AS, Shen Z, Sapin PM, et al: Assessment of cardiac function by three-dimensional echocardiography compared with conventional noninvasive methods. *Circulation* 92:842-853, 1995.
- ¹²¹ Ota T, Fleishman CE, Strub M, et al: Real-time, three-dimensional echocardiography: Feasibility of dynamic right ventricular volume measurement with saline contrast. *Am Heart J* 137:958-966, 1999.
- ¹²² Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108: 319.
- ¹²³ deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al: Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from non severe valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 75:191-194, 1995
- ¹²⁴ Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
- ¹²⁵ Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, Von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*. 2003;361: 1241-6.
- ¹²⁶ Davis K, Kennedy JW, Kemp HG, et al: Complications of coronary arteriography from the collaborative study of coronary artery surgery (CASS). *Circulation* 59:1105, 1979.
- ¹²⁷ Campeau L: Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 16:3, 1989
- ¹²⁸ Carabello BA, Barry WH, Grossman W: Changes in arterial pressure during left heart pullback in patients with aortic stenosis: A sign of severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 44:424,1979.
- ¹²⁹ Beyerbach HP, Lamb HJ, van der Laarse A, et al: Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function. *Radiology* 2001; 219:637.
- ¹³⁰ Westenberg JJ, Doornbos J, Versteegh MI, Bax JJ, Van der Geest RJ, De Roos A, et al. Accurate quantitation of regurgitant volume with MRI in patients selected for mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:462-6.

-
- ¹³¹ Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110:356-62.
- ¹³² Velázquez-Velázquez CJ, Barquero-Aroca JM, Rodríguez-Caulo E: Tratamiento de la estenosis aórtica severa: la visión del cirujano. *CardiCore*.2010;2:62-4.
- ¹³³ Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26:1309-13.
- ¹³⁴ Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*. 2001;86:381-6.
- ¹³⁵ Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*. 2001;86:381-6.
- ¹³⁶ Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26:1309-13.
- ¹³⁷ Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1422-45.
- ¹³⁸ Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;108:1713-7.
- ¹³⁹ Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 2005;112 Suppl I:377-82.
- ¹⁴⁰ Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart*. 2005;91:1407-12.
- ¹⁴¹ Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302-8.
- ¹⁴² Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation. Determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005;111:2391-7.
- ¹⁴³ Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al, American College of Cardiology, American Heart Association, American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging-Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42: 1318-33.

-
- ¹⁴⁴ Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101:1940-6.
- ¹⁴⁵ Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart*. 2000;84:211-8.
- ¹⁴⁶ Robert O. Bonow, MD, FACC, FAHA, *Chair*; Blase A. Carabello, MD, FACC, FAHA; Kanu Chatterjee, MB, FACC: ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists : Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons: *Circulation* 2006;114:450-527
- ¹⁴⁷ Tonnemacher D, Reid C, Kawanishi D, et al: Frequency of myxomatous degeneration of the aortic valve as a cause of isolated aortic regurgitation severe enough to warrant aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1987; 60:1194.
- ¹⁴⁸ Waller B: Rheumatic and nonrheumatic conditions producing valvular heart disease, in Frankl W, Brest AN (eds): *Cardiovascular Clinics. Valvular heart disease: Comprehensive evaluation and management*. Philadelphia, Davis, 1986; p30.
- ¹⁴⁹ Devereux RB. Appetite suppressants and valvular heart disease. *N Engl J Med* 1998; 339:765–766.
- ¹⁵⁰ Jollis JG, Landolfo CK, Kisslo J, Constantine GD, Davis KD, Ryan T. Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings. Effect of treatment duration on prevalence of valve abnormalities. *Circulation* 2000; 101:2071–207
- ¹⁵¹ Dare AJ, Venoit JP, Edwards WD, et al: New observations on the etiology of aortic valve disease. *Hum Pathol* 42:1330, 1993.
- ¹⁵² Roldan CA: Valvular disease associated with systemic illness. *Cardiol Clin* 1998; 16:531.
- ¹⁵³ Roberts WC: Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. *Am Heart J* 1981; 101:195.
- ¹⁵⁴ Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, et al: Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1397.
- ¹⁵⁵ Reimold SC, Maier SE, Fleischmann KE, et al: Dynamic nature of the aortic regurgitant orifice area during diastole in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1994; 89:2085.
- ¹⁵⁶ Rousseau MF, Pouleur H, Charlier AA, Brasseur LA: Assessment of left ventricular relaxation in patients with valvular regurgitation. *Am J Cardiol* 1982; 50:1028.
- ¹⁵⁷ Griggs DM jr, Chen CC, Tchokoev VV: Subendocardial anaerobic metabolism in experimental aortic stenosis. *Am J Physiol* 1973; 224:607.

-
- ¹⁵⁸ Grayburn PA, Eichhorn EJ, Eberhart RC et al: Aortic valve morphology influences regurgitant volume in aortic regurgitation: In vitro evaluation. *Cardiovasc Res* 1991; 25:73.
- ¹⁵⁹ Pichard AD, Smith H, Holt J, et al: Coronary vascular reserve in left ventricular hypertrophy secondary to chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1983; 51:315.
- ¹⁶⁰ Slordahl SA, Piene H: Haemodynamic effects of arterial compliance, total peripheral resistance, and glyceril trinitrate on regurgitant volume in aortic regurgitation. *Cardiovasc Res* 1991; 25:869.
- ¹⁶¹ Branzi A, Lolli C, Piovaccari G, et al: Echocardiographic evaluation of the response to afterload stress test in young asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation: Sensitivity of the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Circulation* 1984; 70:561.
- ¹⁶² Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA: Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:916.
- ¹⁶³ Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ, Criscitiello MG: Chronic aortic regurgitation: Prognostic value of left ventricular end-systolic dimension and end diastolic radius/thickness ratio. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:775.
- ¹⁶⁴ Bonow KM: Surgical outcome in chronic aortic regurgitation: A physiologic framework for assessing preoperative predictors. *J Am Coll Cardiol* 10:1165, 1987
- ¹⁶⁵ Henry WL, Bonow RO, Borer JS, et al: Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation: Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients. *Circulation* 1980; 61:471.
- ¹⁶⁶ DeGowin RL, DeGowin EL, Brown DD, Christensen J: DeGowin & DeGowin's Diagnostic Examination. New York, McGraw-Hill 1994; pp xix and 1033.
- ¹⁶⁷ Otto CM (ed): Valvular Heart Disease. Philadelphia. WB Saunders, 1999, 468 pp.
- ¹⁶⁸ Chen J, Okin PM, Roman MJ, et al: Combined rest and exercise electrocardiographic repolarization findings in relation to structural abnormalities in asymptomatic aortic regurgitation. *Am Heart J* 132:343, 1996.
- ¹⁶⁹ Roberts WC, Day PJ: Electrocardiographic observations in clinically isolated, pure, and chronic severe aortic regurgitation: Analysis of 30 necropsy patients aged 19 to 65 years. *Am Heart J* 55:431, 1985.
- ¹⁷⁰ Nishimura RA, Vonk GD, Rumberger JA, et al: Semiquantitation of aortic regurgitation by different Doppler echocardiographic techniques and comparison with ultrafast computed tomography. *Am Heart J* 124:995-1001, 1992.
- ¹⁷¹ Bouchard A, Yock P, Schiller NB, et al: Value of color Doppler estimation of regurgitant volume in patients with chronic aortic insufficiency. *Am Heart J* 117:1099-1105, 1989.
- ¹⁷² Yeung AC, Plappert T, St John Sutton MG: Calculation of aortic regurgitation orifice area by Doppler echocardiography: An application of the continuity equation. *Br Heart J* 86:236-240, 1992.

-
- ¹⁷³ Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW: Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: Technique, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol* 14:347, 1964.
- ¹⁷⁴ Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1422-45.
- ¹⁷⁵ Roman MJ, Devereux RB, Niles NW, Hochreiter C, Kligfield P, Sato N, et al. Aortic root dilatation as a cause of isolated severe aortic regurgitation. Prevalence, clinical and echocardiographic patterns and relation to left ventricular hypertrophy and function. *Ann Intern Med*. 1987;106:800-7.
- ¹⁷⁶ Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Clinical practice. Aortic regurgitation. *N Engl J Med*. 2004;351:1539-46.
- ¹⁷⁷ Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation*. 2002;106:2687-93.
- ¹⁷⁸ Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany Ch, Bailey KR, Seward JB. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilation: long term outcome after surgical correction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:670-7.
- ¹⁷⁹ Silverman DI, Gray J, Roman MJ, Bridges A, Burton K, Boxer M, et al. Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1062-7.
- ¹⁸⁰ Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurements of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:169-77.
- ¹⁸¹ Otto CM (ed): *Valvular Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders 1999, 468 pp.
- ¹⁸² Mc Bride LR, Nauheim KD, Fiore AC, et al: Aortic valve decalcification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 28:200.
- ¹⁸³ Duran CM, Gometza B, Shahid M, et al: Treated bovine and autologous pericardium for aortic valve reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66 (6 Suppl):S166.
- ¹⁸⁴ Al Halees Z, Al Shahid M, Al Sanei A, et al: Up to 16 years follow up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:200.
- ¹⁸⁵ Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, et al: Late results of a valve preserving operation in patients with aneurysm of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1080.
- ¹⁸⁶ David TE, Feindel CM: An aortic valve sparing operation for patients with aortic insufficiency and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:607.

-
- ¹⁸⁷ David TE, Feindel CM, Bos J: Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:345.
- ¹⁸⁸ De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, et al: Opening and closing characteristics of the aortic valve after valve-sparing procedures using a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:487.
- ¹⁸⁹ David TE, Feindel CM, Webb GD, et al: long term results of aortic valve sparing operations for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:247.
- ¹⁹⁰ Schoen FJ, Levy RJ: Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mat Res* 47:439, 1999.
- ¹⁹¹ Cohn LH, Collins JJ, DiSesa VJ, et al: Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. *Ann Thorac Surg* 210:435, 1989.
- ¹⁹² Jamieson WRE, Tyers GFO, Janusz MT, et al: Age as determinant for selection of porcine bioprostheses for cardiac valve replacement: Experience with Carpentier-Edwards standard bioprosthesis. *Can J Cardiol* 7:181, 1991.
- ¹⁹³ Cohn LH, Collins JJ, Rizzo RJ, et al: Twenty-year follow up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 66:S30, 1998.
- ¹⁹⁴ Hilbert SL, Ferrans VJ: Porcine aortic valve bioprostheses: morphologic and functional considerations. *J Long Term Eff Med Implants* 1992; 2:99.
- ¹⁹⁵ Hilbert SL, Barrick MK, Ferrans VJ: Porcine aortic valve bioprostheses: a morphologic comparison of the effects of fixation pressure. *J Biomed Mater Res* 1990; 24:273.
- ¹⁹⁶ Frater RW, Cosgrove CM, et al: Long term durability and patients functional status of the Carpentier-Edwards Perimount Pericardial bioprosthesis in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 7:48, 1998.
- ¹⁹⁷ Con permiso. Cortesía de Sorin Group Spain. Folletos informativos del producto, 2010.
- ¹⁹⁸ Yankah CA, Pasic M, Musci M, Stein J, Destchades C, Siniawski H, Hetzer R: Aortic valve replacement with the mitroflow pericardial bioprosthesis: Durability results up to 21 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:688-96.
- ¹⁹⁹ Jamieson WRE, Forgie WR, Hayden RI, Langlois Y, Ling H, Standford EA, Roberts KA, Dolman WB: Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis hemodynamic performance-optimizing management for the small aortic annulus. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 2010 Mar;58(2):69-75.
- ²⁰⁰ Gerossa G, Tarzia V, Rizzoli G, Bottio T: Small aortic annulus: the hydrodynamic performances of 5 commercially available tissue valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 May;131(5):1058-64.
- ²⁰⁰ Catálogo de ventas de la válvula Mitroflow Pericardial aortic heart valve. Sorin Group. 2008
- ²⁰² Leva C, Lazzarini I, Gallorini C, Vittonati L, Rizzo L, Di Credico G: Mitroflow supra-anular pericardial bioprosthesis in small aortic annulus: hemodynamic and clinical findings. Our Experience. XXIII Italian Society for Cardiac Surgery (abstract). 2006.

-
- ²⁰³ Conte J, Weissman N, Dearani JA, Bavaria J, Heimansohn D, Dembitsky W, Doyle D: A north american, prospective, multicenter assessment of the Mitroflow aortic pericardial prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:144-52.
- ²⁰⁴ Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978; 58:20-4
- ²⁰⁵ Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36; 1131-41.
- ²⁰⁶ Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1-23.
- ²⁰⁷ Hanayama N, Cristakis GT, Mallidi HR, et al: Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1822.
- ²⁰⁸ Mazzucoteli JP, Bertrand PC, Loisanse DY: Durability of the mitroflow pericardial valve at ten years. *Ann Thorac Surg* 1995; Aug 60, (2 Suppl): S303-304 (2).
- ²⁰⁹ Pomar JL, Jamieson WR, Pelletier LC, Castella M, Germann E, Brownlee RT: Mitroflow pericardial bioprosthesis experience in aortic valve replacement >OR= 60 years of age. *Ann Thorac Surg*. 1998 Dec, 66, (6 Suppl):S53-6(4).
- ²¹⁰ Pomar JL, Jamieson WRE, Pelletier LC, Gerein AN, Castella M, Brownlee RT: Mitroflow pericardial bioprosthesis: Clinical performance to ten years. *Ann Thorac Surg* 1995; Aug;60 (2 Suppl): S305-310 (6).
- ²¹¹Boethig D, Minami K, Bairaktaris J, Lueth U, Koertke H, Koerfer R: Mitroflow pericardial valve prosthesis for primary aortic replacement- Experience of 15 years in 1481 patients. Presented at 14th meeting of the EACTS 2000 (patients 75-80 years).
- ²¹² Ross DN: Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 1962; 2:487.
- ²¹³ Hammermeister LE, Sethi GK, Hennderson WG, et al: A comparison of outcomes in men 11 years after heart valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans affairs cooperative study on valvular heart disease. *N Eng J Med* 328:1289, 1993.
- ²¹⁴ Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC: twelve year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis. *N Eng J Med* 324:573, 1991.
- ²¹⁵ Kirklin JK, Smith D, Novick W: Long-term function of cryopreserved aortic homografts: A ten year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:154, 1993.
- ²¹⁶ Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN: Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long term results of the pioneer series. *Circulation* 96:2206, 1997.
- ²¹⁷ Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, Lane MM: The Ross operation in children: 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 65:496, 1998.
- ²¹⁸ Bahl VK, Chandra S, Goswami KC: Combined mitral and aortic valvuloplasty by antegrade transseptal approach using Inoue Balloon catheter. *Int J Cardiol* 63:313, 1998.

-
- ²¹⁹ Galal O, Rao PS, Al-Fadley F, Wilson AD: Follow up result of balloon aortic valvuloplasty in children with special reference to causes of late aortic insufficiency. *Am Heart J* 133:418, 1998.
- ²²⁰ Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
- ²²¹ Webb JG, Altwegg L, Boone R et al: Transcatheter aortic valve implantation. Impact on clinical and valve related outcomes. *Circulation* 2009; 119:3009-16.
- ²²² Walther T, Volkmar F, Borger MA et al: Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation-proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:9-15.
- ²²³ Walther T, Dewey T, Wimmer-Greineker G, et al: Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:703-8.
- ²²⁴ Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attaret N, et al: Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardio Thorac Surg* 2008; 34:1-8.
- ²²⁵ Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:708–711.
- ²²⁶ Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:708-711.
- ²²⁷ Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Andersson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956—60.
- ²²⁸ Walther T, Falk V, Langebartels, Kruger M, Bernhardt U, Diegeler, A, Gummer J, Autschbach R, Mohr FW. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999 100 (suppl) II6-II10.
- ²²⁹ Perez de Arenaza D, Lees B, Flather M, Nugara F, Husebye T, Jasinski M, Cisowski M, Khan M, Henein M, Gaer J, Guvendik L, Bochenek A from the ASSERT (aortic stentless versus stented valve assessed by echocardiography randomized trial) Investigators. Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass. *Circulation* 2005; 112:2696-2702.
- ²³⁰ Chambers JB, Rimington HM, Hodson F, Rajani R, Blauth CI: The subcoronary Toronto Stentless versus supra-annular Perimount Stented replacement aortic valve: early clinical and hemodynamic results of a randomized comparison in 160 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 131:878-882.

-
- ²³¹ Dunning J, Graham RJ, Thambyrajah J, Stewart MJ, SWH Kendall, Hunter S: Stentless versus stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2007, 28, 2369-2374.
- ²³² Petar S. Risteski, Sven Martens, Amin Rouhollahpour, Gerhard Wimmer-Greinecker Anton Moritz and Mirko Doss: Prospective randomized evaluation of stentless vs. stented aortic biologic prosthetic valves in the elderly at five years. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;8:449-453.
- ²³³ Cohen G, Zagorski B, Christakis GT, Joyner C, Vincent J, Sever J, Harbi S: Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? Long term follow up of a randomized trial comparing Carpentier-Edwards pericardial valve with the Toronto Stentless porcine valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010: 139:4, 848-859.
- ²³⁴ Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, de Belder MA, Hunter S, Kendall SWH., Graham RJ, Stewart MJ, Thambyrajah J, Dunning J: A meta-analysis of valve hemodynamics and LV mass regression for stentless versus stented aortic valves. *Ann Thorac Surg* 2007;84:73-8.
- ²³⁵ Kallikourdis A, Jacob S: Is a stentless aortic valve superior to conventional bioprosthetic valves for aortic valve replacement? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007; 6:665-672
- ²³⁶ Payne DM, Koka HP, Karanikolas PJ, Chu MW, Napgal AD, Briel M, Schünemann HJ, Lonn EM: Hemodynamic performance of Stntless versus Stented valves: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2008; 23:556-564.
- ²³⁷ Borger MA, Carson SM, Ivanov J, Rao V, Scully HE, Feindel CM, David TE. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during midterm follow up: a large retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2005 Dec; 80: 2180-2185.
- ²³⁸ Bove T, Van Belleghem Y, Francois K, Caes, Van Overbeke H, Van Nooten G: Stentless and stented aortic valve replacement in elderly patients: factors affecting midterm clinical and hemodynamical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 Nov; 30:706-713.
- ²³⁹ Roberto Lorusso (Principal Investigator), Sandro Gelsomino, Giuseppe De Cicco from the ISTHMUS investigators: The Italian study on the Mitroflow postoperative results (ISTHMUS): a 20-year, multicentre evaluation of Mitroflow pericardial bioprosthesis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 39 (2011) 18—26.
- ²⁴⁰ Borger MA, Carson SM, Ivanov J, Rao V, Scully HE, Feindel CM, David TE. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during midterm follow up: a large retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2005 Dec; 80: 2180-2185.
- ²⁴¹ Levy D, Garrison Rj, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110:101-107
- ²⁴² Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Andersson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956—60.
- ²⁴³ Lund O, Kristensen LH, Baandrup U, Hansen OK, Nielsen TT, Emmertsen K, Jensen FT, Flo C: Myocardial structure as a determinant of pre and postoperative ventricular function and

long-term prognosis after valve replacement for aortic stenosis. *Eur Heart J* 1998;19:1099-1108.

²⁴⁴ Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, et al: Assessment of left ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet* 1982; 49:795-801.

²⁴⁵ Jin XY, Zhong MZ, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR. Effects of valve substitutes on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:683-690.

²⁴⁶ Thompson HL, O'Brien MF, Almeida AA, Tesar PJ, Davison MB, Burstow DJ. Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:572-575.

²⁴⁷ Imanaka K, Kohmoto O, Nishimura S et al: Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:994-9.

²⁴⁸ Fries R, Wendler O, Schieffer H, Schafers HJ. Comparative rest and exercise hemodynamics of 23 mm stentless versus 23 mm stented aortic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:817-822.

²⁴⁹ Chambers J, Rimington H, Rajani R, Hodson F, Blauth C. Hemodynamic performance on exercise: comparison of a stentless and a stented biological aortic valve performance. *J Heart Valve Dis* 2004; 13:729-733.

²⁵⁰ D'Onofrio A, Auriemma S, Magagna P, Favaro A, Cannarella A: Aortic valve replacement with the Sorin Pericarb n Freedom stentless prosthesis: 7 years experience in 130 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:491-5.

²⁵¹ Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Edwards MB, Eijkemans MJ, Steyeberg EW, Van Herwerden LA, et al: Comparison of aoutcomes after aortic valve replacement with a mechanical valve or a bioprosthesis using microsimulation. *Heart* 2004;90:1172-8

²⁵² Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, Sos FH, Lopez SC, Codoner MB, Minano LAB, Albarran IR. Patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement: really tolerable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27: 441—9.

²⁵³ Rao V, Jamieson WR, Ivanv J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation* 2000;102(Suppl. III):III5—9.

²⁵⁴ Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WRE, Birkmeyer NJ, Miller DC, Butchart EG, Rizzoli G, Yacoub M, Chai A. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(3):783—93.