



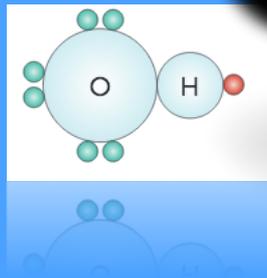
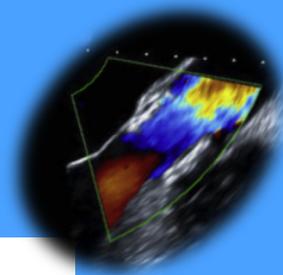
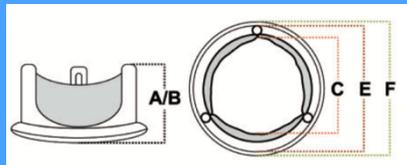
Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Identificación de factores que favorecen la degeneración de las bioprótesis valvulares aórticas



Tesis doctoral presentada para optar al grado de Doctor
Arnau Blasco Lucas
2019

Tutor: Dr. Manuel Armengol Carrasco
Directores: Dr. Manuel Armengol Carrasco, Dr. Manuel Galiñanes Hernández
y Dr. Eduard Permanyer Boada

UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Cirurgia
Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

La sabiduría nos llega cuando ya no nos sirve de nada

(Gabriel García Márquez)

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Kelly Casós y a MariaLlanos Pérez, investigadoras y miembros del ya desaparecido Grupo de Terapia Reparadora del Corazón del VHIR (Institut de Recerca Vall d'Hebron); sin ellas todo este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. Eduard Permanyer, amigo, porque hemos compartido muchos momentos tanto en la vida profesional como personal.

Al Dr. Manuel Galiñanes, en gran parte, ideólogo de este trabajo además de director y asesor. Por hacerme ver que al cirujano lo completa, además de su buena atención médica, su vertiente investigadora y docente.

Al Dr. Raúl Felipe Abella, jefe de servicio de Cirugía Cardíaca Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, por acogerme en los momentos más difíciles de mi carrera y tenerme siempre presente en los buenos.

A los Dres. Daniel Ortiz, David Toral, Jacobo Toscano y Fabrizio Sbraga, mi otra familia.

A todos los componentes del servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de Bellvitge, por ser mis profesores, compañeros, y finalmente amigos. Además de poseer unas cualidades profesionales de excelencia, forman un grupo de trabajo con un ambiente excepcional y envidiable, y he tenido la fortuna de poder acompañarlos.

Al Dr. Albert Miralles, jefe de servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitari de Bellvitge, que al fin y al cabo, es quien ha valorado todo mi esfuerzo realizado en estos últimos años y me ha permitido volver a lo que siempre ha sido "mi casa".

A mis amigos, siempre presentes, porque estabilizan mi vida profesional y privada.

A mis padres y resto de familia cercana, no son necesarias las palabras, simplemente "gracias".

Arnau Blasco Lucas
18 de octubre del 2019
Barcelona

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ABREVIATURAS	13
PRÓLOGO	15
1. ENFERMEDAD VALVULAR AÓRTICA	17
1.1 EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DE LA VÁLVULA AÓRTICA	17
1.2. ENFERMEDAD VALVULAR AÓRTICA CALCIFICADA	19
1.2.1. <i>Patogénesis e historia natural de la enfermedad</i>	19
1.2.2. <i>Epidemiología</i>	21
1.2.3. <i>Etiología</i>	21
1.2.4. <i>Genética</i>	22
1.2.5. <i>Evaluación diagnóstica</i>	22
1.2.6. <i>Estadios de la estenosis valvular aórtica</i>	22
1.2.7. <i>Cambios anatómicos asociados a la estenosis aórtica</i>	23
1.2.8. <i>Clínica</i>	24
2. OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE	27
2.1. TRATAMIENTO MÉDICO	27
2.2. SUSTITUCIÓN QUIRÚRGICA DE LA VALVULA AÓRTICA	27
2.2.1. <i>Nota histórica</i>	27
2.2.2. <i>Procedimiento quirúrgico</i>	27
2.3. TIPOS DE PRÓTESIS VALVULARES AÓRTICAS	28
2.3.1. <i>Prótesis mecánicas</i>	28
2.3.2. <i>Prótesis biológicas</i>	29
2.3.3. <i>Elección del tipo de prótesis a implantar: mecánicas versus biológicas</i>	29
2.3.4. <i>Implantación transcatóter de una prótesis valvular biológica</i>	30
2.4. DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS PRÓTESIS VALVULARES AÓRTICAS	31
2.4.1. <i>Dimensiones de las prótesis valvulares.</i>	31
2.4.2. <i>Diámetro interno real de la bioprótesis</i>	32
2.4.3. <i>Tamaño etiquetado en la bioprótesis</i>	32
2.4.4. <i>El anillo de sutura</i>	33
2.4.5. <i>Medición intraoperatoria</i>	33
2.5. PERFIL HEMODINÁMICO DE LAS BIOPRÓTESIS AÓRTICAS	33
2.5.1 <i>Velocidad y gradientes de presión transprotésicos</i>	33
2.5.2. <i>Geometría de las bioprótesis y área efectiva del orificio valvular (EOA)</i>	34
2.5.3. <i>Índice de la velocidad Doppler (DVI)</i>	34
2.6. DESPROPORCIÓN PRÓTESIS-PACIENTE (“PROSTHESIS-PATIENT MISMATCH”, PPM)	35

2.6.1. EOAi esperado (preoperatorio) versus EOAi observado (postoperatorio)	35
2.6.2. Gradientes transprotésicos, PPM y DEV	36
2.7. BIOPRÓTESIS AÓRTICAS Y CARACTERÍSTICAS HEMODINÁMICAS	38
2.7.1. Bioprótesis con stent y necesidad de sutura quirúrgica	38
2.7.2. Bioprótesis aórticas sin stent o "stentless"	38
2.7.3. Bioprótesis aórticas sin sutura o "sutureless"	38
3. DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS BIOPRÓTESIS	41
3.1 TRATADO DEL TEJIDO DE LAS BIOPRÓTESIS	41
3.1.1. "Cross-linking" con glutaraldeído	41
3.2. "DISFUNCIÓN DE LA BIOPRÓTESIS" VS. "DEGENERACIÓN VALVULAR ESTRUCTURAL"	42
3.3. DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR (DEV)	44
3.4. FALLO DE LA BIOPRÓTESIS VALVULAR	46
3.5. MANEJO DEL PACIENTE PORTADOR DE UNA BIOPORÓTESIS CON DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL	46
3.6. PROCESO Y MECANISMOS DE DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR	47
3.6.1. Patobiología de la degeneración del tejido valvular cardíaco	48
3.6.2. Calcificación de las bioprótesis	48
3.6.3. Degeneración valvular "no calcificante"	51
3.6.4. Arteriosclerosis, inflamación y estrés oxidativo	51
3.6.5. Respuesta inmunológica	51
3.7. FACTORES RELACIONADOS CON LA DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL	52
3.7.1. Cambios inducidos por la preservación, fabricación e implantación de la válvula	52
3.7.2 Consideraciones mecánicas de la fijación con presión	54
3.7.3. Prótesis porcinas versus prótesis de pericardio bovino	54
3.7.4. Edad y degeneración	55
3.7.5. Tratamientos anticalcificantes aplicados a las bioprótesis	56
3.7.6. Anticoagulación	58
3.7.7. Perfil hemodinámico de las bioprótesis	59
3.7.8. Bioprótesis quirúrgicas versus percutáneas	59
4. ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	61
4.1 INTRODUCCIÓN A LAS OXIDACIONES BIOLÓGICAS Y PRODUCCIÓN DE ENERGÍA	61
4.1.1. Oxidaciones biológicas	61
4.1.2. Equilibrio redox	62
4.2. RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (ROS) Y NITRÓGENO (RNS)	62
4.2.1. Reseña histórica	62
4.2.2. Radicales libres de oxígeno	63
4.2.3. Radicales libres de nitrógeno	65
4.2.4. Fuentes fisiológicas de radicales libres	66

4.3. ESTRÉS OXIDATIVO	68
4.4. ANTIOXIDANTES BIOLÓGICOS	69
4.5. ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	70
4.5.1. <i>Métodos de generación de estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular</i>	71
4.5.2. <i>Aterosclerosis</i>	71
4.5.3. <i>Hipertensión</i>	72
4.5.4. <i>Angiogénesis</i>	73
4.5.5. <i>Diabetes Mellitus</i>	73
4.5.6. <i>Isquemia miocárdica</i>	73
4.5.7. <i>Insuficiencia cardíaca</i>	74
4.6. ESTRÉS OXIDATIVO Y ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA	74
4.7. BIOMARCADORES CIRCULANTES DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA BIOLOGÍA VASCULAR HUMANA	76
4.7.1. <i>Determinación del estrés oxidativo</i>	76
4.7.2. <i>Métodos directos</i>	77
4.7.3. <i>Métodos indirectos</i>	77
4.7.4. <i>Biomarcadores de la capacidad antioxidante</i>	80
4.7.5. <i>Otras técnicas de detección del estrés oxidativo</i>	80
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	81
5.1. JUSTIFICACIÓN	81
5.2. HIPÓTESIS	82
6. OBJETIVOS	83
7. ESTRUCTURA DE LA TESIS	85
7.1. ESCENARIO DEL PROGRAMA. EL PROYECTO TRANSLINK	85
7.2. ESTRUCTURACIÓN	85
8. ESTUDIO I	87
8.1. TÍTULO: COMPARACIÓN A MEDIO PLAZO ENTRE DOS BIOPRÓTESIS DE PERICARDIO BOVINO CON Y SIN TRATAMIENTO ANTICALCIFICANTE	88
8.2. CONTEXTUALIZACIÓN	88
8.3. OBJETIVO DEL ANÁLISIS	89
8.4. MATERIAL Y MÉTODOS	89
8.4.1. <i>Pacientes y cirugía</i>	89
8.4.2. <i>Recogida de datos y seguimiento</i>	89
8.4.3. <i>Definición de degeneración estructural valvular</i>	90
8.4.4. <i>Métodos estadísticos</i>	91
8.5. RESULTADOS	92
8.5.1. <i>Población a estudio</i>	92
8.5.2. <i>Resultados de la supervivencia no ajustada</i>	93

8.5.3. <i>Comparaciones ajustadas por ponderación</i>	96
8.5.4. <i>Seguimiento ecocardiográfico y degeneración estructural de la válvula</i>	99
8.6. DISCUSIÓN	101
8.7. LIMITACIONES GENERALES	105
8.8. CONCLUSIONES	105
9. ESTUDIO II	107
9.1. TÍTULO: CUANTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO/NITROSO EN PORTADORES DE BIOPRÓTESIS AÓRTICAS CON DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL SEVERA FRENTE A UN GRUPO CONTROL NO PORTADOR	108
9.2. CONTEXTUALIZACIÓN	108
9.3. OBJETIVO DEL ANÁLISIS	109
9.4. METODOLOGÍA	109
9.4.1. <i>Selección de pacientes</i>	109
9.4.2. <i>Técnica quirúrgica y manejo postoperatorio</i>	110
9.4.3. <i>Definición de enfermedad valvular degenerativa</i>	110
9.4.4. <i>Autorización del comité ético</i>	111
9.4.5. <i>Recogida de muestras biológicas y procesado</i>	111
9.4.6. <i>Valoración de la generación de estrés oxidativo/nitroso. Biomarcadores en plasma</i>	111
9.4.7. <i>Métodos estadísticos</i>	113
9.5. RESULTADOS	114
9.5.1. <i>Comparativa de las características basales de ambos grupos</i>	114
9.5.2. <i>Determinación de la capacidad antioxidante total (TAC)</i>	114
9.5.3. <i>Determinación de malondialdehído (MDA)</i>	116
9.5.4. <i>Determinación de la nitrotirosina</i>	116
9.6. DISCUSIÓN	118
9.6.1. <i>TAC</i>	120
9.6.2. <i>MDA</i>	122
9.6.3. <i>Nitrotirosina</i>	124
9.7. LIMITACIONES	125
9.8. CONCLUSIONES	126
10. ESTUDIO III	127
10.1. TÍTULO: COMPARACIÓN DEL PERFIL HEMODINÁMICO ENTRE DOS BIOPRÓTESIS VALVULARES AÓRTICAS IMPLANTADAS CON Y SIN SUTURA QUIRÚRGICA	128
10.2. CONTEXTUALIZACIÓN	128
10.3. OBJETIVO DEL ANÁLISIS	129
10.4. METODOLOGÍA	129
10.4.1. <i>Proceso de selección y reclutamiento de pacientes</i>	129
10.4.2. <i>Criterios de selección de pacientes para implante de prótesis Perceval</i>	130

10.4.3. Técnica de implantación	131
10.4.4. Recogida de variables epidemiológicas y clínicas	131
10.4.5. Variables resultado	132
10.4.6. Métodos estadísticos	133
10.5. RESULTADOS	134
10.5.1. Comparación de las características basales	134
10.5.2. Evolución de los gradientes tras el alta hospitalaria	135
10.5.3. Ecocardiografía de estrés con dobutamina	138
10.5.4. Cambios en los gradientes transprotésicos y EOA con el estrés	138
10.5.5. Comportamiento del PPM y el DVI en estrés	141
10.5.6. Comparación de la Perceval M (23 mm) versus la Magna-Ease (23 mm)	143
10.6. DISCUSIÓN	144
10.6.1. Evolución de los gradientes durante el seguimiento	145
10.6.2. Comportamiento de los gradientes y EOA con estrés farmacológico	146
10.6.3. Modificaciones del EOA y EOAI con el estrés farmacológico	148
10.6.4. Índice de la velocidad Doppler (DVI) y PPM	149
10.6.5. Comparación de la Perceval M (23 mm) versus la Magna-Ease (23 mm)	150
10.7. LIMITACIONES	152
10.8. CONCLUSIONES	153
11. DISCUSIÓN CONJUNTA	155
12. IMPLICACIONES Y FUTURAS DIRECTRICES	159
13. CONCLUSIONES FINALES	163
14. BIBLIOGRAFÍA	165
15. ANEXOS	185
15.1. ANEXO I. PUBLICACIONES.	185
15.2. ANEXO II. CARTAS COMITÉ ÉTICO. ESTUDIOS I Y II	193
15.3. ANEXO III. PLANTILLAS CONSENTIMIENTOS INFORMADOS.	197
<i>Extracción de sangre para la determinación del estrés oxidativo</i>	197
<i>Ecocardiografía de estrés con dobutamina para el perfil hemodinámico</i>	202
15.4. ANEXO IV. PLANTILLA CUESTIONARIO TELEFÓNICO ESTUDIO I	203
15.5. ANEXO V. ÍNDICE DE FIGURAS	205
15.6 ANEXO VI. ÍNDICE DE TABLAS	208

ABREVIATURAS

CABG	Cirugía de revascularización coronaria (por sus siglas en inglés coronary artery bypass grafting)
CEC	Circulación extracorpórea
DEV	Degeneración estructural valvular
DVI	Índice adimensional de velocidad Doppler (por sus siglas en inglés “dimensionless velocity index”)
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
DM	Diabetes mellitus
EVAC	Enfermedad valvular aórtica calcificada
EOA	Área efectiva del orificio valvular (por sus siglas en inglés “effective orifice area”)
EOAi	Área efectiva del orificio valvular indexado
ESCI	Escala de riesgo EuroSCORE I
HR	Cociente de riesgo (por sus siglas en inglés hazard ratio)
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
LDL	Low density lipoprotein. Lipoproteína de baja densidad
MDA	Malondialdehído
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
NOX	Enzimas transmembrana NADPH oxidasas
NYHA	New York Heart Association (grado funcional de insuficiencia cardíaca)
PPM	Desproporción prótesis-paciente
PTFE	Politetrafluoroetileno, es un polímero ampliamente utilizado en medicina para crear tejidos y vasos sanguíneos artificiales al tratarse de un material inerte y poco reactivo al contacto con el tejido biológico
RVAo	Recambio o sustitución valvular aórtica
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RNS	Especies reactivas de nitrógeno

SC	Superficie corporal
TC	Tomografía axial computarizada
TAC	Capacidad antioxidante total en plasma (por sus siglas en ingles “total antioxidant capacity”)
TAV	Válvula aórtica transcatóter (por sus siglas en inglés “transcatheter aortic valve”)
TAVI	Implante de prótesis valvular aórtica transcatóter (por sus siglas en inglés “transcatheter aortic valve implantation”)
ViV	Implante de una prótesis TAV en el interior de una bioprótesis quirúrgica o de otra TAV (valve in valve, por sus siglas en inglés)

PRÓLOGO

La enfermedad de la válvula aórtica es la más frecuente de todas las afectaciones valvulares del corazón, y una de las más prevalentes de toda la patología cardíaca en el ser humano. La función de dicha válvula es regular el flujo de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la arteria aorta, abriéndose durante el ciclo de contracción ventricular o sístole cardíaca, permitiendo la salida de la misma, y cerrándose durante el ciclo de llenado ventricular o diástole cardíaca.

El tipo de lesión valvular aórtica más frecuente es su calcificación, secundaria a un proceso de degeneración que se va instaurando con el paso de los años y por lo tanto ligada a la edad. Cuando la enfermedad se encuentra en fases avanzadas y empieza a producir sintomatología al paciente su supervivencia queda limitada a escasos años de vida.

En la actualidad el tratamiento más utilizado para dicha enfermedad es el recambio quirúrgico de la válvula por una prótesis que suple su función, restableciendo la fisiología normal del flujo sanguíneo cardiovascular.

En términos generales existen dos tipos de prótesis valvulares: las mecánicas, realizadas con un anillo de titanio y discos de carbono, no necesitan ser remplazadas posteriormente y requerirán que el paciente se someta a un tratamiento anticoagulante de manera indefinida debido a su trombogenicidad; y las biológicas, manufacturadas con tejido animal (porcino, bovino o equino) y sin necesidad de un tratamiento anticoagulante de por vida, pero de durabilidad limitada. El proceso de degeneración que sufre el heteroinjerto de las prótesis biológicas, de características similares al que sufren nuestras propias válvulas cardíacas, ha sido y sigue siendo motivo de estudio de un gran número de grupos de investigación.

1. ENFERMEDAD VALVULAR AÓRTICA

Las valvulopatías pueden ser definidas como anomalías estructurales y/o funcionales de las válvulas cardíacas. La disrupción de la integridad anatómica de una válvula cardíaca puede llevar a su estenosis (estrechamiento con obstrucción al paso del flujo sanguíneo), insuficiencia (regurgitación del flujo sanguíneo a pesar de tener la válvula cerrada), o una combinación de ambas. Las cardiomiopatías u otras causas de disfunción miocárdica pueden dar lugar a insuficiencias valvulares secundarias o “funcionales”.

La cardiopatía valvular es responsable aproximadamente del 10-20 % de todas las intervenciones quirúrgicas cardíacas. La distribución de la enfermedad valvular cardíaca ha cambiado mucho en los últimos 60-70 años, debido a un aumento en la esperanza de vida, mejor manejo de la cardiopatía isquémica y de la insuficiencia cardíaca de diferentes causas, mejor tratamiento y diagnóstico de enfermedades infecciosas e inmunitarias que pueden afectar a las válvulas cardíacas, mejor aproximación a la enfermedad debido al avance en las técnicas diagnósticas (ecocardiografía); potenciando todo ello las causas asociadas a alteraciones progresivas de tipo degenerativo. De este modo, actualmente las principales causas de valvulopatía son la calcificación asociada a la edad o “del envejecimiento”, y los trastornos hereditarios o congénitos. La fiebre reumática y las sífilis, causas habituales en la primera mitad del siglo XX, son actualmente poco frecuentes en el mundo desarrollado¹.

1.1 Embriología y anatomía de la válvula aórtica

La válvula aórtica es una válvula semilunar muy similar a la pulmonar, debido a su disposición central en el corazón se relaciona con cada una de las 4 cámaras y válvulas cardíacas (Figura 1). El anclaje de cada uno de los 3 velos de la válvula se sitúa en la unión ventrículo-arterial (entre ventrículo izquierdo y aorta ascendente), y las uniones entre ellos a dicho nivel se denominan comisuras valvulares. Detrás de cada velo la pared aórtica protruye hacia fuera para formar los 3 senos de Valsalva. Los velos se unen a nivel central del orificio valvular a lo largo de una línea de coaptación que cierra la válvula, y en el centro de cada uno de ellos se encuentra un pequeño nódulo engrosado llamado el Nódulo de Arancio. Periféricamente a estos nódulos y adyacente a las comisuras, la línea de coaptación es más fina, y a menudo presenta pequeñas fenestraciones.

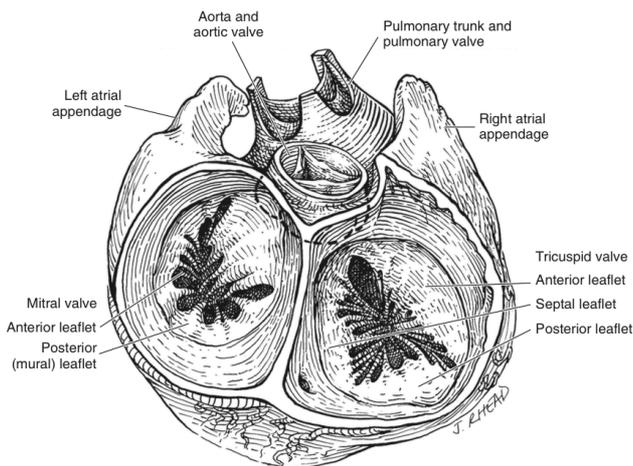


Figura 1. Relaciones anatómicas entre la válvula aórtica y las otras válvulas cardíacas y estructuras circundantes. *Reproducido de Cardiac Surgery in the Adult, 3rd Edition: Edited by Lawrence H. Cohn. 2007 New York, New York. McGraw-Hill Professional.*

Cada uno de los tres velos forma las tres cúspides valvulares que, junto con los tres senos de Valsalva, componen el mecanismo valvular completo. Durante la sístole ventricular los velos se repliegan de su unión pasiva hacia arriba y afuera de la zona central para permitir el paso de la sangre, para después caer hacia el centro de la aorta otra vez. Durante la diástole ventricular, los tres velos se unen a lo largo de sus líneas de coaptación para evitar que la sangre regurgite hacia el ventrículo.

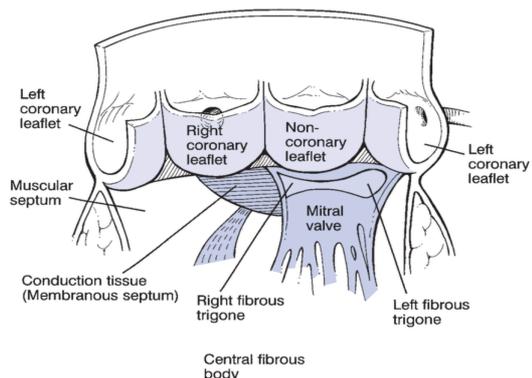


Figura 2. Relación entre los velos aórticos y las estructuras suyaentes. *Reproducido de Cardiac Surgery in the Adult, 3rd Edition: Edited by Lawrence H. Cohn. 2007 New York, New York. McGraw-Hill Professional.*

El “anillo” en forma de corona, las cúspides aórticas, los trígonos fibrosos del corazón, los senos aórticos, y la unión ventrículo-arterial forman un complejo que se

coordina de manera dinámica para permitir el paso de la sangre de manera unidireccional, con mínima resistencia, manteniendo un flujo laminar, y permitiendo un flujo coronario óptimo; todo ello sin causar daño a las estructuras sanguíneas.

De dos de los tres senos de Valsalva nacen las arterias coronarias, de ahí sus nomenclaturas como seno coronario derecho, izquierdo y no coronario. La válvula aórtica se continúa en su unión fibrosa con el velo anterior de la válvula mitral y el septo membranoso (Figuras 2).

1.2. Enfermedad valvular aórtica calcificada

La enfermedad valvular aórtica calcificada (EVAC) está relacionada con la edad, y es una afectación que abarca desde pequeñas alteraciones iniciales en la biología celular de los velos valvulares hasta una calcificación avanzada capaz de producir una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Pequeños cambios escleróticos a nivel de los velos valvulares con una función valvular normal se encuentran en aproximadamente un 25 % de la población mayor de 65 años, y su presencia se relaciona al mismo tiempo con mayor riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio, sin necesidad de que haya una obstrucción valvular significativa². La progresión de la enfermedad se caracteriza por un engrosamiento de los velos valvulares con la formación de pequeños nódulos de calcio (a menudo hueso real), que van aumentando de tamaño hasta formar verdaderas masas cálcicas que protruyen hacia el orificio valvular impidiendo la correcta apertura de la válvula aórtica, e infiltrando en casos más agresivos estructuras adyacentes como la válvula mitral, el músculo cardíaco o el endotelio de la raíz aórtica³.

1.2.1. Patogénesis e historia natural de la enfermedad

Actualmente la comunidad científica está de acuerdo en que la EVAC es una enfermedad regulada de manera activa por diferentes procesos biológicos, no una consecuencia inevitable de la edad, y que no se puede catalogar exclusivamente como “senil” o “degenerativa”. Estudios basados en la población han mostrado asociaciones entre EVAC y sexo masculino, edad avanzada, niveles altos de LDL y lipoproteína(a) en sangre, hipertensión arterial, tabaco, diabetes y síndrome metabólico. Sin embargo, factores clínicos asociados al inicio de la enfermedad, es decir a la esclerosis valvular, difieren de aquellos asociados a la progresión a estenosis moderada o grave. El contenido de lípidos en plasma elevado se asocia con esclerosis valvular, pero no hay evidencia convincente que niveles de LDL (lipoproteínas de baja densidad) elevados en

plasma se relacionen con una progresión más rápida de la enfermedad⁴, y lo mismo ocurre en el caso de los marcadores de inflamación sistémica⁵. De hecho, en un estudio aleatorizado focalizado a reducir los niveles de LDL en plasma no se objetivaron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad valvular aórtica⁶.

Una vez se objetiva afectación de los velos valvulares, la progresión de la obstrucción hemodinámica está relacionada con la edad, sexo masculino, la severidad inicial de la estenosis, y el grado de calcificación valvular. Tal como muestra la Figura 3, solo un 10-15 % de los pacientes que presentan una esclerosis inicial de los velos pasarán a desarrollar una obstrucción valvular fetén en el periodo de 2 a 5 años⁴, pero una vez que se ha establecido la obstrucción, por muy leve que sea, la estenosis aórtica progresiva ocurre en casi todos los pacientes, requiriendo la mayoría de ellos un recambio valvular aórtico con el paso de los años.

Una vez que la estenosis es de grado moderado la media de progresión anual del gradiente medio transvalvular es de 7 mmHg, lo que corresponde a un incremento anual de la velocidad de la válvula aórtica de 0,3 m/s con una disminución anual del área valvular aórtica de 0,1 cm² ⁷.

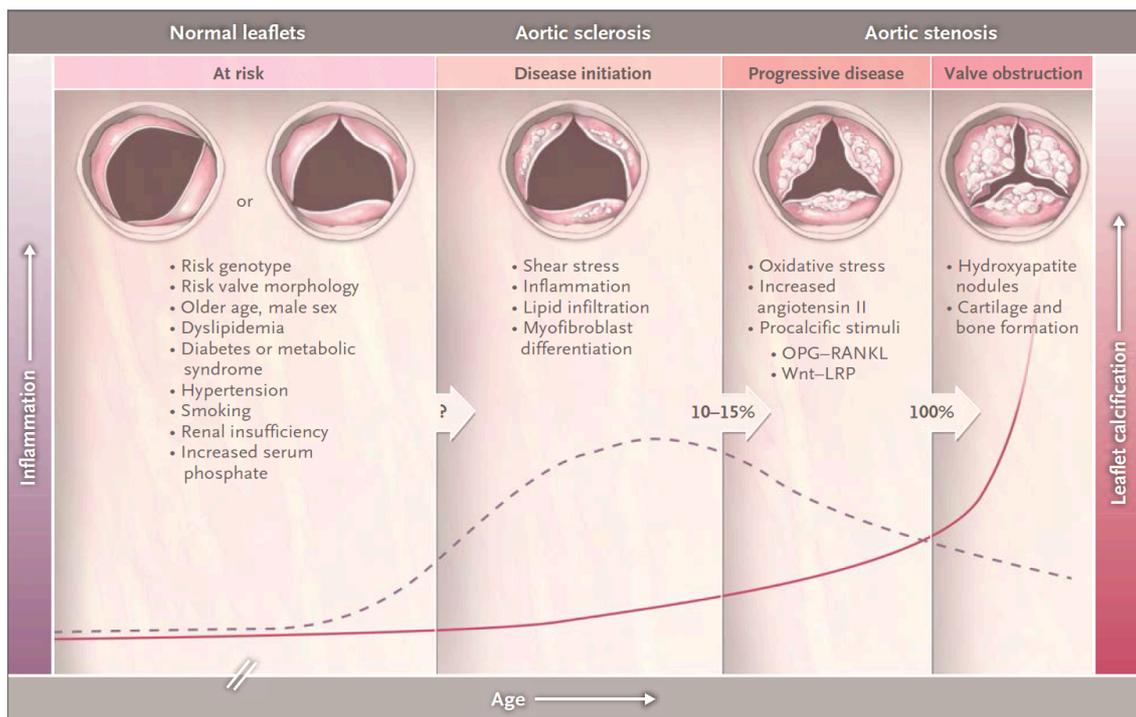


Figura 3. Mecanismos de la enfermedad y progresión en el tiempo de la estenosis aórtica calcificada. *Reproducido de Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis – From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. N Engl J Med 2014;371:744-756.*

1.2.2. Epidemiología

La estenosis valvular aórtica es la segunda enfermedad valvular más prevalente en Estados Unidos de América, encontrándose en un 4 % de los pacientes mayores de 75 años⁸. En este país se realizan alrededor de 50000 recambios valvulares aórticos anualmente y en todo el mundo más de 200000. Con el uso del TAVI la población mundial potencialmente tratable de una estenosis aórtica severa ha aumentado, porque muchos de ellos presentaban riesgos prohibitivos o muy altos para someterse a una cirugía de recambio valvular convencional. Tal ha sido el crecimiento que a finales del año 2018 más de 300000 personas en el mundo habían recibido ya algún tipo de bioprótesis percutánea, y aún se espera un crecimiento mayor al ir reduciéndose el riesgo perioperatorio del paciente para indicar su implante⁹.

1.2.3. Etiología

Actualmente las 3 principales causas de estenosis aórtica grave son la calcificación de una válvula aórtica trivalva, una válvula anómala congénita bicúspide (con dos velos valvulares en lugar de tres) o unicúspide (un solo velo valvular, y menos común) con calcificación superpuesta, y la afectación reumática. Otras causas menos comunes son afectaciones inflamatorias distintas a las reumáticas (Enfermedad de Kawasaki, Lupus Eritematoso Sistémico, etc.), endocarditis (ya sea infecciosa o no), infiltrativas (mucopolisacaridosis, etc.), neoplásicas, ciertas drogas o terapias (radioterapia por ejemplo), secundarias a miocardiopatías, o iatrogénicas¹.

Válvula aórtica bicúspide (VAB): esta anomalía congénita de la válvula aórtica merece una mención especial, se encuentra en un 0,5-2 % de la población general, su etiología aún no está definida pero es precursora de complicaciones, especialmente la calcificación valvular, que aparecen una década antes aproximadamente que la EVAC de una válvula tricúspide. La mayoría de pacientes con VAB requerirán un recambio valvular aórtico u otro tipo de intervención quirúrgica valvular, por regurgitación aórtica especialmente en jóvenes, y por estenosis aórtica en pacientes de edad más avanzada¹⁰. Es más frecuente en varones, con un ratio 3:1, y también predispone a endocarditis valvular infecciosa, aneurismas de aorta ascendente y disecciones aórticas¹¹. Se ha reportado cierta asociación familiar con una prevalencia de familiares de primer grado afectados hasta del 9 %¹². Además se puede relacionar con otros defectos cardíacos congénitos como un ductus arterioso persistente, comunicaciones interventriculares, coartación de aorta, o formar parte de otros síndromes como el síndrome de Turner o de Shone¹³.

1.2.4. Genética

Aunque el fenotipo de la EVAC se presenta característicamente en edades avanzadas, cada vez hay más evidencia que existe una predisposición genética para esta enfermedad. Esto lo sugiere el hecho de que existe cierta asociación familiar en pacientes con válvulas aórticas bicúspides en un patrón que sugiere una herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Ningún gen específico ha sido identificado por el momento, y solo un tercio de las familias tiene más de un miembro afectado. Estas asociaciones familiares también han sido descritas para la estenosis aórtica con válvula tricúspide. En algunas familias con válvulas aórticas congénitas calcificadas se ha identificado una mutación en el gen NOTCH1¹⁴. En un estudio de asociación del genoma completo en la población con 6942 participantes, el polimorfismo de un solo nucleótido en el locus de la lipoproteína(a) se asoció a calcificación de la válvula aórtica objetivada por TC¹⁵. En el futuro estas alteraciones genéticas se podrían convertir en objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo para desarrollar EVAC.

1.2.5. Evaluación diagnóstica

La evaluación diagnóstica estándar de la estenosis aórtica incluye la inspección de la anatomía valvular y la extensión de la calcificación valvular mediante ecocardiografía. La gravedad de la estenosis puede determinarse de manera acurada a través de los siguientes parámetros: velocidad anterógrada transvalvular máxima o pico, gradiente de presión transvalvular medio, área valvular aórtica y ratio de velocidades. Este último, es el ratio entre la velocidad a nivel proximal al orificio valvular aórtico (es decir en el tracto de salida del ventrículo izquierdo) y la hallada a nivel valvular. Ratios cercanos a 1 son considerados normales e inferiores indican estenosis más importantes. Este parámetro es especialmente útil en pacientes con áreas valvulares pequeñas pero gradientes y velocidades poco aumentados.

No hay unos valores de corte fehacientes y absolutos para definir la gravedad de la estenosis ya que el inicio de los síntomas no se corresponde en muchas ocasiones con éstos, pero las guías¹⁶ recomiendan los varemos indicados en la tabla 1. De la evaluación ecocardiográfica se hablará y profundizará más adelante en este trabajo.

1.2.6. Estadios de la estenosis valvular aórtica

El concepto de los estadios o etapas de la enfermedad valvular aórtica fue introducido en las guías para el manejo de la enfermedad valvular cardíaca de la American Heart Association (AHA) ¹⁷ norteamericanas del año 2014. Cada estadio

valvular está definido por los síntomas del paciente, la anatomía valvular, la hemodinámica de la estenosis valvular y los cambios en el ventrículo izquierdo. Estos estadios son:

Estadio A: a riesgo para enfermedad valvular, por ejemplo; pacientes con esclerosis aórtica o válvula bicúspide

Estadio B: enfermedad valvular progresiva, equivalente a estenosis aórtica ligera-moderada.

Estadio C: enfermedad valvular grave asintomática, definida por anatomía valvular y su hemodinámica, con subdivisiones según función ventricular izquierda alterada o normal.

Estadio D: estenosis aórtica grave sintomática, incluyendo subdivisiones para EA graves con bajo gradiente y baja velocidad transvalvular con una FEVI normal o baja.

Tabla 1. Gradación ecocardiográfica de la gravedad de la EVAC

	Velocidad máx (m/s)	Área valvular aórtica* (cm ²)	Gradiente de presión medio (mmHg)
Esclerosis Aórtica	<2.5	Normal	Normal
EA ligera	2.5 – 3	> 1.5	< 20
EA moderada	3 - 4	1 – 1.5	20 - 40
EA grave	> 4	< 1	> 40
EA muy grave	> 5	< 0.6	> 60

* Si el área valvular está indexada por superficie corporal: EA grave < 0,6 cm/m²

Reproducido de *Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease 2012. The Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the ESC and EACTS.*

1.2.7. Cambios anatómicos asociados a la estenosis aórtica

La estenosis valvular aórtica está relacionada con la hipertrofia ventricular izquierda, lo que produce disfunción diastólica y una reducción en el acortamiento longitudinal ventricular durante la contracción. Debido a las elevadas presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo no es infrecuente la dilatación de la aurícula izquierda. A menudo se objetivan calcificaciones a nivel de la aorta ascendente y anillo mitral, además de las obvias en la válvula aórtica. La calcificación anular aórtica puede afectar al anillo mitral por contigüidad y acompañarse de insuficiencia mitral ligera o moderada, y en casos menos frecuentes, extenderse hacia los velos mitrales y provocar obstrucción al llenado del ventrículo izquierdo. Los patrones de flujo coronario se suelen

encontrar alterados debido a un incremento de la masa del ventrículo izquierdo y a un gradiente de presión diastólico reducido (Figura 5).

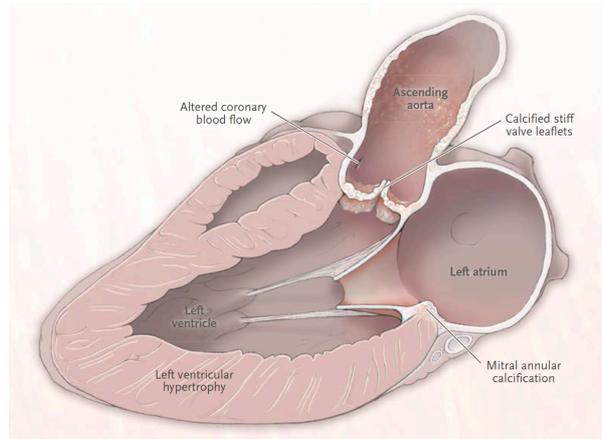


Figura 4. Cambios anatómicos debido a la estenosis aórtica. Reproducido de Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis. From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. N Engl J Med 2014;371:744-756.

1.2.8. Clínica

La mayoría de pacientes con EA severa desarrollarán síntomas en un relativo corto período de tiempo (67 % en 4 años y 74 % en 5 años). Los tres síntomas cardinales son consecuencia de la descompensación del ventrículo izquierdo:

- 1) Síncope: presente en el 30-50 % de los pacientes con estenosis aórtica importante, secundario a una hipotensión transitoria debido a un bajo gasto cardíaco, una arritmia o una respuesta vasodilatadora.
- 2) Disnea: también ortopnea, disnea paroxística nocturna, incluso edema pulmonar franco debido a una presión telediastólica elevada del ventrículo izquierdo que causa hipertensión venosa pulmonar; está presente en un 30-40 % de los pacientes.
- 3) “Ángor pectoris”: presente de manera aislada o combinada con otros síntomas en el 50-70 % de los pacientes, se produce por isquemia de la microvasculatura miocárdica secundaria a una presión elevada del ventrículo izquierdo y a una relativa vascularización insuficiente en un ventrículo hipertrófico¹⁸.

Estudios de la historia natural de la enfermedad han documentado mortalidades muy bajas en pacientes con estenosis aórtica asintomáticos, con porcentajes anuales de muerte súbita similares a la población sana de referencia para la misma edad. Una vez estos síntomas se han establecido, la EA severa tiene un pronóstico infausto con

una mortalidad a 5 años que llega hasta el 88 % si no se trata (la muerte súbita es una causa común de fallecimiento en estos pacientes). La supervivencia media después del inicio de ángor o síncope es de 3 años, y después de la aparición de insuficiencia cardíaca de 1,5 años¹⁹. Por lo contrario, el paciente sintomático que es sometido a recambio valvular aórtico presentará una supervivencia casi igual a la de una persona sana de su misma edad²⁰, por este motivo las guías actuales recomiendan la cirugía en cuanto aparecen estos síntomas (Tabla 2)¹⁷.

Tabla 2. Recomendaciones par la intervención en la estenosis valvular aórtica

Recomendaciones	GR	NE
RVAo está recomendado en pacientes con EAo grave, de elevado gradiente, y síntomas en la anamnesis o en la prueba de esfuerzo	I	B
RVAo está recomendado en los pacientes asintomáticos con EAo grave y FEVI < 50 %	I	B
RVAo está recomendado en pacientes con EAo grave que se van a someter a cirugía sobre otra válvula cardíaca	I	B
RVAo es razonable en pacientes asintomáticos con Eao muy grave (vel. máx. \geq 5 m/s) y bajo riesgo quirúrgico	Ila	B
RVAo es razonable en pacientes asintomáticos con Eao grave y un empeoramiento en la tolerancia al ejercicio o una caída de la presión arterial durante el ejercicio	Ila	B
RVAo es razonable en pacientes sintomáticos con Eao grave de bajo gradiente/bajo flujo con FEVI reducida que en el test de estrés con dosis baja de dobutamina muestre una vel.máx. > 4m/s con un área valvular < 1 cm ² a cualquier dosis de dobutamina	Ila	B
RVAo es razonable en pacientes sintomáticos con Eao grave de bajo gradiente/bajo flujo que son normotensos y tienen FEVI > 50 %, si los parámetros clínicos, hemodinámicos, y anatómicos sugieren una obstrucción valvular como causa más probable de los síntomas	Ila	C
RVAo está recomendado en pacientes con EAo moderada (vel. máx. 3-3.9 m/s) que se van a someter a cirugía sobre otra válvula cardíaca	Ila	C
RVAo se podría considerar en pacientes asintomáticos con Eao grave y una progresión rápida de la enfermedad y bajo riesgo quirúrgico	Ilb	C
GR indica grado de recomendación; NE, nivel de evidencia, RVAO, recambio valvular aórtico, Eao, estenosis aórtica; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; vel.máx., velocidad máxima.		

Reproducido de 2014 American Heart Association/American College of Cardiology Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease.

2. OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE

2.1. Tratamiento médico

No hay ningún tratamiento médico que modifique la evolución natural de la enfermedad. Hasta la fecha, los estudios aleatorizados realizados han mostrado que las estatinas tampoco enlentecen el desarrollo y progresión de la enfermedad²¹. En pacientes que son inoperables y que tampoco son candidatos al TAVI, se tendrá que tener especial atención en el control de la presión arterial y en el mantenimiento del ritmo sinusal para no desencadenar insuficiencia cardíaca²².

2.2. Sustitución quirúrgica de la válvula aórtica

2.2.1. Nota histórica

El primer médico que intentó abrir una estenosis valvular aórtica fue Theodore Tuffier en 1912, que utilizando su propio dedo dilató el anillo aórtico invaginando la pared aórtica hacia el orificio aórtico. Al final de la década de los 40 Russell Brock intentó dilatar la válvula estenótica utilizando un instrumento que introducía desde el tronco arterial braquiocefálico²³. Durante los siguientes años, el mismo autor junto a Bailey y otros, siguieron realizando este procedimiento con diferentes instrumentos y desde accesos arteriales variados, sin embargo los acabaron abandonando por excesiva mortalidad²⁴. Al inicio de la década de los 50, Charles Hufnagel desarrolló una prótesis valvular modelo jaula-bola para su rápida inserción en la aorta torácica descendente para casos de insuficiencia aórtica. Él mismo enfatizaba que su colocación debía ser rápida por el alto riesgo de paraplejía. El procedimiento se fue abandonando por la progresión de los signos de insuficiencia aórtica grave en la parte alta del organismo²⁵. Poco tiempo después, tras la llegada del by-pass cardiopulmonar, M.L. Starr, Braunwald y Harkin empezaron lo que es el recambio valvular aórtico en posición ortotópica.

2.2.2. Procedimiento quirúrgico

La sustitución valvular aórtica quirúrgica se puede realizar a través de una esternotomía media o por accesos mínimamente invasivos (esternotomía parcial o minitoracotomía), y es necesaria la circulación extracorpórea (CEC) para poder vaciar el corazón, pararlo y dejarlo exangüe. Dicho soporte se basa en la implantación de unas cánulas de PVC flexibles en aurícula derecha y aorta ascendente que derivan la sangre

desoxigenada a la llamada máquina corazón-pulmón o bomba de CEC, que la oxigenará y bombeará de nuevo al organismo, así que lo que realmente se hace es un “bypass cardiopulmonar”. Para que la sangre no se coagule en su paso por los conductos de la circulación extracorpórea, es necesario administrar heparina sódica a dosis altas. Para parar el corazón se utilizan unas soluciones cardiopléjicas que lo detienen en diástole y reducen al máximo la isquemia miocárdica al tenerlo enfriado y sin latido. A través de una incisión en la aorta ascendente se accede a la válvula aórtica calcificada y estenótica, para reseca los velos y el calcio acumulado en la unión entre la aorta ascendente y el tracto de salida del ventrículo izquierdo, conocida como anillo aórtico. Por este último se irán pasando cada uno de los hilos de sutura que al mismo tiempo atravesarán el soporte de la prótesis valvular, y que al anudarlos la fijarán a dicho anillo. Una vez implantada la prótesis, se cierra la aorta ascendente, se extrae el aire existente en la cavidades izquierdas, se vuelve a hacer latir al corazón y se va abandonando progresivamente el soporte circulatorio de la CEC.

2.3. Tipos de prótesis valvulares aórticas

2.3.1. Prótesis mecánicas

Posteriormente al primer modelo jaula-bola de los años 50, y debido a la necesidad de obtener un flujo aórtico central, más amplio y más fisiológico, se idearon las prótesis con disco. La apertura inclinada de este disco durante la contracción ventricular permitiría obtener dos orificios centrales para la salida del flujo sanguíneo, con un ángulo de apertura del mismo respecto al plano anular aórtico situado entre 60° y 80°. Se introdujeron a finales de los años sesenta y los primeros discos estaban hechos de poliuretano, pero se acabarían sustituyendo por carbono pirolítico, material que en estudios experimentales in vivo con caninos había demostrado una alta resistencia a la trombosis en una circulación sanguínea no heparinizada²⁶. Finalmente, a finales de los años setenta inició su expansión la prótesis valvular bidisco de St. Jude Medical, que permitía un mejor perfil hemodinámico, con un ángulo de apertura entre 75° y 90°, obteniendo 3 orificios para la salida de la sangre, menor resistencia al flujo y menor trombogenicidad²⁷. Además, gracias a su diseño se eliminaba al mismo tiempo la posibilidad de bloqueo del monodisco y las graves consecuencias de ello, ya que producía un rápido empeoramiento clínico del paciente con poco margen de maniobra para el cirujano²⁸. Este último modelo bidisco fue también desarrollado por otras compañías y, con algunas modificaciones, es el que se sigue usando hoy en día.

2.3.2. Prótesis biológicas

Las válvulas de tejido se han usado desde principios de los años sesenta cuando las válvulas aórticas de cadáver humano se obtenían en fresco para ser trasplantadas a otros individuos (homoinjertos). Una década más tarde, válvulas de tejido biológico animal preservado con procesos químicos y montadas sobre un stent (o soporte de material sintético) empezaron a comercializarse e implantarse, son las que actualmente llevan el nombre de bioprótesis, y son usadas en todo el mundo. Las primeras bioprótesis fueron realizadas con los velos de la válvula aórtica del cerdo tratada (porcinas), la más parecida a la del ser humano, y posteriormente se empezaron a montar con pericardio bovino debido a su abundancia, facilidad de obtención y sus características histológicas, como su grosor y flexibilidad. Aunque menos usado, algún modelo ha sido fabricado también con pericardio porcino y equino. La principal ventaja de las prótesis biológicas respecto a las mecánicas es que no requieren anticoagulación, pero su durabilidad es limitada (Figura 8).

Las primeras bioprótesis, llamadas de primera generación, eran porcinas, fijadas con glutaraldeído a presiones elevadas (80mmHg) con la válvula cerrada y no llevaban ningún tipo de tratamiento anticalcificante añadido. Las de segunda generación se fijaban con bajas presiones o a presión cero, algo que mejoraría su flexibilidad y comportamiento mecánico posterior, y finalmente las contemporáneas de tercera generación son más pequeñas, tienen menos material protésico, más flexible, y sus tejidos se someten a algún tipo de proceso o tratamiento químico anticalcificante patentado por cada uno de los fabricantes. Su mayor durabilidad respecto a las de segunda generación, aún esta por comprobarse²⁹.

2.3.3. Elección del tipo de prótesis a implantar: mecánicas versus biológicas

Las guías actualmente recomiendan implantar una prótesis mecánica por debajo de los 60 años y una biológica por encima de los 65 años²², porque a partir de esta edad la incidencia de degeneración estructural de las bioprótesis es baja teniendo en cuenta la esperanza de vida en el mundo desarrollado, algo en lo que se profundizará en este trabajo más adelante. En realidad existe aún mucha controversia respecto a qué tipo de prótesis implantar entre los 60 y 70 años de edad, y especialmente en la franja de los 60 a los 65 años. Los primeros estudios retrospectivos y aleatorizados de los años 80 y 90 mostraron que los pacientes con una bioprótesis se tenían que someter a una reintervención más a menudo por degeneración estructural, pero que los portadores de prótesis mecánicas padecían más episodios de sangrado debido al tratamiento

anticoagulante permanente. En cuanto a los riesgos de tromboembolia y endocarditis, siempre se mostraron muy similares entre ambos tipos de prótesis^{30,31}. Los estudios más recientes, algunos aleatorizados, y sobretodo grandes registros con grupos apareados por algún método estadístico, mostraron que la peor supervivencia para la bioprótesis debido a la reintervención se situaba en los pacientes con edades < 60 años, mitigándose mucho y perdiendo significación estadística en los pacientes por encima de esa edad^{32,33}. Por encima de los 70 años, la probabilidad de someterse a una reintervención en los años restantes de vida del paciente es baja, e implantando una bioprótesis se descarta la morbilidad asociada a la anticoagulación de la prótesis mecánica.

Con todas estas consideraciones, escoger la adecuada prótesis valvular para un determinado paciente es un proceso difícil pero esencial para optimizar su evolución. En esta decisión se deberían tener en cuenta aspectos como la edad del paciente, su expectativa de vida, indicaciones/contraindicaciones para la anticoagulación, comorbilidades y, por supuesto, la preferencia del paciente después de presentarle las dos opciones.

No obstante, el escenario futuro puede cambiar drásticamente con el TAVI y el procedimiento “valve in valve”, que evita en algunos casos la reintervención en pacientes con DEV, permitiendo ser más agresivo en la edad de corte y decantando finalmente la balanza hacia las bioprótesis en la franja de edad entre 60 y 65 años.

2.3.4. Implantación transcatóter de una prótesis valvular biológica

Mientras el recambio valvular aórtico se había establecido como el estandarte en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica, el Dr. Alain Cribier implantaba la primera prótesis valvular aórtica biológica por vía percutánea el 16 de abril del 2002 en Rouen, Francia³⁴. La primera compañía que había apostado por esta tecnología, Percutaneous Valve Technologies (PVT), fue adquirida posteriormente por la gigante multinacional Edwards Lifesciences en el 2004, permitiendo una rápida evolución tecnológica de los sistemas de liberación de este tipo de prótesis así como de sus accesos arteriales.

Se trata de válvulas de pericardio bovino o porcino que van montadas en una estructura tubular compuesta por un stent de cromo-cobalto inoxidable o nitinol (según los modelos) y plegado para poder ser introducido a través de un catéter por vía arterial, habitualmente la arteria femoral. Dicho catéter se progresa intravascularmente de manera retrógrada al flujo sanguíneo, y una vez posicionada la prótesis en el medio de los velos calcificados, se abre progresivamente el stent expandiéndose la válvula

automáticamente (modelos autoexpandibles), o mediante el inflado de un balón (modelos balón-expandibles). Se trata de un procedimiento que se puede realizar sin la necesidad de sedación profunda y bajo control por radioscopia.

Tras mostrar menor morbilidad y mortalidad que el recambio quirúrgico en los pacientes de alto riesgo considerados inoperables³⁵, el procedimiento TAVI ha ido expandiéndose casi de manera exponencial en el mundo desarrollado y en pacientes cada vez de menor riesgo^{36,37}. Aunque con indicios de mejores resultados incluso que el recambio valvular aórtico en pacientes seleccionados de bajo riesgo³⁸, su papel para este tipo de pacientes, y por lo tanto para la mayoría de los pacientes con enfermedad valvular aórtica, aún está por determinar.

2.4. Diseño y características de las prótesis valvulares aórticas

La selección del tamaño adecuado de la bioprótesis durante la intervención quirúrgica es determinante para el éxito del procedimiento; permite reducir el tiempo de la intervención, maximiza el comportamiento hemodinámico y optimiza los resultados a largo plazo. No obstante, es importante enfatizar que existen muchas discrepancias entre los tamaños que indican cada uno de los medidores y los diámetros reales de cada una de las bioprótesis.

2.4.1. Dimensiones de las prótesis valvulares.

Las prótesis valvulares cardíacas están compuestas por 3 partes importantes. Los velos, que provienen del pericardio bovino o de válvulas porcinas, el stent o soporte, sobre el que van montados los velos, y el anillo de sutura a través del cual se pasarán los hilos de sutura para fijar dicha prótesis al anillo aórtico. En el caso de las prótesis mecánicas, el stent suele ser de titanio o carbono pirolítico (igual que los discos), mientras que en el caso de las bioprótesis suele ser también de titanio, de una aleación de cromo-cobalto y níquel, o de un compuesto formado por un homopolímero. En cuanto al anillo de sutura suele estar formado por Dacron (tereftalato de polietileno) o Teflon (politetrafluoroetileno). En los últimos años los fabricantes han ido diseñando stents cada vez más flexibles, incluso recientemente han salido modelos con la capacidad de fracturarse fácilmente o extenderse para facilitar el implante de una prótesis percutánea en su interior en el caso que sus velos degenerasen (procedimiento valve-in-valve)^{39,40}.

Las dimensiones de las prótesis pueden influenciar tanto en su elección como en la técnica de implante. Tendremos dos tipos de dimensiones, las axiales y las horizontales. Dentro de las axiales, tendremos la altura del llamado perfil de la válvula y

la altura del perfil que ocupa el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Dentro de las horizontales tendremos: diámetro del orificio interno, diámetro interno del stent, diámetro externo y diámetro externo del anillo de sutura (Figura 5).

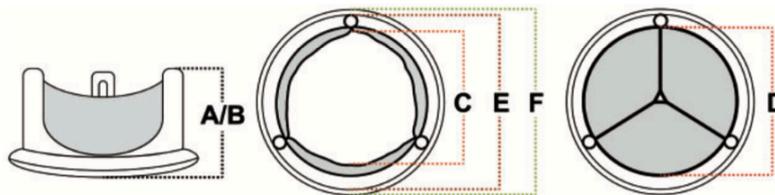


Figura 5. Mediciones físicas de las bioprótesis convencionales para la posición aórtica.

Mediciones axiales: (A) altura del llamado perfil de la válvula, (B) altura del perfil que se introduce u ocupa el tracto de salida del ventrículo izquierdo (si es que existe, no para todas las bioprótesis ni todas las prótesis mecánicas). Mediciones horizontales: (C) diámetro del orificio interno, (D) diámetro interno del stent, (E) diámetro externo, (F) diámetro externo del anillo de sutura. *Reproducido de Durko AP, Head SJ, Pibarot P, Atluri P, Bapat V, Cameron DE, et al. Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labeling: A document from the EACTS, the STS, and the AATS Valve Labelling Task Force. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;55(6):1025-36.*

2.4.2. Diámetro interno real de la bioprótesis

A menudo los fabricantes definen el diámetro interno de la prótesis como el diámetro interno del stent, pero en realidad el llamado en inglés “true internal diameter” (diámetro interno real) es el que a través de él se puede pasar un dilatador de Hegar del diámetro equivalente. Así que el diámetro interno real tiene en cuenta el espacio que ocupan los velos valvulares, y corresponde al diámetro del orificio interno⁴¹. Esta medida es importante para los procedimientos “valve-in-valve”.

2.4.3. Tamaño etiquetado en la bioprótesis

El tamaño etiquetado por el fabricante en la prótesis, más que marcar las medidas de la misma, hace referencia al diámetro del anillo en el que se debería implantar esa prótesis en concreto, esto es algo que muy a menudo se confunde incluso dentro de la comunidad quirúrgica⁴². De la misma manera, el perfil hemodinámico entre los mismos tamaños etiquetados de dos bioprótesis de diferente diseño no tiene por qué ser el mismo.

2.4.4. El anillo de sutura

El anillo de sutura tiene que ser biocompatible y soportar las presiones de carga esperadas in vivo en el paciente. Algo que concierne al anillo de sutura es su relación en cuanto al posicionamiento respecto al anillo valvular. El anillo de sutura de diseño supraanular está pensado para que se fije totalmente por encima del anillo aórtico nativo, mientras que el intraanular iría dentro o al mismo nivel que el anillo nativo⁴³. No obstante, en ocasiones los cirujanos implantan las prótesis de manera indistinta.

2.4.5. Medición intraoperatoria

La medición intraoperatoria tiene la finalidad de encontrar el tamaño adecuado de una prótesis en concreto para que pueda ser implantada de manera segura en el paciente. Para esta maniobra, los fabricantes nos ofrecen una serie de medidores que están numerados según los diferentes tamaños de la prótesis valvular correspondiente. Estos medidores tienen habitualmente dos extremos: uno cilíndrico para determinar el tamaño del anillo y guiar en la elección del tamaño de la prótesis, y otro que se trata de una réplica que reproduce la configuración y perfil de la prótesis.

Es importante destacar que con el extremo cilíndrico del medidor lo que se hace es realmente estimar un diámetro del anillo aórtico nativo, pero no proporciona una información directa de las dimensiones físicas de la prótesis correspondiente. De hecho, se han publicado discrepancias entre las dimensiones reales del extremo cilíndrico y el tamaño de su correspondiente prótesis. Por otro lado, la medición del anillo nativo también puede verse afectada por la cantidad de calcio retirado del mismo o la agresividad del cirujano con su medición a través del extremo cilíndrico del medidor⁴⁴.

2.5. Perfil hemodinámico de las bioprótesis aórticas

La ecocardiografía Doppler es la técnica principal para evaluar su comportamiento hemodinámico in vivo⁴⁵, y los parámetros cuantitativos principales para ello son: la velocidad máxima del flujo a través de la válvula, los gradientes de presión, el área efectiva del orificio y el índice adimensional de velocidad Doppler (DVI).

2.5.1 Velocidad y gradientes de presión transprotésicos

Los gradientes transprotésicos son medidos mediante ecocardiografía Doppler siguiendo la ecuación de Bernoulli simplificada. La velocidad pico a través de la prótesis está relacionada hasta cierta manera con su tamaño, de manera que prótesis pequeñas

tienen habitualmente velocidades más altas. No obstante, una prótesis normofuncionante podría también presentar velocidades elevadas en caso de gastos cardíacos elevados o tractos de salida del ventrículo izquierdo estrechos, en cuyos casos se añade a la ecuación de Bernoulli la velocidad medida a nivel de este tracto de salida, antes que alcance la válvula⁴⁶.

2.5.2. Geometría de las bioprótesis y área efectiva del orificio valvular (EOA)

El área geométrica del orificio valvular (GOA) en una bioprótesis es la comprendida entre los bordes libres de los 3 velos abiertos, y representa el área que teóricamente podría ser ocupada íntegramente por el flujo sistólico. No hay que confundirla con el área del orificio interno (IOA), comprendida por el diámetro interno del stent. El GOA es más pequeña que el IOA porque esta última no tiene en cuenta el espacio ocupado por los velos valvulares. De manera similar, el EOA siempre será algo más pequeño que el GOA, porque es el área más pequeña del flujo que pasa a través de la válvula al salir del ventrículo izquierdo. El coeficiente de contracción del flujo es el ratio que resulta de dividir el EOA por el GOA y se sitúa entre 0.7 y 0.9 entendiendo que nunca puede ser de 1⁴⁰. Desde un punto de vista fisiopatológico, los gradientes transprotésicos están más relacionados con el EOA que con el GOA (Figura 6).

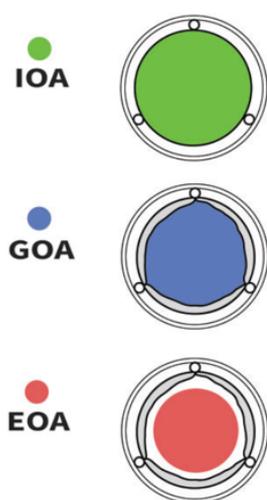


Figura 6. IOA, GOA y EOA en las bioprótesis valvulares aórticas. EAO: área del orificio interno; GOA: área geométrica del orificio; EOA: área efectiva del orificio. *Reproducido de Durko AP, Head SJ, Pibarot P, Atluri P, Bapat V, Cameron DE, et al. Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labeling: A document from the EACTS, the STS, and the AATS Valve Labelling Task Force. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;55(6):1025-36.*

2.5.3. Índice de la velocidad Doppler (DVI)

Este último índice, también conocido como “Dimensionless velocity Index”, “Doppler velocity index” o “velocity ratio”, no es más que un ratio que refleja la aceleración del flujo sanguíneo justo antes de la prótesis valvular y al pasar a través de ella⁴⁷, y se ha mostrado como un buen marcador del comportamiento de la prótesis, ya

que no depende de las determinaciones del tracto de salida ventricular izquierdo, del conocimiento del tamaño valvular implantado ni de los cambiantes flujos sistólicos de cada latido⁴⁸. Se determina dividiendo la velocidad del flujo a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo entre la velocidad a través de la prótesis valvular; como a través de la válvula siempre se acelerará algo, se puede decir que el valor 1 es imposible de obtener y el ratio siempre será menor a 1. Valores < 0,25 indican una obstrucción protésica muy importante, mientras que los valores medios de prótesis no obstructivas se sitúan en 0,39 (rango: 0,28 – 0,55)⁴⁵.

2.6. Desproporción prótesis-paciente (“prosthesis-patient mismatch”, PPM)

El concepto de desproporción prótesis-paciente (PPM) fue descrito por primera vez por Rahimtoola et al. en el 1978, y ocurre cuando a un paciente se le implanta una prótesis valvular demasiado pequeña para su superficie corporal y su requerimiento habitual de gasto cardíaco. El parámetro ecocardiográfico más aceptado para definirlo es el EOA indexado (EOAi) que resulta de dividir el EOA por la superficie corporal (SC) del paciente. Se define PPM severa cuando el EOAi es < 0,65 cm²/m² sc, moderado si se encuentra entre 0,65-0,85 y si se encuentra > 0,85 se puede decir que es ligero o que no habrá ninguna repercusión clínica para el enfermo. En las series se habla que el porcentaje de PPM severa en las prótesis valvulares cardíacas se podría situar entre un 2 y un 10 %^{49,50}, tanto para posición aórtica como mitral. Las prótesis mecánicas siempre tienen algo más de EOA que las bioprótesis del mismo tamaño, y están asociadas a porcentajes más bajos de PPM.

La PPM aórtica, especialmente el grado severo, se ha relacionado con una menor regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, persistencia de la sintomatología de insuficiencia cardíaca y menor reserva de flujo coronario, lo que con el tiempo llevaría a tener un impacto negativo en la supervivencia⁵¹. Algunos trabajos indican además que podría ser peor tolerada en pacientes con disfunción ventricular o jóvenes; estos últimos requieren gastos cardíacos más elevados y estarían expuestos al riesgo de PPM durante mucho más tiempo.

2.6.1. EOAi esperado (preoperatorio) versus EOAi observado (postoperatorio)

El EOA indexado esperado o proyectado de un a prótesis en concreto se determina preoperatoriamente a partir de EOAs publicados en la literatura (EOA referente) para el mismo modelo y tamaño de bioprótesis. Estas publicaciones se basan en estudios que habitualmente han utilizado grandes cohortes y buena metodología, y

a menudo seleccionados por el fabricante como sus “referentes”. Posteriormente se deberá dividir el EOA referente de la bioprótesis que vayamos a implantar por la SC del paciente, con lo que tendremos el EOAI en cm^2/m^2 sc esperado. Aunque es cierto que estos EOA de referencia pueden ser a menudo demasiado optimistas, el cálculo del EOA postoperatorio puede también estar influenciado o sesgado por diversos aspectos, como el coeficiente de contracción del flujo, es decir la capacidad que tiene una bioprótesis para acercar su EOA a su GOA, que puede ser diferente en cada modelo, las propiedades de resistencia y elasticidad del xenoinjerto de la válvula, la elasticidad del stent, etc⁵². Por otro lado, el cálculo del EOA postoperatorio se determina con unas circunstancias hemodinámicas concretas y con unas técnicas ecocardiográficas que también pueden variar según el ecocardiografista y/o centro donde se lleven a cabo. Lo que se recomienda es que se tengan en cuenta ambas, por ejemplo, si se tiene un paciente de 2 m^2 de superficie corporal al que se le ha implantado una bioprótesis convencional de 23 mm con un EOA referente de 1.54 cm^2 , y se le calcula un EOAI postoperatorio de $0,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ será considerado como una PPM moderada, pero este mismo EOAI postoperatorio para el mismo individuo en el caso que se le hubiera implantado una bioprótesis sin stent (stentless) también de 23 mm pero que tiene un EOA referente de 2 cm^2 , sería considerado igualmente moderada pero nos obligaría a seguir de cerca al paciente porque en principio debería tocarle $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ⁵³.

2.6.2. Gradientes transprotésicos, PPM y DEV

Además de todas las consecuencias hemodinámicas, un EOAI pequeño se ha relacionado con una mayor incidencia de degeneración estructural de la bioprótesis. Este parámetro parece más fiable para predecir DEV que los gradientes transprotésicos del primer año postoperatorio o el tamaño valvular pequeño de las diferentes opciones comerciales, algo en general con cierta controversia en la literatura⁵⁴⁻⁵⁶. Lo que sí que parece un hallazgo más común es el hecho que los pacientes que van incrementando los gradientes progresivamente con el paso de los años tienen mayores probabilidades de acabar reinterviniéndose por DEV, presentaran o no criterios de PPM desde el inicio^{57,58} (Figura 7).

En este contexto, las guías más que definir un punto de corte del gradiente transprotésico medio postoperatorio que pueda predecir la probabilidad de DEV, lo que recomiendan es seguir de manera más estrecha a los que durante el seguimiento presentan un aumento como mínimo de 10 mmHg respecto del primer valor basal, determinado habitualmente en el postoperatorio inmediato antes del alta domiciliaria⁵⁹.

En la misma línea Mosquera et al., en su trabajo evaluando la bioprótesis aórtica Mitroflow, mostraron que aumentos del gradiente medio precisamente de 10 mmHg del valor basal se

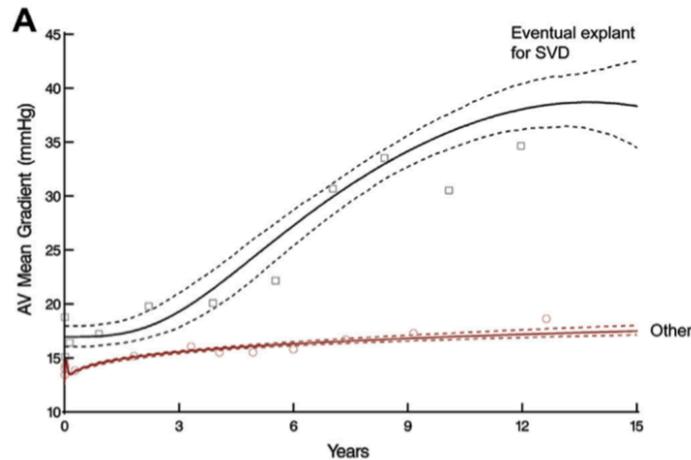


Figura 7. Gráfico que muestra la tendencia temporal de los gradientes transprotésicos medios de pacientes sometidos a RVAo estratificado por los que serán reintervenidos por DEV (Eventual explant for SVD) versus los no reintervenidos (línea roja, "Other"). *Reproducido de Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, et al. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants. Ann Thorac Surg 2015;99(4):1239-47.*

traducían en un aumento del 80 % de la probabilidad de desarrollar DEV en el seguimiento. Este mismo grupo escogió un punto de corte del gradiente transprotésico pico en el postoperatorio precoz y mostró un HR de desarrollar DEV de 10.2⁵⁵. El grupo de Jhonston et al. presentó una de las series con un seguimiento más largo de la bioprótesis Carpentier Edwards Perimount (pericardio bovino), y aunque obtuvieron unos muy buenos resultados por lo que respecta a la incidencia de DEV a largo plazo, los gradientes transprotésicos pico postoperatorios elevados (>10 mmHg de la media del grupo) se comportaron como factor de riesgo para reintervenirse por DEV si los pacientes tenían <70 años de edad en el implante. Dicha diferencia desaparecía en los pacientes mayores de 80 años por la baja supervivencia⁵⁷.

Lógicamente, no hay que considerar la PPM como el único aspecto relacionado con mayor DEV, sino que también hay una serie de factores que pueden jugar un papel sinérgico en este proceso como la presencia y/o tipo de tratamiento anticalcificante, factores relacionados con la propia bioprótesis (perfil hemodinámico), factores relacionados con el huésped (HTA, DM, sd metabólico, etc.), entre otros. Al respecto, un estudio que evaluó diferentes tipos de bioprótesis observó que la probabilidad a los 10 años de encontrarse libre de reintervención por DEV era alrededor del 70 % para los

pacientes portadores de alguno de los modelos de bioprótesis sin tratamiento anticalcificante, pero si al mismo tiempo presentaban PPM desde la intervención la probabilidad caía al 59 %⁶⁰.

2.7. Bioprótesis aórticas y características hemodinámicas

2.7.1. Bioprótesis con stent y necesidad de sutura quirúrgica

Son las prótesis biológicas más utilizadas hasta el momento, formadas por un stent de polímero, o titanio, recubierto por tejido tipo Dacron o Teflon, a través del cual se pasan los hilos de sutura para anudarla y fijarla al anillo aórtico. Sobre este stent y sus postes, se monta el xenoinjerto de pericardio bovino o de la propia válvula nativa porcina. A nivel hemodinámico, son las que suelen producir más flujos obstructivos.

2.7.2. Bioprótesis aórticas sin stent o “stentless”

Las prótesis valvulares aórticas “sin stent” o “stentless” fueron pensadas y fabricadas desde los inicios de la expansión de la cirugía de recambio valvular aórtico, pero con un auge en su evolución e implantación a inicios de los 90. Manufacturadas en su primera versión con válvula porcina, posteriormente también han sido ofertadas con pericardio bovino. Su gran ventaja, como hemos explicado anteriormente en las sutureless, es reducir la posible obstrucción al flujo producida por el stent de las prótesis convencionales; pero a diferencia de las “sutureless”, y a pesar de su buen perfil hemodinámico⁶¹, su implante es más complejo, pudiendo alargar los tiempos de isquemia miocárdica, por estos motivos no han sido bien acogidas por muchos equipos quirúrgicos. Otro de los inconvenientes que se han relacionado con este tipo de bioprótesis, es que en los casos en que su implantación se realice con sutura quirúrgica subcoronaria, a diferencia de una implantación anular, podría estrechar la raíz aórtica y traducirse en pequeños EOAI, como se ha mostrado en algún estudio⁶².

2.7.3. Bioprótesis aórticas sin sutura o “sutureless”

En sus inicios, las prótesis valvulares aórticas sin sutura o “sutureless”, manufacturadas con pericardio bovino, mostraron buenos resultados clínicos y hemodinámicos a corto plazo en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Esta prótesis permite su implantación quirúrgica sin necesidad de sutura en el anillo aórtico, pues su conformación permite plegarla y luego autoexpandirse al aumentar la temperatura de su esqueleto externo de nitinol utilizando suero caliente. Sus principales ventajas son el corto tiempo de pinzamiento aórtico y, por tanto, de isquemia miocárdica, así como su

atractivo para ser implantadas desde mini-accesos torácicos. Su menor tiempo de isquemia miocárdica también las permite ser una opción en pacientes de riesgo alto pero no inoperables como para indicarles una TAV (comentada anteriormente). Desde un punto de vista hemodinámico, al no estar montado el tejido pericárdico que conforma los velos de la válvula sobre ningún “stent” protésico, permite “ganar” espacio a nivel del anillo aórtico, con lo que la hace “ideal” para aquellos pacientes con anillos valvulares muy pequeños y que se encuentren en riesgo de dejar gradientes de presión transvalvulares residuales demasiado altos para ser tolerados por el ventrículo izquierdo, y por tanto, con riesgo de producir sintomatología. Actualmente se pueden encontrar dos modelos disponibles en el mercado, la Intuity Elite® (Edwards Lifescience, Irvine, CA,USA) también llamada de “liberación rápida” y la Perceval S® (Livanova, Saluggia, Italia) (Figura 8).

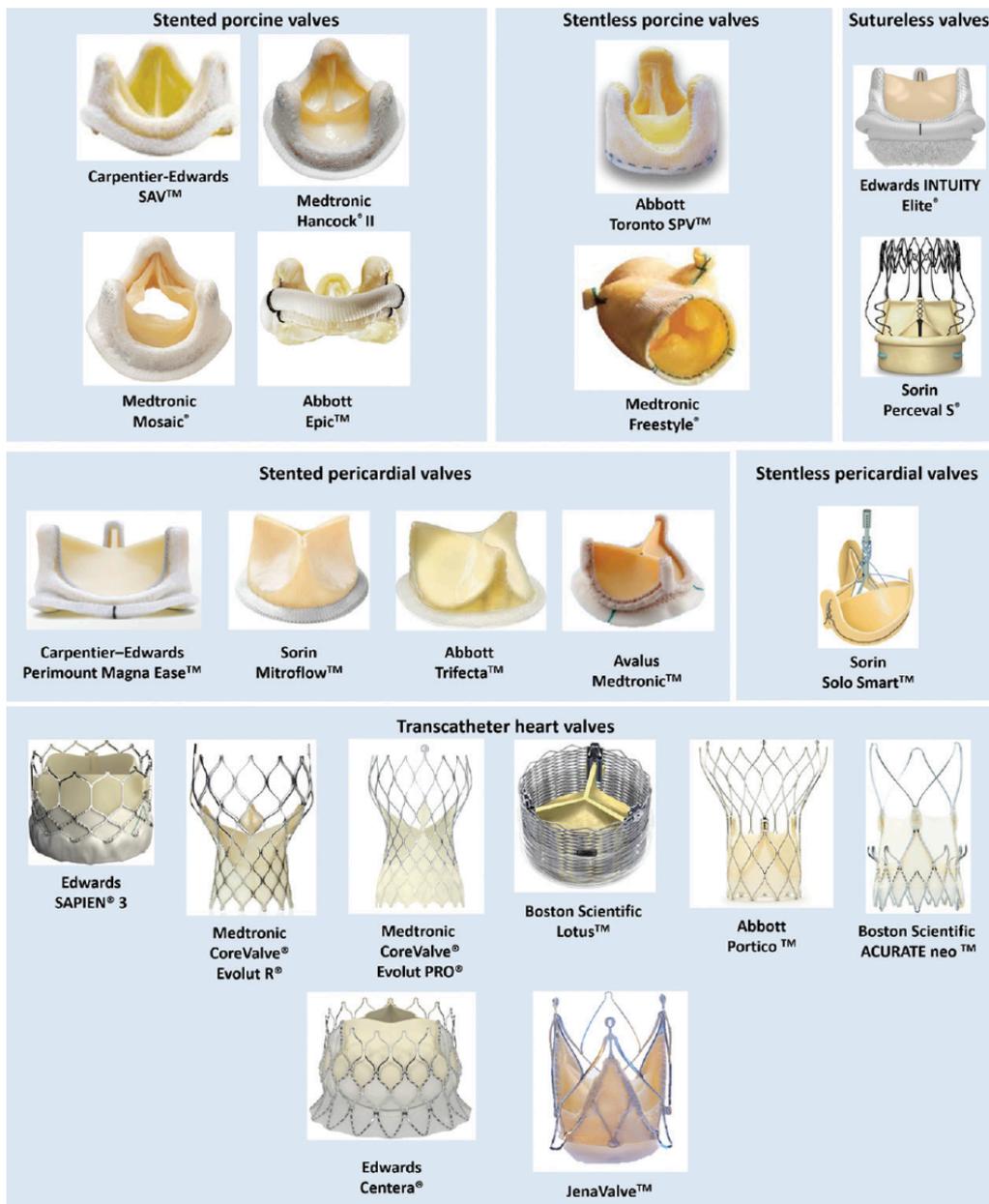


Figura 8. Representación de diferentes tipos de bioprótesis aórticas. Stented (con stent y necesidad de sutura quirúrgica) porcinas y bovinas, Stentless (sin stent) porcinas y bovinas, Sutureless (sin sutura) y prótesis transcatóter. *Reproducido de Rodríguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic Bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. J Am Coll Car. 2017;70(8):1013-28.*

3. DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS BIOPRÓTESIS

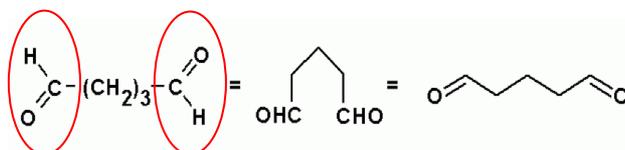
3.1 Tratado del tejido de las bioprótesis

La fijación de un tejido biológico es un procedimiento de preservación de las estructuras tisulares y componentes celulares que evita su proceso natural de desestructuración y putrefacción. Lógicamente detiene cualquier tipo de proceso o reacción bioquímica, pero mantiene la estructura citoesquelética y la matriz extracelular muy parecidas a su estado natural justo antes del proceso de fijación. Dicho procedimiento estabiliza el tejido, proporcionándole cierta rigidez para mantener su estructura, y al mismo tiempo es tóxico para los microorganismos, siendo muy complicada su colonización. Por este motivo se ha usado en diferentes procesos, el más conocido es su aplicación en los campos de la histología, la patología, y la biología celular para preparar el tejido para su posterior estudio. También se aplica para preparar heteroinjertos animales para su posterior implantación en el humano, o incluso en el mundo de la industria del tejido como es el proceso de curtido del cuero para su posterior comercialización. Dicho proceso de fijación se puede realizar utilizando compuestos químicos (lo más común) o mediante criopreservación tisular. Uno de los tipos de compuestos químicos más populares, debido a su extensa aplicación en el mundo de la histología, son los aldehídos. Debido a la rigidez y estabilidad estructural que confieren, y a la preservación de estructuras proteicas secundarias, el glutaraldehído es el compuesto más utilizado en el tratado del tejido animal (ya sea porcino, bovino o equino) para la fabricación y montaje de bioprótesis valvulares cardíacas.

3.1.1. "Cross-linking" con glutaraldehído

La molécula del glutaraldehído está formada por 5 grupos de carbono (C), y cada una de ellas presenta dos grupos aldehído en los extremos, separados por una cadena flexible de tres puentes metileno. Los grupos aldehído de los extremos (marcados con un círculo de color rojo en el esquema situado debajo del texto) le confieren un gran potencial de unión a moléculas proteicas durante el proceso de fijación⁶³ (Figura 9).

A



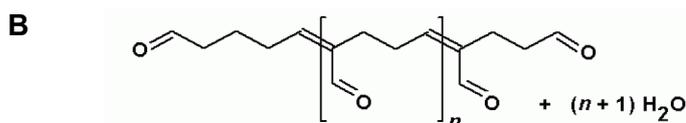


Figura 9. La figura muestra la fórmula bioquímica y estructura de la molécula de glutaraldeído (A), y la reacción de polimerización (agrupación de monómeros o compuestos de bajo peso molecular a polímeros o moléculas de gran tamaño) del mismo, mostrando un aldeído en el extremo de cada unidad (B). *Reproducido de Kiernan J. Formaldehyde, formalin, paraformaldehyde and glutaraldehyde: What they are and what they do. Microsc Today. 2000;00-1:8-12.*

No obstante, uno de los inconvenientes es que suelen permanecer grupos aldeídos libres introducidos por la fijación con glutaraldeído, es decir, grupos que no se han unido a ninguna estructura proteica y que pueden causar varios problemas como la unión no específica de agentes proteicos o anticuerpos, por lo que deben de ser retirados (en el caso del tejido de las bioprótesis valvulares) o bloqueados con algún proceso inmunohistoquímico (en el caso de procesos de evaluación histológica). En el caso de las bioprótesis utilizadas para las sustituciones valvulares en el ser humano, como van preservadas en un líquido que contiene glutaraldeído, deben pasar por un proceso de “lavado” de estos aldeídos libres justo antes de ser implantadas, que no es más que dejar sumergida la bioprótesis en suero fisiológico durante escasos minutos, según fabricante.

3.2. “Disfunción de la bioprótesis” vs. “Degeneración valvular estructural”

Hay que tener en cuenta que toda bioprótesis valvular implantada, acarrea la posibilidad de presentar una serie de procesos patofisiológicos que, aunque poco frecuentes, pueden llevar a la disfunción de la prótesis valvular y a una hipotética reintervención quirúrgica (Tabla 3).

Clásicamente la degeneración valvular estructural (DEV, o “structural valve deterioration”, SVD en inglés) de las bioprótesis se había definido por la necesidad de reoperación del paciente debido a un problema a nivel de los velos valvulares. Esta definición se mantuvo hasta hace escasos años cuando los grupos de autores sugirieron que podría subestimar la incidencia real de DEV porque no todos los pacientes que la presentaban realmente habían estado reoperados, bien porque la degeneración no alcanzaba gradientes y/o regurgitaciones severas, o porque si lo eran, aún no habían tenido repercusión clínica, o simplemente porque aún no habían sido diagnosticados.

Tabla 3. Tipos de disfunción de una bioprótesis

DISFUNCIÓN BIOPRÓTESIS	DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL	Cambios permanentes intrínsecos de la válvula que llevan a su degeneración y/o disfunción hemodinámica
	DEGENERACIÓN NO ESTRUCTURAL	Cualquier anomalía que no afecte a la propia prótesis (fuga periprotésica, malposición de la prótesis, desproporción paciente-prótesis, embolización tardía) y que lleva a su degeneración y/o disfunción
	TROMBOSIS	Trombo en cualquier parte de la prótesis valvular llevando a una disfunción de la misma con o sin tromboembolismo asociado
	ENDOCARDITIS	Infección de cualquier estructura de la prótesis valvular llevando a absceso perivalvular, pseudoaneurismas, fístulas, vegetaciones, perforaciones o roturas de los velos

Reproducido de Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;38:3382–3390.

En el 2009, Zoghbi et al, ya publicaron un a serie de recomendaciones para evaluar las bioprótesis, y definieron una serie de parámetros ecocardiográficos para determinar una posible estenosis significativa independientemente del estado clínico o funcional del paciente⁴⁵. Al respecto, las guías europeas redactadas por las sociedades europeas de cardiología y cirugía cardíaca aún eran conservadoras en el 2012 (ESC y EACTS, respectivamente) y recomendaban empezar a evaluar las bioprótesis a partir del quinto año desde su implante mediante una ecocardiografía anual, porque la probabilidad de presentar DEV en este primer periodo era muy baja⁶⁴. En el siguiente capítulo se explicará cómo han cambiado estas pautas en estos últimos años y qué recomendaciones se indican actualmente.

La implementación del TAVI para tratar la estenosis aórtica cada vez en grupos de población de menor riesgo, ha necesitado una evidencia clínica importante basada en estudios aleatorizados de calidad para demostrar su eficacia. La durabilidad de este tipo de prótesis es algo que actualmente se está poniendo en debate porque, aunque sea el mismo tipo de tejido de pericardio bovino utilizado en las bioprótesis quirúrgicas,

su implantación y características de montaje difieren de estas últimas. No obstante, el mejor perfil hemodinámico que se les supone a las TAV respecto a las quirúrgicas al no ir montadas en un stent interno, y que de hecho empieza a evidenciarse ya en algunos estudios⁶⁵, debería traducirse en una menor incidencia de DEV a largo plazo. Por estas razones, la comunidad científica se ha visto obligada a definir más específicamente el concepto de degeneración valvular estructural, y ha sido plasmado en las últimas guías europeas como se indica a continuación.

3.3. Degeneración estructural valvular (DEV)

El concepto actual de DEV implica la existencia de cambios intrínsecos y permanentes de la válvula (rotura del velo, calcificación, fibrosis del velo) que producen una degeneración y/o disfunción, que a su vez, producen una estenosis o una regurgitación intraprotésica. Puede ser detectada con estudios de imagen en el momento de la reoperación, o en la autopsia.

Los parámetros más utilizados por los diferentes estudios para determinar la DEV han sido generalmente gradientes transprotésicos medios > 40 mmHg y/o una regurgitación intraprotésica severa grado ≥ 3 de 4, que tenían que ir acompañados de una evidente afectación de los velos valvulares. Posteriormente también se definió como “posible” DEV aquellos gradientes medios situados entre 20-35 mmHg y velocidades máximas entre 3-4 m/s, pero para ello se debería conocer los gradientes en el postimplante inmediato para diferenciar si se trata de una verdadera progresión de gradientes o algo atribuible por ejemplo a una desproporción paciente-prótesis^{66,67}.

Clásicamente se había aceptado siempre que la degeneración estructural valvular tenía que acarrear de manera implícita una repercusión grave en el “perfil hemodinámico” de la prótesis. El uso expandido del TAVI ha forzado a definir dos tipos de DEV, la **morfológica** y la **hemodinámica**, que no son excluyentes la una de la otra, y que fueron la novedad añadida en las recientes guías del año 2017 (Tabla 4).

Aún más recientemente un grupo de expertos publicó otra clasificación, quizás más sencilla que la de la EACTS/ESC, basada en la experiencia y datos del registro Valve-in-Valve International Data⁵⁹ (Tabla 5).

Otros grupos de expertos relacionados con el TAVI, propusieron como definición de DEV gradientes medios ≥ 20 mmHg o un EOA $\leq 0,9 -1,1$ cm² desde el momento postimplante⁶⁸, algo que podría estar relacionado con la apertura no óptima de las prótesis transcatóter pero no necesariamente con un afectación del heteroinjerto en contexto de un proceso degenerativo y podría sobreestimar la incidencia de la DEV también en bioprótesis quirúrgicas, por lo que la tendencia de las recomendaciones es

la de poner en evidencia una progresión en los gradientes de presión transvalvulares⁶⁹. Este último aspecto obliga a las diferentes sociedades profesionales involucradas a determinar unos periodos de seguimiento tras el implante de la bioprótesis, esencialmente evaluaciones clínicas y ecocardiográficas, algo que lleva inherente unas implicaciones logísticas y económicas. En general se recomienda poseer los gradientes transprotésicos de como mínimo dos determinaciones consecutivas para eliminar sesgos relacionados con los gradientes postimplante y con los diferentes tipos de bioprótesis. Después del implante de una bioprótesis, ya sea quirúrgica o percutánea, se debería realizar una ecocardiografía antes del alta o dentro de los primeros 30 días postimplante (será la denominada evaluación “basal”), al cabo de 1 año, y anualmente en los años posteriores (se deberán añadir más seguimientos o evaluaciones con otras técnicas de imagen dependiendo de los hallazgos encontrados).

Tabla 4. Degeneración estructural valvular

Degeneración estructural valvular (DEV)	
DEV Hemodinámica moderada	(cualquiera de las siguientes)
	Gradiente transprotésico medio ≥ 20 y < 40
	Cambio en los gradientes transprotésicos medios respecto al basal ≥ 10 y < 20
	Regurgitación intraprotésica moderada, ya sea nueva o que haya empeorado ($\geq 1+/4+$)
DEV Hemodinámica grave	(cualquiera de las siguientes)
	Gradiente transprotésico medio ≥ 40
	Cambio en los gradientes transprotésicos medios respecto al basal ≥ 20
	Regurgitación intraprotésica severa, ya sea nueva o que haya empeorado ($> 2+/4+$)
DEV Morfológica	(cualquiera de las siguientes)
	Alteración de la integridad de los velos (p. ej. Rotura que produzca una regurgitación intraprotésica)
	Alteración de la estructura de los velos (p. ej. Engrosamiento patológico o calcificación que produzca una estenosis o una regurgitación intraprotésica central)
	Alteración de la funcionalidad de los velos (p. ej. Movilidad del velo afectada que produce una estenosis o regurgitación central)
	Alteración a nivel del stent o soporte donde van montados los velos (p. ej. Fractura)
DEV Hemodinámica y morfológica	

Reproducido de Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017;38:3382–3390

Tabla 5. Definición y grados de DEV

DEFINICIÓN DE DEV	
DEV Estadio 0	Sin cambios significativos desde el postimplante (grad. Med.<20 mmHg y regurgitación intraprotésica menos que moderada)
DEV Estadio 1	Alteración a nivel de los velos sin afectación hemodinámica
DEV Estadio 2S	Estenosis moderada
DEV Estadio 2R	Regurgitación intraprotésica moderada
DEV Estadio 2RS	Estenosis moderada y regurgitación moderada
DEV Estadio 3	Estenosis grave y/o regurgitación grave

Reproducido de Dvir D, Bourguignon T, Otto CM et al. Standardized definition for structural valve disease for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. Circulation. 2018;137(4):388-399.

3.4. Fallo de la bioprótesis valvular

Como se ha indicado anteriormente, la DEV es un tipo de disfunción bioprotésica, pero el concepto “fallo de la bioprótesis” solo lo aplicaremos a los casos de DEV grave así como a cualquier otro proceso patofisiológico relacionado con la válvula que obligue a una actuación terapéutica sobre la misma o cause una morbilidad al paciente. Así que también se definirán como fallo de bioprótesis, la reintervención por endocarditis protésica, la reintervención por trombosis protésica, o una degeneración valvular no estructural que requiera de una intervención ya sea quirúrgica o percutánea.

3.5. Manejo del paciente portador de una bioporótesis con degeneración estructural

Si se detecta un aumento de los gradientes transprotésicos ≥ 10 mmHg respecto a la determinación previa se deberá realizar una TC en busca de engrosamientos en los velos, sobretodo si se trata de una TAV, y si se confirma, se recomienda iniciar anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K por si dicho engrosamiento estuviera causado por un trombo. En el caso de detectar algún grado de DEV se recomienda realizar los controles ecocardiográficos de manera más temprana, cada 3-6 meses o en un menor plazo si se cree conveniente, para descartar una rápida progresión de los mismos. En los pacientes sintomáticos con regurgitación o estenosis

severa, o incluso una mezcla de ambas con estenosis moderada más regurgitación moderada, se deberá valorar la reintervención ya sea un remplazo quirúrgico de la válvula o un procedimiento ViV dependiendo de los hallazgos y del riesgo perioperatorio⁵⁹. Aún hoy en día existen discrepancias para decidir si el paciente diagnosticado con DEV severa y totalmente asintomático debería someterse a una reintervención para cambiar la válvula. Si bien es cierto que las guías, y es lo que hacen muchos grupos, recomiendan seguir las instrucciones propuestas para una estenosis aórtica severa, es decir, hasta que el paciente no presente síntomas no valorar tratarlo puesto que su riesgo de muerte súbita no es mayor que la población sana; la reciente disponibilidad en el armamento terapéutico del ViV ha cambiado la perspectiva de todo este escenario, puesto que con este último procedimiento se reduce el riesgo perioperatorio en aquellos pacientes con un riesgo elevado para la reintervención quirúrgica convencional⁷⁰.

3.6. Proceso y mecanismos de degeneración estructural valvular

La disfunción estructural es la principal causa de fallo de las bioprótesis valvulares cardíacas. La degeneración y el deterioro del tejido valvular puede acabar en pequeñas roturas secundarias de los velos de la bioprótesis, causando una *regurgitación valvular* (o retroceso de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo por el interior de la válvula). La dehiscencia por retracción y falta de coaptación del tejido también puede causar una regurgitación del flujo por un mal cierre de los velos. Por lo contrario, el engrosamiento de los velos y su posterior calcificación, puede producir una *estenosis valvular* (u obstrucción al flujo de salida) porque las cúspides se vuelven rígidas y no pueden abrirse correctamente.

El fallo valvular por rotura y/o perforación de los velos, fue relacionado con el diseño de las bioprótesis de pericardio bovino de "primera generación" (Mitroflow, Ionescu-Shiley, y Hancock)⁷¹. Actualmente, con los modelos más contemporáneos, las roturas de los velos no son habituales, pero la regurgitación valvular se sigue observando debido principalmente a la dehiscencia del tejido a nivel comisural. La embolización del calcio depositado en una bioprótesis degenerada es una rareza⁷². Los análisis anatomopatológicos de muestras de bioprótesis explantadas en humanos, y de tejido valvular implantado a nivel subcutáneo de animales de experimentación de crecimiento rápido (ratas, ratones, conejos, etc.), han proporcionado muchos de los conocimientos actuales sobre la patofisiología de este importante problema clínico.

3.6.1. Patobiología de la degeneración del tejido valvular cardíaco

La causa principal de la disfunción de una bioprótesis es el deterioro del tejido de sus cúspides⁷³. Existen dos procesos potencialmente sinérgicos que causan la degeneración: la calcificación y la degeneración "no calcificante", que producen el fallo de la matriz del tejido conectivo. Estos procesos se cree que están potenciados por los importantes cambios estructurales que se producen durante el proceso de fabricación de las bioprótesis.

Los mecanismos de degeneración son muy similares para los xenoinjertos porcinos y de pericardio bovino, son progresivos y la probabilidad de que produzcan disfunción valvular está muy relacionada con el paso del tiempo^{74,75}. Además, cuando las bioprótesis son implantadas en posición mitral presentan una degeneración más precoz, y esto se cree debido a una presión de cierre valvular más alta que la que se produce en posición aórtica.

3.6.2. Calcificación de las bioprótesis

La calcificación se inicia típicamente en la profundidad del tejido de la cúspide valvular (*mineralización intrínseca*), y sus depósitos predominan en el tejido comisural adyacente a los postes del stent y en los márgenes basales de la cúspide que se une al propio stent. La calcificación también puede ocurrir tras la adherencia de trombos en el tejido, o por vegetaciones infecciosas en el contexto de endocarditis protésica (*mineralización extrínseca*).

La mineralización de las bioprótesis valvulares está determinada por factores relacionados con el metabolismo del huésped, estructura de la válvula, tratado químico del tejido, así como por razones mecánicas. Cofactores naturales y determinados inhibidores podrían también jugar algún papel⁷⁶. Está ampliamente aceptado que el estrés mecánico estimula la calcificación, no obstante, los implantes subcutáneos en animales calcifican de una manera similar tanto al tejido bioprotésico degenerado observado en la clínica, como a los implantes de modelos circulatorios experimentales.

Los depósitos de calcio más tempranos, también llamados *núcleos de calcio*, se depositan tanto en los residuos celulares como en las fibras de colágeno extracelulares. Se cree que esta mineralización se inicia debido a que tanto el fósforo que presentan los residuos celulares tras la fijación con glutaraldeído (especialmente el de los fosfolípidos de las membranas celulares) como los iones libres de fosfato inorgánico reaccionan con el calcio circulante del plasma (Figura 10A). Los depósitos iniciales de calcio van proliferando y formando cristales de fosfato cálcico, que a su vez van

confluyendo progresivamente hasta formar los nódulos macroscópicos que alteran la arquitectura de la válvula y ulceran la superficie del velo^{77,78} (Figura 10B).

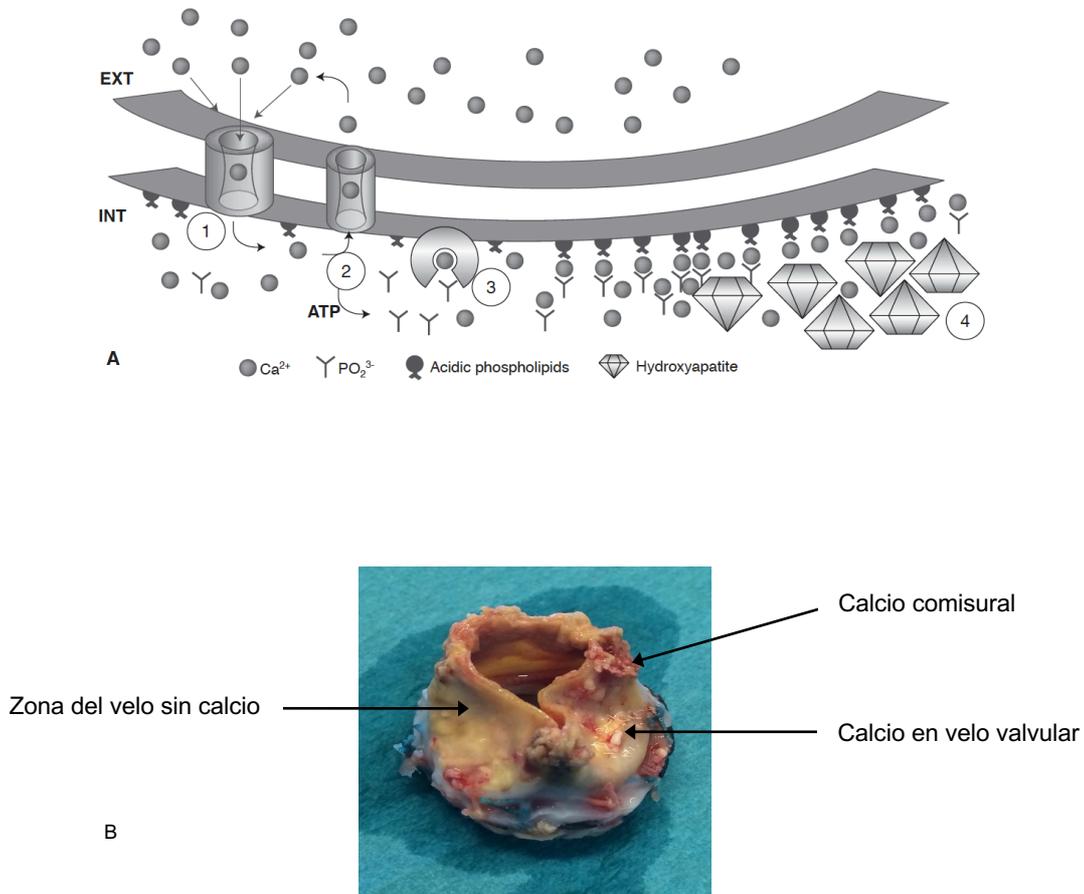


Figura 10. A) Mecanismo de mineralización B) Bioprótesis de pericardio bovino degenerada. Se pueden observar los nódulos de calcio acumulados tanto a nivel de los velos como de las comisuras, así como zonas del velo libres de calcificación macroscópica (Fototeca propia del autor).

Al igual que la calcificación fisiológica ósea, los cristales de fosfato cálcico están regulados por diferentes proteínas de la matriz extracelular (osteopontina, osteocalcina, osteonectina, entre otras). Por ejemplo, la osteopontina, hallada también en muestras de bioprótesis explantadas de pacientes debido a degeneración estructural, se ha mostrado como un claro inhibidor de la calcificación en cultivos de células musculares lisas de vasos sanguíneos⁷⁹.

El siguiente diagrama resume el hipotético modelo para la calcificación del tejido de las bioprótesis (Figura 11).

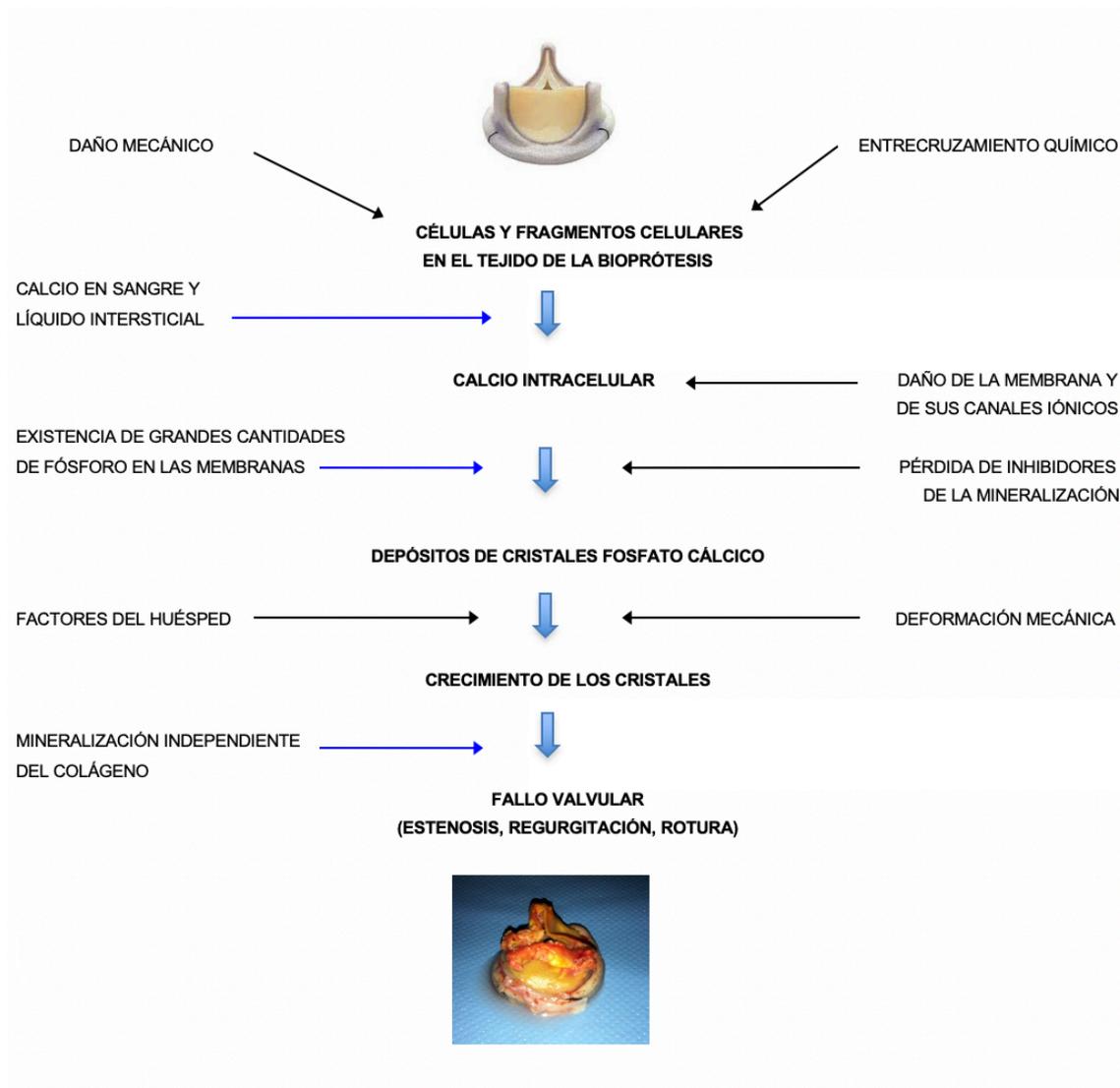


Figura 11. Este modelo considera factores del huésped, factores relacionados con el implante y el estrés mecánico, e indica zonas donde se iniciaría la mineralización debido al aumento del calcio intracelular en células y fragmentos celulares residuales del tejido bioprotésico. También resalta la presencia de fósforos en los fosfolípidos de membrana y ácidos nucleicos como una contribución clave al inicio de la mineralización, así como el posible rol de la calcificación independiente del colágeno. La deformación mecánica probablemente acelere tanto el depósito como el crecimiento de cristales cálcicos. Reproducido de Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1072-80

Existe la hipótesis que la fijación con altas concentraciones de glutaraldeído podría modificar las estructuras celulares ricas en fósforo, y de esta manera, promover la calcificación. Como consecuencia de esto la industria pasó a fijar los tejidos con bajas

concentraciones de glutaraldeído, sin embargo, ésto podría comprometer la finalidad principal por la cual se aplica este proceso químico, que es la supresión de la antigenicidad y la actividad enzimática⁸⁰.

3.6.3. Degeneración valvular "no calcificante"

La degeneración de la matriz estructural valvular independiente de la calcificación es otro mecanismo de degeneración de las bioprótesis valvulares tanto porcinas como bovinas. La rotura del velo de una bioprótesis, se cree que podría ser debido a un daño en la cúspide producido en áreas de alto estrés mecánico, como son las zonas comisurales o los puntos de máxima flexión de las cúspides.

Por otro lado, la mineralización de los biomateriales en general también tiende a localizarse generalmente en zonas donde existe un gran estrés mecánico, generado por una gran deformidad o movimiento del tejido⁸¹. Esto sugiere que el daño por calcificación y la degeneración "no calcificante" podrían tener un efecto sinérgico.

El deterioro progresivo del colágeno, independiente de la calcificación, también juega un papel en la durabilidad limitada de las bioprótesis valvulares⁸². La rotura de las fibras de colágeno podría exponer o producir nuevos sitios de unión para el calcio, y crear espacios internos donde se facilitaría el crecimiento de cristales de fosfato cálcico y la acumulación de fluidos⁸³.

3.6.4. Arteriosclerosis, inflamación y estrés oxidativo

Factores de riesgo cardiovascular como la HTA, DM, hipercolesterolemia o el síndrome metabólico se han relacionado con una aceleración del proceso de DEV traducido a una mayor necesidad de reintervención. Al igual que en la placa aterosclerótica, la infiltración de LDL en el tejido de la bioprótesis y su posterior oxidación podrían iniciar un proceso inflamatorio con la formación de células espumosas. El papel de los radicales libres en dicho proceso es evidente, regulando diferentes aspectos del mismo además de producir una hipotética lesión directa a los enlaces covalentes producidos por la fijación con glutaraldeído, desestabilizando de esta manera el tejido valvular. De esta tema se hablará con más profundidad a lo largo del trabajo.

3.6.5. Respuesta inmunológica

La antigenicidad siempre fue considerada como un factor poco importante en la degeneración estructural, ya que quedaba prácticamente anulada tras el

"entrecruzamiento" con glutaraldeído, al menos por lo que respecta a los antígenos proteicos. No obstante, los carbohidratos de las membranas celulares que persisten en el tejido se pueden comportar también como antígenos xenogénicos. El paradigma de estos últimos es la galactosa-alfa1,3-galactosa (alfa-gal) conocida por estimular el rechazo de xenotrasplantes (porcinos por ejemplo) tanto en primates no humanos como en los propios humanos⁸⁴. Los humanos y muchos primates no sintetizan este carbohidrato pero sí que pueden desarrollar grandes cantidades de anticuerpos frente a él, un ejemplo sería contra las células de un órgano porcino o bovino, provocando un rechazo hiperagudo del injerto. Además, a nivel experimental se ha establecido una posible relación entre el proceso de calcificación y los anticuerpos anti-gal, proceso que se vería inalterado a pesar de los tratamientos anticalcificantes actuales aplicados a las bioprótesis⁸⁵. Además del alfa-gal, existen otros carbohidratos antigénicos para el ser humano identificados en válvulas porcinas, de pericardio bovino e incluso en el tejido de diferentes bioprótesis comercializadas⁸⁶.

Lo que está claramente aceptado en cuanto a la inflamación e inmunogenicidad es: a) el entrecruzamiento con glutaraldeído reduce pero no elimina completamente los antígenos del tejido de la bioprótesis; b) a nivel experimental los animales pueden ser sensibilizados tanto al heteroinjerto en fresco como al fijado con glutaraldeído; c) anticuerpos contra componentes de la válvula se pueden detectar en algunos pacientes tras la disfunción valvular; d) los tejidos degenerados de las válvulas pueden presentar ocasionalmente inflamación por células mononucleares.

3.7. Factores relacionados con la degeneración estructural

3.7.1. Cambios inducidos por la preservación, fabricación e implantación de la válvula

Muchas alteraciones producidas durante el proceso de tratado, preservación y fabricación de las bioprótesis se encuentran de manera subyacente en los cambios patológicos que ocurren tras la implantación y que podrían inducir su disfunción. Por su importancia hay que destacar: a) La interfaz de contacto es entre la sangre y tejido conectivo subendotelial, ya que, o no hay endotelio, o éste se ha perdido durante el proceso de fijación "química"; b) La microestructura está fijada en una geometría estática característica de una fase del ciclo cardíaco, por lo que el realineamiento fisiológico no puede ocurrir; c) La proteólisis que ocurre debido al daño mecánico producido por la apertura y cierre de la válvula de manera constante, no puede ser reparada debido a la inviabilidad de los componentes de la matriz extracelular; d) Los

restos celulares, de colágeno y de elastina presentes en el tejido fijado con glutaraldeído pueden comportarse como potenciales focos de calcificación⁸⁷.

Después de la implantación, varios aspectos como la presencia de pequeños hematomas, la acumulación de fluidos dentro del tejido, y la segregación de productos por células mononucleares infiltradas pueden dañar el esqueleto de colágeno de la válvula, afectar su estructura, y además, producir futuros focos de calcificación. El stent de PTFE de la válvula y las regiones más basales de las cúspides valvulares se cubren de una fina capa de tejido fibroso, que si es excesivo (lo que se denomina "pannus") puede dar lugar a obstrucciones o inmovilizaciones de las cúspides aunque, a diferencia de las prótesis mecánicas, se trata de algo muy poco común. El resto del velo de cada una de las cúspides nunca llegará a endotelizarse por completo, por lo que una de las hipótesis esgrimidas es la citotoxicidad prolongada del glutaraldeído⁸⁸. En modelos in vitro se ha demostrado una mayor endotelización de los velos protésicos como resultado de la neutralización por determinados compuestos de los reactivos del glutaraldeído, pero aún falta evidencia para establecer si ello se traduciría en un beneficio en términos de funcionalidad y durabilidad⁸⁹.

La tabla 6 resume los cambios más importantes inducidos por la fijación y fabricación de las bioprótesis valvulares.

Tabla 6. Cambios producidos por la fijación, preservación e implante de las bioprótesis

Tras la fijación y fabricación

- Entrecruzamiento de las proteínas
- Bloqueo de la estructura en una fase del ciclo cardíaco
- Pérdida del endotelio (válvulas porcinas) o falta de éste (válvulas de pericardio bovino)
- Degeneración de las células del intersticio
- Pérdida de la capacidad de ondulación del colágeno así como de sus enlaces entre fibras
- Pérdida de la "compliance" de la válvula

Tras la implantación

- Infiltración de células inflamatorias mononucleares
- Endotelización incompleta (el tejido de la válvula nunca se llega a endotelizar)
- Fragmentación de las fibras de colágeno superficiales
- Crecimiento de pannus
- Depósitos de fibrina y plaquetas en el tejido
- Lesión por "fatiga mecánica"
- Calcificación

Hematomas dentro de las cúspides valvulares
Colonización e infección por microorganismos

Reproducido de *Schoen FJ, Levy RJ. Founder's Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28-May 2, 1999. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives.*

3.7.2 Consideraciones mecánicas de la fijación con presión

La fijación con glutaraldeído impide que la microestructura dinámica de la válvula cambie de orientación durante la apertura y cierra de la misma. Para evitar que el entrecruzamiento químico con glutaraldeído no "fije" los velos de la válvula en posiciones o pliegues que podrían posteriormente dificultar su cierre y coaptación, las primeras bioprótesis (primera generación) se fijaban en posición diastólica (válvula cerrada) con una presión de cierre media alrededor de 80 mmHg. Posteriormente se comprobó que tanto las válvulas porcinas como las de pericardio bovino no conseguían una apertura suave durante la sístole ventricular debido a la dificultad que presentaban sus cúspides para distenderse^{90,91}. Por lo que las bioprótesis de segunda generación fijaban las válvulas a presiones de 2 a 4 mmHg, no obstante, aun así se perdía demasiada distensibilidad de los velos. De manera in vitro las válvulas fijadas a presión cero (por ejemplo administrando la misma presión diastólica y sistólica al mismo tiempo, sin dejar la válvula completamente cerrada durante la fijación) demostraron mayor distensibilidad del tejido⁹², pero la técnica no ha sido adoptada por la totalidad de las actuales bioprótesis aórticas contemporáneas⁹³. Se debería comprobar clínicamente a largo plazo si este último procedimiento se traduce en una mayor funcionalidad y durabilidad de las prótesis, puesto que la DEV no solo está relacionada con la propia válvula, sino también con las características del paciente, por lo que puede ser muy difícil llegar a conclusiones con respecto a las bioprótesis fijadas a bajas presiones.

3.7.3. Prótesis porcinas versus prótesis de pericardio bovino

Las prótesis valvulares de pericardio bovino y las procedentes del cerdo difieren tanto en su composición como en su estructura. Las válvulas aórticas porcinas mantienen sus uniones naturales a la pared aórtica, mientras que las cúspides de las de pericardio bovino son 3 piezas de tejido que se han de montar y unir de manera artificial al soporte o stent. Lógicamente, los tipos, orientación y disposición de las fibras de colágeno son diferentes. El pericardio parietal está compuesto por una fina capa

serosa recubierta de células mesoteliales, una capa fibrosa que contiene tejido conectivo, microvasos y nervios; y en su zona más externa una capa de tejido conectivo epicárdico rugoso⁹⁴. La cara mesotelial o "lisa" (la que da originariamente a la cavidad pericárdica en el animal) siempre se orienta hacia la cavidad ventricular cuando se monta en la prótesis para que esté continuamente lavándose y evitar así la trombosis.

Los primeros modelos de bioprótesis de pericardio bovino despertaron mucha preocupación por fallos precoces en forma de perforaciones y roturas de las cúspides que se atribuyeron a la manera en la que el tejido estaba montado en la estructura del stent (Mitroflow modelo A11, Hancock, Ionescu-Shiley)⁹⁵⁻⁹⁷. Las bioprótesis aórticas de pericardio contemporáneas tienen el tejido suspendido desde el interior del stent, que a su vez, es más flexible y de perfil más bajo que sus antecesores. Estos modelos no solo demostraron mayor durabilidad que los modelos pericárdicos iniciales, sino que también igualaron la durabilidad de las bioprótesis aórticas porcinas más fiables^{98,99}. En la actualidad las bioprótesis contemporáneas de pericardio bovino confieren en general un mejor perfil hemodinámico que las porcinas¹⁰⁰, y está aún por ver si este mejor perfil hemodinámico les conferirá una menor tasa de DEV y, por tanto, mayor durabilidad^{101,102}. No obstante, no se va a profundizar más en las diferencias entre ellas puesto que el trabajo de evaluación del tratamiento anticalcificante que hago en esta tesis se centra en dos prótesis de pericardio bovino.

Por otro lado, las bioprótesis implantadas en posición mitral desarrollan DEV antes que las de posición aórtica, y la teoría más plausible para ello es que los velos de las bioprótesis mitrales tienen que soportan más estrés mecánico porque han de mantenerse cerradas durante la sístole ventricular y soportar las altas presiones dentro de la cavidad. Del mismo modo, la hipertensión arterial se podría comportar como un factor acelerador de la DEV por la misma explicación pero en esta ocasión en el ciclo de la diástole ventricular^{103,104}.

3.7.4. Edad y degeneración

El proceso de degeneración es marcadamente más rápido en los pacientes más jóvenes; los niños y adolescentes tiene un curso particularmente acelerado, y los pacientes de edad avanzada tienen una ratio de degeneración estructural mucho más bajo.

La necesidad de remplazo de una bioprótesis implantada en pacientes < 25 años de edad se estima alrededor del 70% a los 15 años. Sin embargo, si se implantan en pacientes > 60 años este porcentaje cae a menos del 20%¹⁰⁵. Con las prótesis de última generación, con nuevos diseños y con mejorados tratamientos anticalcificantes, el

porcentaje de degeneración estructural que obligaría a reemplazar la válvula a los 15 años del implante se sitúa alrededor del 10 % en pacientes > 65 años en el momento de la cirugía, y claramente en menos del 10 % en los > 70 años ^{66,106} (Figura 12). Sin embargo, aunque la relación entre edad del paciente y DEV está muy bien establecida, los mecanismos que lo explicarían siguen sin aclararse.

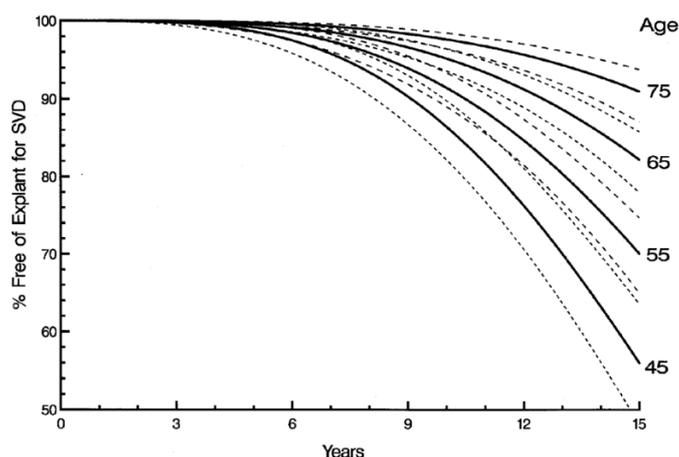


Figura 12. Porcentaje libre de explante por DEV (SVD en inglés) para un paciente al que se le implantó la bioprótesis a las edades de 45, 55, 65 o 75 años (las líneas discontinuas indican los intervalos de confianza del 68 % para cada uno de los grupos estimados). *Reproducido de Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, et al. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis Ann Thorac Surg 2001;72(3):753-7.*

3.7.5. Tratamientos anticalcificantes aplicados a las bioprótesis

Las terapias anticalcificantes aplicadas a las bioprótesis marcaron la evolución de las bioprótesis hacia la segunda y especialmente hacia la tercera generación, y hoy en día son las piezas angulares de las diferentes compañías para defender la durabilidad de sus modelos. Los diferentes terapias han ido evolucionando al mismo tiempo que han aumentado los conocimientos de los procesos y mecanismos implicados en la degeneración del tejido y que ya han sido introducidos anteriormente en este trabajo. Paradójicamente, las autoridades sanitarias y reguladores nunca pidieron ensayos clínicos en humanos que demostrasen la eficacia de estos tratamientos, probablemente porque la mayoría de las bioprótesis en las que se aplicaban ya estaban comercializándose e implantándose desde años atrás. De hecho, y como dato curioso, este aspecto es algo que indican de manera explícita todos los fabricantes cuando en sus diferentes medios de publicidad muestran los tratamientos anticalcificantes que

aplican a sus válvulas. Así que la eficacia habitualmente se ha testado en estudios experimentales como, por ejemplo, los modelos de calcificación acelerados en ovejas¹⁰⁷.

Carpentier et al. ya describieron un proceso basado en el uso de alcohol y surfactantes (polisorbato 80 o Tween 80) que actúan como detergentes para retirar del tejido los fosfolípidos de membrana residuales tras la fijación con glutaraldeído, y que patentó la compañía Edwards Lifescience (Irvine, Cal, USA) con el nombre de XenoLogiXTM para sus dos modelos consecutivos de bioprótesis aórticas de pericardio bovino, Carpentier Edwards Perimount y Magna. Posteriormente, se añadieron a este proceso compuestos químicos que bloqueaban los sitios de unión del calcio y fue de nuevo patentado por la misma empresa con el nombre de ThermaFixTM, aplicándolo a sus nuevas bioprótesis de pericardio bovino que empezaron a comercializar a finales de los años 2000 (Carpentier Edwards Magna Ease valve). Otro grupo mostró que tratando el tejido de los velos porcinos con ácido alfa amino-oléico se reducía su mineralización porque este compuesto se unía de manera covalente a los aldeídos residuales tras la fijación, conocidos sitios de unión del calcio. Este método fue patentado por Medtronic y lo empezó a aplicar a su válvula porcina Mosaic en la década de los noventa hasta la actualidad¹⁰⁸. En la misma década, otro tratamiento aplicaba a los velos de la válvula etanol, siempre después de la fijación con glutaraldeído, viendo que éste lavaba el colesterol y los fosfolípidos de membrana residuales, a la vez que confería mayor resistencia del tejido fijado a la acción de las colagenasas¹⁰⁹. Este último tratamiento fue patentado con el nombre de LinxTM por la compañía St.Jude (actual Abbot, Abbot Park, Illinois, USA) para su bioprótesis mitral de pericardio bovino EpicTM, y posteriormente aplicado también a su versión aórtica TrifectaTM. Diversos surfactantes como el dodecilsulfato sódico demostraron tener propiedades anticalcificantes, y la compañía Medtronic lo aplicó a sus bioprótesis para posición aórtica Hancock II. Sin embargo, a pesar que todos estos tratamientos anticalcificantes han demostrado reducir la calcificación en estudios experimentales en animales, en la práctica clínica no han conseguido reducir la probabilidad de DEV relacionada con la edad, es decir en el paciente joven, así que aún quedan aspectos por resolver en este proceso degenerativo acelerado¹¹⁰.

Recientemente (2019), Edwards Lifescience ha lanzado al mercado un nuevo y prometedor tratamiento del tejido pericárdico bovino llamado ResiliaTM, que aplica a su también novedosa bioprótesis aórtica llamada Inspiris ResiliaTM. Dicho tratamiento merece una mención especial en este trabajo debido a su potencial impacto en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica. Tras la fijación con glutaraldeído, el proceso incluye 3 nuevos aspectos. En primer lugar bloquea los aldeídos residuales con lavados repetidos de etanol. En segundo lugar, se trata el tejido con una mezcla de

glicerol y etanol que desplazan la mayor parte del agua de su interior y la remplazan por glicerol. Como resultado de este proceso de “glicerización” las válvulas pueden ser almacenadas y empaquetadas en seco, sin la necesidad de ningún tipo de líquido de preservación, como era habitualmente el glutaraldeído. Como este último tenía la función de mantener un medio estéril a nivel microbiológico, el tercer proceso consiste precisamente en la esterilización del tejido seco con óxido de etileno, que es un gas de fácil dilución en agua y utilizado en pequeñas concentraciones para el control de insectos o material sanitario¹¹¹. El estudio experimental con este nuevo proceso de “glicerización” mostró claramente menos grado de calcificación y mejor comportamiento hemodinámico de la válvula respecto a los controles sin el tratamiento. A nivel clínico se puso en marcha el estudio COMMENCE¹¹² con el reclutamiento de pacientes que finalizó en el 2016, y que ya mostró a los 2 años la ausencia de signos de DEV en los 689 pacientes intervenidos con el nuevo tratamiento, la cohorte se seguirá hasta los 6 años de seguimiento. Es temprano aún para sacar conclusiones, habrá que esperar para ver el comportamiento más allá de los primeros 5 años tras el implante.

3.7.6. Anticoagulación

Las guías actuales europeas y norteamericanas dan diferentes grados de recomendación para indicar la anticoagulación los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico de las bioprótesis; mientras las primeras lo hacen con un grado de recomendación IIb, las americanas lo hacen con un grado superior IIa, aunque ambas con un nivel de evidencia C^{22,113}. Sin embargo, sí coinciden en que otra opción es administrar una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg diarios), al menos los 3 primeros meses, con el mismo grado de recomendación IIa. A fecha de hoy vuelve a estar en discusión la necesidad de anticoagular a los pacientes tras el implante debido a los recientes hallazgos que han mostrado trombos microscópicos en portadores de bioprótesis quirúrgicas y percutáneas¹¹⁴. La sospecha de trombosis puede obligar además de iniciar un tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, a realizar una TC para comprobar el engrosamiento de los velos y llevar a cabo un seguimiento ecocardiográfico y clínico más estrecho y con menor periodicidad, y todo ello porque la trombosis podría ser también el desencadenante de un proceso de degeneración a nivel de los velos, aunque este último mecanismo está aún por demostrar.

3.7.7. Perfil hemodinámico de las bioprótesis

Todas las bioprótesis aórticas producen algún grado de obstrucción al flujo sistólico, y se acepta que puede tener parámetros parecidos a lo que sería una estenosis aórtica ligera. Como se ha comentado anteriormente, los pacientes con PPM severa suelen presentar áreas efectivas del orificio valvular (EAO) reducidas y gradientes transprotésicos elevados, situaciones hemodinámicas que se han relacionado con el tiempo con más DEV¹¹⁵. El diseño de la bioprótesis puede influenciar en estas condiciones hemodinámicas y ser más adecuadas para ciertas medidas y características del anillo valvular aórtico. Este aspecto se discutirá en este trabajo más adelante.

3.7.8. Bioprótesis quirúrgicas versus percutáneas

La DEV es la principal causa de disfunción valvular a largo plazo y aunque, en principio, la experiencia y conocimientos de este proceso aprendidos de las bioprótesis quirúrgicas las deberíamos aplicar a las percutáneas, el procedimiento TAVI tiene sustanciales diferencias con la sustitución quirúrgica: acúmulos de calcio abandonados en los senos aórticos, estrés mecánico, prensado de la válvula, expansión y compresión del tejido por el balón, y el perfil hemodinámico, entre otras. Los primeros estudios apuntan a una incidencia al menos similar a las quirúrgicas, < 1% a los 10 años, pero se necesitarán más estudios y más años de seguimiento para averiguar el comportamiento real del tejido¹¹⁶, sobretodo a partir del 5º año del implante cuando se considera el inicio del lento pero progresivo proceso de degeneración^{117,118}.

4. ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

4.1 Introducción a las oxidaciones biológicas y producción de energía

4.1.1. Oxidaciones biológicas

Los seres vivos necesitan energía para la síntesis química que mantiene el metabolismo y las estructuras físicas de las células, así como para el transporte de iones y moléculas que mantienen la homeostasis intracelular. A diferencia de las plantas que obtienen dicha energía de la luz solar, el ser humano, más evolucionado, lo hace a través de reacciones de reducción-oxidación, generando energía metabólica suficiente para sintetizar su propio peso en adenosín trifosfato (ATP) cada día¹¹⁹.

Esencialmente, existen seis reacciones de oxidación que movilizan la mayor parte de la energía diaria; uno en la glucólisis, otro en la reacción de la piruvato deshidrogenasa y cuatro más en el ciclo del ácido cítrico. Aunque no se va a entrar en detalle en estas complejas reacciones metabólicas, sí que es necesario comentar que en estos procesos se produce una gran liberación de protones que van a reducir (moléculas orgánicas que van a ganar átomos de hidrógeno) una serie de compuestos denominados **transportadores electrónicos**, coenzimas indispensables para que todos estas reacciones se lleven a cabo y que són en gran medida el NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina) y en menor el FADH₂ (dinucleótido de flavina y adenina). Pues bien, la reoxidación (por lo tanto la pérdida de nuevo de los átomos de hidrógeno) de estos transportadores reducidos va a generar un gran número de protones que serán regulados y transportados por una serie de cinco complejos multiproteicos situados en la membrana interna principalmente de la mitocondria, denominados I, II, III, IV, y V; que junto a la coenzima Q (ubiquinona) y el citocromo c formarán las proteínas de la **cadena respiratoria mitocondrial**. El gradiente de protones formado a nivel de esta membrana interna mitocondrial, formará la mayor parte de la energía necesaria para la síntesis de ATP a partir de adenosín difosfato (ADP) y fosfato inorgánico, en el conocido proceso llamado **fosforilación oxidativa** que forma hasta el 90 % del ATP diario¹²⁰.

Posteriormente, la reacción que romperá los enlaces de fosfato (P) de este ATP será utilizada como catálisis en numerosos procesos biológicos como la contracción muscular, la transmisión del estímulo nervioso o la regeneración celular, motivo por el cual este compuesto se utiliza para determinar el balance energético del organismo.

4.1.2. Equilibrio redox

El transporte electrónico biológico consiste en una serie de oxidaciones y reducciones ligadas, o reacciones redox. La química redox es comparable en muchos sentidos a la química ácido-base. En un equilibrio protónico, tenemos un ácido y su base conjugada, que corresponden a un donador y a un receptor de protones respectivamente.

De forma análoga, en una reacción redox tenemos un donador de electrones y un aceptor de electrones.



De los dos sustratos, el donador electrónico es el **reductor**, que se oxida mediante la transferencia de electrones al otro sustrato, el **oxidante**¹²¹.



4.2. Radicales libres de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS)

4.2.1. Reseña histórica

La presencia de radicales libres en los materiales biológicos fue descubierta hace 70 años. Poco tiempo después Durham Harman hipotetizó que dichos radicales libres podrían estar producidos como productos de reacciones enzimáticas in vivo, y en 1956 los describió como una auténtica caja de Pandora de agresores que podrían causar daño celular, mutagénesis, cáncer, y ser responsables del proceso degenerativo del envejecimiento biológico¹²².

Tras un primer periodo de escepticismo McCord y Fridovich descubrieron la enzima superóxido dismutasa (SOD) y convencieron finalmente a la comunidad científica de la importancia de los radicales libres en biología¹²³. Por otra parte, no tardarían en aparecer los primeros trabajos mostrando los numerosos efectos biológicos beneficiosos de los radicales libres. Mittal y Murard propiciaron suficiente evidencia para demostrar que el anión superóxido (O_2^-) a través de su derivado, el radical hidroxilo (OH^\cdot), estimulaba la acción de la guanilato ciclasa y la formación de un segundo mensajero el c GMP (guanosín monofosfato cíclico), que participan en procesos de señalización intracelular y cascadas de reacciones enzimáticas internas¹²⁴. Poco tiempo después se describieron efectos similares para el peróxido de hidrógeno derivado del

anión superóxido. Ignarro y Kadowitz, y Moncada, descubrieron de manera independiente el papel del óxido nítrico (NO) como molécula reguladora en la relajación del músculo liso, así como en la inhibición de la adhesión plaquetaria al endotelio vascular¹²⁵. Roth and Drogue encontraron que en las células T inactivadas el anión superóxido o pequeñas concentraciones micromolares de peróxido de hidrógeno, producían un factor de crecimiento para células T, la Interleucina 2, que es una importante proteína inmunológica para dichas células. Posteriormente varios grupos comenzaron a reportar que los radicales libres de oxígeno podían inducir la expresión de ciertos genes, así como promover la activación de determinados factores de transcripción nuclear^{126,127}.

Actualmente, en el siglo XXI, existe suficiente evidencia para afirmar que los seres vivos no solo han evolucionado y adaptado a convivir con un ambiente hostil de excesivos radicales libres, sino que han desarrollado mecanismos para sacar provecho de ellos. Funciones fisiológicas importantes donde están envueltos los radicales libres son: la regulación del tono vascular, el sensado de la tensión de oxígeno y la regulación de funciones que dependen de la concentración de oxígeno, realzamiento de las señales de transducción de receptores de membrana celular, respuesta inmunitaria, y respuestas de estrés oxidativo que aseguran el mantenimiento de la homeostasis del equilibrio redox¹²⁸.

La ciencia de la "regulación biológica redox" es y ha sido estos últimos años un campo de rápido crecimiento con impacto en diversas disciplinas incluyendo la fisiología, la biología celular, y la medicina clínica.

4.2.2. Radicales libres de oxígeno

4.2.2.1. El oxígeno como sustrato para otras reacciones metabólicas

Al menos un 90 % del oxígeno molecular consumido en la mayor parte de las células se utiliza para la fosforilación oxidativa. El resto del O₂ se emplea en una amplia gama de reacciones metabólicas. Como el O₂ es poco reactivo, existen alrededor de 200 enzimas que lo utilizan como sustrato mediante un ion metálico para potenciar su reactividad. Estas formas de O₂ parcialmente reducidas resultantes se van formando continuamente en todas las células y son altamente tóxicas debido a su gran reactividad.

4.2.2.2. Oxidasas y oxigenasas

El término **oxidasa** se aplica a las enzimas que catalizan la oxidación de un sustrato sin incorporar el oxígeno del O₂ al producto. Generalmente se produce una

oxidación de dos electrones, con lo que el O₂ se convierte en peróxido de hidrógeno (H₂O₂), forma altamente reactiva. La mayoría de las oxidasas utilizan un metal como cofactor para catalizar la reacción.

Las **oxigenasas** incorporan el oxígeno del O₂ a los productos oxidados. Las dioxigenasas incorporan ambos átomos de O₂ en un sustrato, y tienen una distribución limitada.

Mucho más amplia es la distribución de las **monooxigenasas**, que incorporan un átomo procedente del O₂ en un producto y reducen el otro átomo a agua. Una monooxigenasa tiene un sustrato que acepta el oxígeno y otro que aporta los dos átomos de H que reducen al otro oxígeno a agua. Dado que se oxidan dos sustratos, las enzimas de esta clase se denominan también **oxidasas de función mixta**. Y como además uno de los sustratos resultantes de esta reacción se hidroxila (es decir gana un grupo -OH) también se utiliza el nombre de **hidroxilasa**¹²¹.

4.2.2.3. Toxicidad del oxígeno no reducido completamente a agua

La reducción completa de una molécula de O₂ a agua es un proceso de cuatro electrones. El metabolismo oxidativo genera continuamente especies de oxígeno parcialmente reducido que son mucho más reactivas y, por lo tanto, mucha más tóxicas que el mismo O₂, son las llamadas “**especies reactivas de oxígeno**” (**ROS**) y existen 2 tipos, los llamados **radicales libres** que poseen al menos un electrón no apareado en sus orbitas moleculares externas, y los **ROS no radicales** que no poseen electrones no apareados pero que son químicamente muy reactivos y pueden ser fácilmente convertidos a radicales libres¹²⁹ (Figura 13).

La reducción de un solo electrón de O₂ produce un ion **superóxido (O₂⁻)**, que es el principal precursor de la mayoría de radicales libres y un importante mediador de la cadena de reacciones oxidativas; la reducción de un electrón adicional produce **peróxido de hidrógeno (H₂O₂)**, que a su vez puede ser totalmente reducido a agua, o con la reducción de un tercer electrón y la presencia de metales reducidos que actúan como catalizadores (habitualmente hierro, aunque también cobre) puede convertirse en un ion **hidroxilo (OH)**, uno de los oxidantes más potentes de la naturaleza¹³⁰.

Los radicales hidroxilo en particular son extremadamente reactivos y constituyen el agente mutágeno más activo de los que se producen a partir de la radiación ionizante. Todas estas especies se generan intracelularmente y deben convertirse en especies menos reactivas si se pretende que el organismo sobreviva.

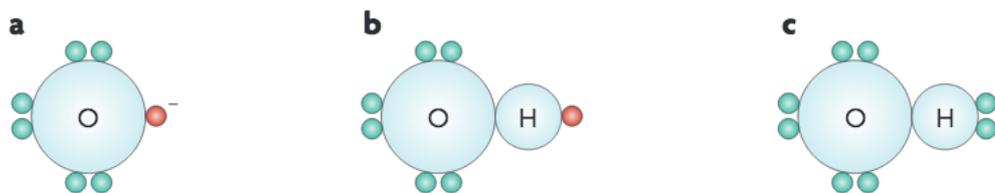


Figura 13. La figura muestra los electrones de la órbita externa del a) ion superóxido, b) ion hidroxilo e c) hidróxido. Los electrones apareados se muestran en verde y los no apareados en rojo. *Reproducido de Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? Nat Rev Drug Discov. 2009 Jul;8(7):579–91.*

Las especies tóxicas del oxígeno reaccionan con todas las clases de macromoléculas celulares, y las reacciones que experimentan se han involucrado en diversos estados patológicos, como la aterosclerosis, el ictus, el cáncer y el envejecimiento, entre otras. Las membranas pueden sufrir daños, que consisten fundamentalmente en una oxidación de los lípidos de membrana. También ha habido un gran interés por la lesión oxidativa del DNA, que incluye fenómenos letales y mutágenos. Los radicales hidroxilo causan una ruptura de las hebras del DNA. Aunque las roturas de una sola hebra pueden repararse, las de doble hebra no se pueden reparar y la célula muere con resultado de la interrupción de la replicación cromosómica. Algunas de estas modificaciones de la hebra producidas por los radicales hidroxilo pueden ser mutágenas, debido a que la base alterada modifica sus propiedades de apareamiento con otras bases y ello da lugar a errores en la replicación del DNA¹²¹.

4.2.3. Radicales libres de nitrógeno

La producción del radical óxido nítrico (NO), óxido de nitrógeno o monóxido de nitrógeno, es catalizada por la óxido nítrico sintasa (NOS) a partir del aminoácido L-arginina. La óxido nítrico sintasa es una enzima que existe en tres isoformas, la nNOS (tipo I) y la eNOS (tipo III) fueron las primeras en ser clonadas de células neuronales y endoteliales, respectivamente; son calcio dependientes y se expresan en muchas condiciones fisiológicas. La iNOS (tipo II) que fue identificada por primera vez en los macrófagos, es calcio independiente e inducible. En la actualidad se sabe que la mayoría de los tejidos expresan uno o más de estas isoformas.

Dependiendo del microambiente el NO puede ser convertido a otro tipo de radicales libres de nitrógeno (RNS) como el catión nitrosonium (NO⁺), el anión nitroxilo (NO⁻) o el peroxinitrito (ONOO⁻)¹³¹ (Tabla 7). Este último se forma de la reacción entre

el NO y el anión superóxido (O_2^-), **interaccionando ambos sistemas**, el del nitrógeno y el del oxígeno, modulando parte del proceso oxidativo, como muestra la siguiente fórmula:

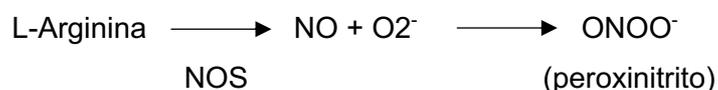


Tabla 7. Principales radicales libres que contribuyen al estrés oxidativo y nitroso:

ROS		
Radicales	O_2^-	<i>anión superóxido</i>
	OH^\cdot	<i>anión hidroxilo</i>
	NO	<i>óxido nítrico</i>
	ROO^\cdot	<i>radicales lipídicos</i>
No Radicales	$ONOO^-$	<i>peroxinitrito</i>
	H_2O_2	<i>peróxido de hidrógeno</i>
	HOCL	<i>ácido hipocloroso</i>

4.2.4. Fuentes fisiológicas de radicales libres

La generación de ROS puede ser endógena (intracelular) o de producción exógena, y suele ocurrir como bioproducto de otras reacciones biológicas principalmente en la *mitocondria*, pero también en los peroxisomas, retículo endoplasmático (en ciertos citocromos P-450) y otros elementos del *citosa celular*.

A *nivel mitocondrial* es donde probablemente se lleve a cabo la mayor producción intracelular de ROS; la pérdida de electrones de la **cadena respiratoria mitocondrial** reacciona con moléculas de oxígeno para formar aniones superóxido (O_2^-) en dos lugares concretos situados en la membrana interna mitocondrial, llamados complejo I (NADH deshidrogenasa) y complejo III (ubiquinona-citocromo c reductasa) en los que no se va a entrar en detalle.

Ya a *nivel celular*, los principales mecanismos citosólicos responsables del estrés oxidativo son, entre otros, la gran y compleja familia de las **NADPH oxidasas** (abreviadas **NOX**), un sistema de proteínas transmembrana celular que genera aniones superóxido (O_2^-) al reducir moléculas de O_2 , y que fueron descubiertas inicialmente en los neutrófilos (fagocitos). Es decir, la NADPH oxidasa o NOX en el fagocito fue el primer sistema identificado como formador de ROS, pero no como bioproducto de una reacción

biológica, sino más bien como función principal de un sistema enzimático. El descubrimiento posterior de diferentes familias NOX demostró que dichas enzimas que tienen como función principal la formación de radicales libres, no están limitadas a los fagocitos y, de hecho, se pueden encontrar en todos los tejidos¹³². Estas NADPH oxidasas no fagocíticas también forman aniones superóxido, pero dependiendo de qué tipo de NOX sea expresada pueden promover la transformación celular o, por lo contrario, el "envejecimiento celular", una serie de cambios graduales en la célula que le hacen perder su capacidad metabólica, funciones e irremediablemente su esperanza de vida. La gran familia de las NOX y sus diferentes funciones biológicas conocidas (apoptosis, envejecimiento, proliferación, etc.) indican la gran complejidad de las respuestas celulares al estrés oxidativo. Factores que pueden contribuir a la señalización hacia un lado u otro incluyen el tipo celular, el nivel y duración de la producción de radicales oxidantes, los tipos de ROS generados, y la localización intracelular específica donde se producen¹³³. Por ejemplo, una producción moderada de ROS puede inducir a la proliferación celular y a su diferenciación, mientras que grandes cantidades pueden producir daños en los lípidos de las membranas celulares, proteínas y ADN¹³⁴.

Así que en muchas ocasiones, la producción de especies de oxígeno reactivas no es un fenómeno indeseable sino que forma parte del funcionamiento normal de una célula. Así, por ejemplo, determinados leucocitos contribuyen a la defensa frente a los agentes infecciosos mediante la **fagocitosis** (del griego "comer células"). Estas células pueden engullir una célula bacteriana. Este fenómeno va seguido por un fenómeno conocido como **estallido o explosión respiratoria**, un rápido aumento de la captación de oxígeno. Gran parte de este oxígeno se reduce a O_2^- y H_2O_2 , que contribuyen a destruir la bacteria engullida. Así pues, aunque la mayor parte de las células contienen mecanismos complejos para defenderse de la toxicidad de las especies de oxígeno reactivo, la explosión respiratoria comporta una producción deliberada y controlada de estas especies.

La **xantina oxidasa** es otra enzima responsable de una importante formación de ROS en la célula, reaccionando con el O_2 molecular para formar aniones superóxido y peróxido de hidrógeno. Además cataliza el paso de hipoxantina a xantina para formar finalmente ácido úrico que es un importante antioxidante y estabilizador de radicales libres ("scavenger" en inglés)¹³⁵. Este *rol dual* que posee le confiere un papel importante como regulador del equilibrio redox.

Como se ha dicho anteriormente la formación de NO es catalizada por la óxido nítrico sintasa (NOS) a partir del aminoácido L-arginina, dicha reacción necesita de cofactores como el NADPH o, en el caso de la eNOS (endotelial), la flavina

mononucleótido (FMN). Cuando existe deficiencia de arginina o de alguno de los cofactores necesarios la eNOS, en este caso "no acoplada", puede producir aniones superóxido y peróxido de hidrógeno¹³⁶. Este **fenómeno de desacoplamiento de la eNOS** es otra fuente importante pues de ROS (Figura 14).

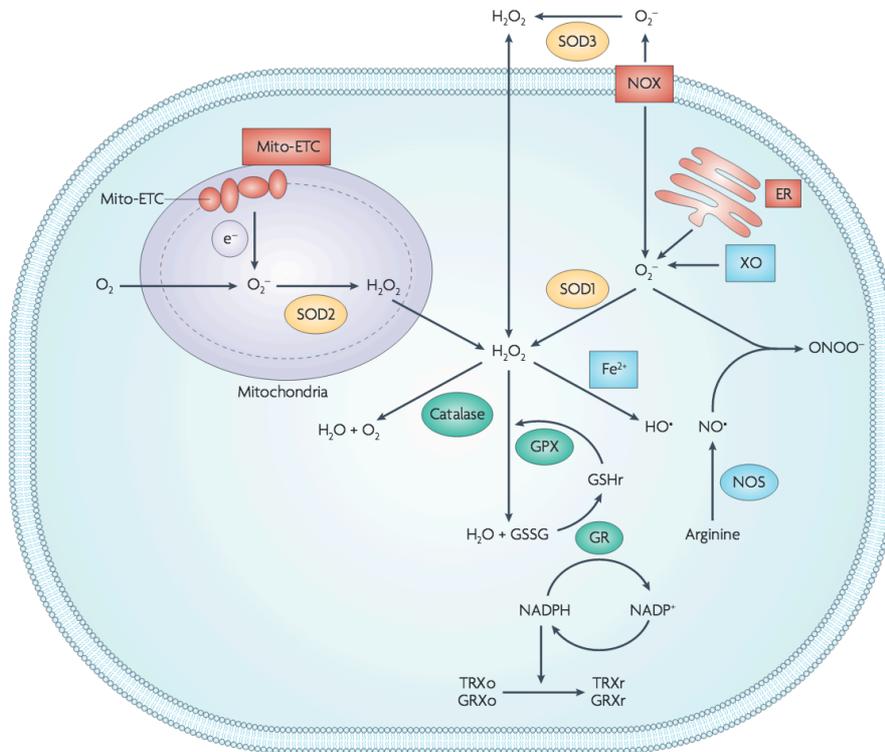


Figura 14. Ilustración esquemática de la homeostasis celular "redox". Las mayores fuentes de radicales libres de oxígeno (ROS), en rojo, incluyen la cadena de transporte electrónico mitocondrial (Mito-ETC), el sistema del retículo endoplasmático (ER), y el complejo de proteínas transmembrana NADPH oxidasas (NOX). *Reproducido de Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? Nat Rev Drug Discov. 2009 Jul;8(7):579–91.*

4.3. Estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son capaces de inducir efectos adversos a través de la oxidación y daño de macromoléculas celulares, membranas, proteínas y ADN cuando sobrepasan la capacidad antioxidante endógena, alterando el "equilibrio redox", situación conocida como **estrés oxidativo**. Esta alteración de la homeostasis redox puede ser debida a una producción exagerada de ROS, o a una reducción de los mecanismos protectores endógenos frente a ellos¹³³ (Figura 15).

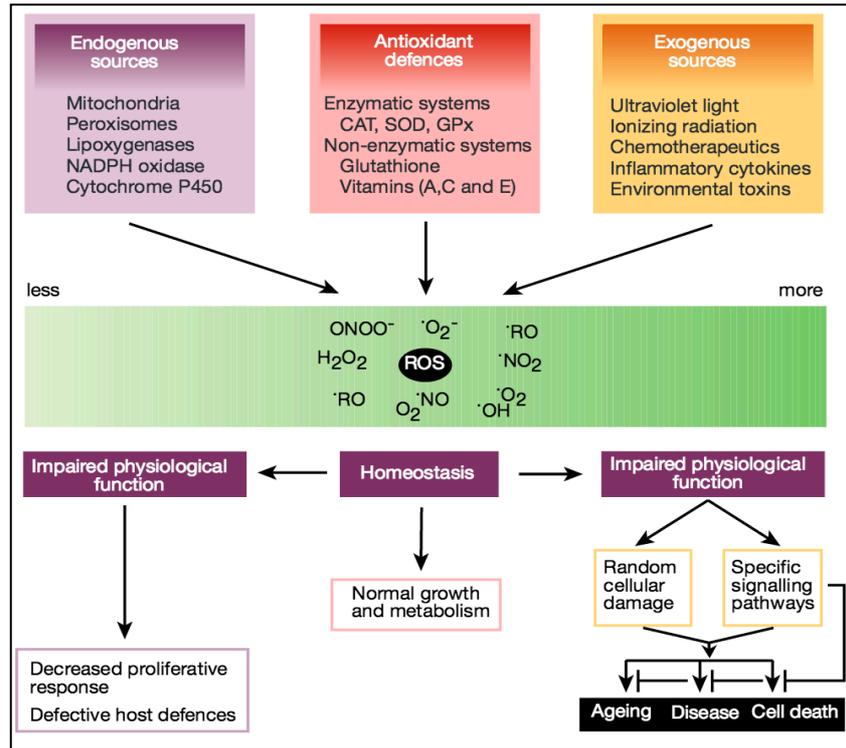


Figura 15. Fuentes y respuestas celulares de los radicales libres de oxígeno (ROS). Reproducido de Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–47.

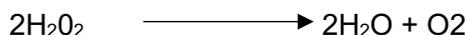
4.4. Antioxidantes biológicos

Las células poseen diferentes mecanismos para defenderse del daño oxidativo, tanto químicos como enzimáticos. Diversos compuestos actúan como antioxidantes biológicos, ya sea eliminando los radicales de oxígeno, o reduciendo químicamente los compuestos oxidados. Algunos antioxidantes **no enzimáticos** importantes son el glutatión, el ácido ascórbico (vitamina C), el α -tocoferol (vitamina E) y el ácido úrico. Los principales mecanismos **enzimáticos** protectores (llamados en inglés "scavengers") están encaminados a compensar la generación de los radicales O_2^- y H_2O_2 , y son: la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa.

La primera línea de defensa es la **superóxido dismutasa**, una familia de metaloenzimas que catalizan la **dismutación** (una reacción en la que dos moléculas de sustrato idénticas tienen destinos diferentes) del radical libre anión superóxido (O_2^-). En este caso una molécula de O_2^- se oxida y otra se reduce:



El peróxido de hidrógeno se metaboliza por la **catalasa**, una enzima de amplia distribución, o por una familia más limitada de enzimas llamadas **peroxidases**. La catalasa cataliza la siguiente reacción que descompone el radical H_2O_2 :



Un ejemplo de **peroxidasa** es la que se encuentra en los eritrocitos, que es especialmente sensible a la acumulación de peróxido. Dentro de ellos, se encuentra una enzima que contiene selenio, la **glutathion peroxidasa**, que reduce el H_2O_2 a agua, junto con la oxidación del glutathion.

Los mecanismos antioxidantes así como las diferentes vías para generar ROS varían mucho respecto si el medio es intracelular o extracelular. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, los dos sistemas se encuentran generalmente en equilibrio, con la mayoría de los radicales libres generándose en el medio intracelular, sobretodo en la mitocondria. De hecho, y para neutralizar los ROS generados en diferentes medios, existen tres tipos de superóxido dismutasa (SOD), una mitocondrial, una intracelular y otra extracelular. La mayoría de mediciones para determinar el estrés oxidativo en las enfermedades agudas y graves (sepsis, trauma de gran energía, accidente cerebral vascular, etc.) se realizan en líquidos del medio extracelular, esencialmente suero/plasma, porque las mediciones intracelulares son más complejas y de difícil estimación real¹³⁷.

4.5. Estrés oxidativo y enfermedad cardiovascular

Muchos de los componentes patogénicos de la enfermedad cardiovascular están fuertemente ligados al estrés oxidativo. Un importante y bien conocido mecanismo es la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la formación de placas de ateroma, otro ejemplo es la inflamación y disfunción endotelial mediados, en parte, por el incremento de la producción de ROS en las células. Del mismo modo, otras condiciones patológicas ligadas a la enfermedad cardiovascular como la insulinoresistencia, la obesidad o el síndrome metabólico, también están caracterizadas por un excesivo estrés oxidativo¹³⁸.

4.5.1. Métodos de generación de estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular

El sistema de enzimas transmembrana NADPH oxidasas (NOX), comentado anteriormente y que genera aniones O_2^- al reducir moléculas de O_2 , tiene un rol muy importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. En los mamíferos se han identificado hasta 7 tipos diferentes de estas enzimas NOX: de la NOX1 a la NOX5, DUOX1 y DUOX2. En el sistema cardiovascular del humano se ha descrito la expresión de 4 de ellas, NOX1, NOX2, NOX4 y NOX5¹³⁹.

A pesar de que las proteínas NOX contienen la zona catalítica para la formación de ROS, a la mayoría de ellas les es necesario interactuar con otras proteínas para ganar actividad, como la familia de las proteínas phox, entre las que cabe destacar la p22phox, una proteína transmembrana que se acopla a la unidad NOX, y que es imprescindible para el funcionamiento de las NOX1 a 4¹⁴⁰.

4.5.2. Aterosclerosis

Las características patofisiológicas de la aterosclerosis son la oxidación de LDL, la inflamación y la disfunción endotelial, todas ellas ligadas a la acción de ROS. Se han descrito numerosas enzimas que contribuyen a la oxidación del LDL in vivo, y de hecho, se puede encontrar en la literatura diversas revisiones al respecto¹⁴¹⁻¹⁴³. La información más completa y desarrollada está relacionada con el sistema de proteínas NOX y las mitocondrias. Las arterias coronarias ateroscleróticas de los humanos contienen elevadas cantidades de la subunidad proteica antes descrita p22phox, muy necesaria para formar ROS, cuyos niveles se correlacionan de manera positiva con la gravedad de la aterosclerosis¹⁴⁴.

Los radicales libres de oxígeno como el O_2^- y el H_2O_2 regulan el crecimiento y la migración de las células musculares lisas de los vasos en la placa aterosclerótica. De manera similar, promueven la remodelación de la matriz extracelular que puede llevar a una inestabilización de la placa aterosclerótica¹⁴⁵.

Las lesiones ateroscleróticas maduras desarrollan una capa fibrosa que cubre el núcleo lipídico; la necrosis de dicha placa y su rotura posterior son los principales desencadenantes del síndrome coronario agudo. La apoptosis de los macrófagos y la incapacidad para eliminar dichas células muertas, son factores fundamentales para la necrosis de la placa. La apoptosis de los macrófagos desencadena un proceso denominado "autofagia", en el cual las células consumen sus propios componentes celulares de una manera organizada. Se cree que sin este proceso de autofagia los

niveles de ROS aumentan (vía NOX2 NADPH oxidasa) incrementando la fragilidad de la placa aterosclerótica¹⁴⁶.

El endotelio es un componente activo del sistema vascular, y juega un papel fundamental en la regulación del tono vascular, actividad plaquetaria, trombosis, inflamación y aterosclerosis. El tono vascular dependiente del endotelio se mantiene gracias a la liberación de sustancias como las prostaciclina, las endotelinas y el óxido nítrico (NO) que es un componente relajador derivado del propio endotelio¹⁴⁷. La reducción de la biodisponibilidad del NO altera la superficie intimal no trombogénica y promueve la adhesión y agregación plaquetaria, así como el depósito de las plaquetas en la superficie endotelial alterada.

La reducción de la biodisponibilidad del NO puede producirse por diferentes mecanismos que afectan a la principal enzima que lo cataliza, la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial): reducción de su expresión, pérdida de sustratos o cofactores necesarios para su actividad, alteraciones de las señales intracelulares que promueve, o un incremento de su degradación¹⁴⁸. En estados de disfunción endotelial se puede producir una falta de acoplamiento entre la NOS y el NO, y la presencia de radicales libres pueden transformar dicho NO no acoplado en el radical anión peroxinitrito (ONOO-)¹⁴⁷. En este contexto, se ha visto que suplementos del antioxidante enzimático superóxido dismutasa o del sustrato arginina (que forma NO a través de la NOS) mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio de las arterias coronarias¹⁴⁹.

4.5.3. Hipertensión

La hipertensión es un importante factor de riesgo para la aterosclerosis y también contribuye al desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda y a la insuficiencia cardíaca. Estudios clínicos han demostrado que existe un aumento de producción de ROS en los pacientes con hipertensión esencial, hipertensión renovascular, hipertensión maligna, y preeclampsia¹⁵⁰. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) regula al alza diversas isoformas de la NADPH oxidasa como la Nox 1 y la Nox 2, así como subunidades como la p22phox o la p47phox.

Algunos efectos directos sobre el sistema cardiovascular que poseen determinados fármacos antihipertensivos han sido también atribuidos a una inhibición directa de la actividad de la NAD(P)H oxidasa, como es el caso de los bloqueadores del receptor de la angiotensina I, así como a propiedades intrínsecas antioxidantes de los propios agentes farmacológicos¹⁵¹. Los efectos de los fármacos antihipertensivos clásicos, como los beta-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la

angiotensina (IECA), o los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} , podrían estar mediados, en parte, por una reducción del estrés oxidativo a nivel vascular¹⁵².

4.5.4. Angiogénesis

Una función crítica del sistema vascular es la homeostasis del oxígeno y el reclutamiento y desarrollo de nuevos vasos como medida protectora en el contexto de isquemia tisular. Mediante la formación de ROS, la mitocondria podría regular al alza el factor de transcripción HIF (factor inducible de la hipoxia) que promueve la expresión genética crítica para iniciar el proceso de la angiogénesis¹⁵³.

Otra fuente de ROS que controla la angiogénesis son las NADPH oxidasas. Como ejemplo, los ratones que no poseen la Nox2, presentan una peor respuesta a la angiogénesis dependiente del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), así como una peor recuperación del flujo sanguíneo tras la isquemia de la extremidad posterior del animal¹⁵⁴.

4.5.5. Diabetes Mellitus

Estudios "in vivo" realizados en modelos animales con diabetes mellitus tipo I, tipo II, y también en humanos con diabetes tipo II, han podido reportar una relación entre la generación de ROS y dicha enfermedad. En estos estudios, se ha demostrado un incremento del anión superóxido, una pérdida de la relajación vascular dependiente del endotelio, y un incremento en la actividad de la NADPH oxidasa produciendo un desacoplamiento de la eNOS¹⁵⁵.

4.5.6. Isquemia miocárdica

La generación de ROS puede dañar el tejido cardíaco por lesión directa de los componentes celulares, por la disrupción de proteínas relacionadas con el acoplamiento necesario para la excitación-contracción, o por la disminución de la biodisponibilidad del NO. En la isquemia miocárdica, la hipoxia y la reoxigenación inducen la generación de ROS en el tejido cardíaco que provocan la lesión por reperfusión. Los radicales libres producidos en la reoxigenación producen una lesión directa oxidativa sobre los componentes celulares, a la vez que producen daños indirectos activando la inflamación a nivel local. Finalmente, pueden completar su espectro lesivo actuando como mediadores de señales intracelulares que pueden alterar la correcta funcionalidad celular¹⁵⁶.

4.5.7. Insuficiencia cardíaca

En los pacientes con fallo cardíaco se ha visto un aumento de los niveles y actividad de la xantina oxidasa (otra importante fuente intracelular formadora de ROS mencionada anteriormente) que podría contribuir a un mal acoplamiento mecano-energético del corazón. La actividad de la NADPH oxidasa se encuentra también incrementada en las células miocárdicas de pacientes con insuficiencia cardíaca y en modelos animales de isquemia-reperfusión¹⁵⁷.

Por otro lado, el estrés nitroso causado por los radicales libres de nitrógeno también juega un papel importante en estos pacientes, debido en parte a un aumento de la actividad de la iNOS (NOS inducible, presente en células del sistema cardiovascular e inmune) que produce un incremento de los niveles de proteínas nitrosiladas¹⁵⁸. Estas últimas son proteínas a las que se les ha añadido un grupo nitroxilo (N=O) en el momento postraduccional, es decir, después que la proteína haya sido sintetizada por el ribosoma.

Como se ha comentado anteriormente, el estrés oxidativo/nitroso puede derivarse del desacoplamiento de la eNOS por falta del aminoácido precursor L-arginina, hecho que produce un aumento de la producción de los radicales superóxido y peroxinitrito.

El desequilibrio redox/NO podría empeorar también la contractilidad cardíaca debido a la nitrosilación de las proteínas pertenecientes a los canales de iones del corazón¹⁵⁸. Recientemente se mostró que los miocardios de pacientes con cardiopatía valvular, ya fuera aórtica o mitral, presentaban menor respuesta antioxidante, y por lo tanto, menor capacidad de protección a las lesiones por isquemia-reperfusión¹⁵⁹.

En resumen, todos estos datos preclínicos nos indican que los ROS son fuertes moduladores de las respuestas reparadoras y poseen un rol muy importante tanto en la fisiología como en la patofisiología de la enfermedad cardiovascular.

4.6. Estrés oxidativo y estenosis valvular aórtica

La degeneración calcificante es el estrato patológico principal de la estenosis valvular aórtica, y comparte rasgos patofisiológicos y ciertos factores de riesgo con la aterosclerosis¹⁶⁰. Inflamación, infiltración lipídica, depósitos de plaquetas, calcificación, osificación, células apoptóticas dentro de la placa y disfunción endotelial, son fenómenos observados en ambos procesos. Y la edad avanzada, sexo masculino, hipercolesterolemia, niveles altos de lipoproteína(a), tabaco, y síndrome metabólico son factores de riesgo comunes también para ambos¹⁶¹.

Pero a diferencia de la aterosclerosis, donde el papel del estrés oxidativo en la formación y evolución de la placa está bien explorado, en la estenosis aórtica existen escasas observaciones que provienen, sobretodo, de estudios *in vitro* o *in vivo* con animales roedores, pero que igualmente aportan evidencia indirecta para pensar que los ROS podrían tener también un papel en dicho proceso degenerativo. De hecho, el estrés oxidativo tendría un papel regulador según la actividad y presencia de los diferentes radicales.

Razones por las que el estrés oxidativo podría *promover* la neoformación cálcica a nivel de las válvulas aórticas:

- Los radicales superóxido, peróxido de hidrógeno y otros oxidantes, aumentan el número y actividad de las células vasculares calcificantes (CVCs), que derivan de una (des)diferenciación de células musculares lisas de los vasos, de pericitos, o de células mesenquimales que pueden producir hidroxapatita en la pared vascular¹⁶².
- Las especies reactivas ROS aumentan la expresión de unos factores de crecimiento óseo llamados BMP (Bone Morphogenetic Protein) que promueven la osteogénesis¹⁶⁰; estos factores también pueden generarse por el movimiento de cizallamiento continuo y oscilante al que está sometido la válvula aórtica durante muchos años, induciendo en este caso la adhesión de monocitos¹⁶³.
- La subunidad p22phox y la isoforma Nox2 que se han relacionado con la inflamación, se encontraron muy expresadas alrededor de focos de calcificación en los velos de válvulas cardíacas de modelos animales¹⁶⁴. No obstante, las diferentes isoformas de la familia Nox se han hallado siempre muy poco expresadas en el caso de válvulas aórticas calcificadas de humanos¹⁶⁵. Estos hallazgos han sido definidos por los diferentes grupos investigadores como sorprendentes, porque la contribución de las NADPH oxidasas en los procesos de señalización tanto de la aterosclerosis como del remodelado vascular, es bien conocida. Por lo tanto, y a diferencia de la aterosclerosis, la fuente principal del estrés oxidativo en el caso de la calcificación aórtica podría provenir del desacoplamiento de la NOS (proceso ya comentado anteriormente), y no del las NAD(P)H oxidasas¹⁶⁵.

Por el contrario, y paradójicamente, la reabsorción del calcio producida por los osteoclastos es dependiente de los ROS derivados de la familia de las NAD(P)H oxidasas¹⁶⁶.

Probablemente la interacción entre el estrés oxidativo y la calcificación valvular esté muy en relación con un proceso inflamatorio crónico, ya que muchas de las observaciones comentadas coinciden en indicar una ausencia de macrófagos alrededor de los focos de calcificación valvular. El aumento de iones superóxido y de peróxido de hidrógeno en las válvulas aórticas estenóticas podría tener una explicación y efecto similares a las conocidas en el caso de la placa aterosclerótica, donde estos radicales se han relacionado con promover una potente respuesta inflamatoria local, con la migración y proliferación del músculo liso vascular, y provocar, por lo tanto, disfunción endotelial^{167,168}.

¿Pero es un exceso de ROS lo que hace perder el equilibrio de las reacciones redox en la estenosis valvular aórtica, o una reducción de los sistemas antioxidantes? La expresión aumentada de ROS en los focos de calcificación de las válvulas aórticas degeneradas debería acompañarse, en principio, de un aumento de la actividad antioxidante endógena para intentar contrarrestar dicho estrés oxidativo. No obstante, parece que dichas fuentes protectoras no estarían aumentadas, sino más bien lo contrario, reducidas, como es el caso de las diferentes isoformas de la superóxido dismutasa (SOD1, SOD2 y SOD 3), encargada de catalizar los iones superóxido, o de las catalasas que catalizan el peróxido de hidrógeno para que no pueda formar iones hidroxilo; ambas poco activas en dichos focos de calcificación. Una teoría para explicar esta falta de actividad sería la reducción tanto de los estímulos proinflamatorios como de la expresión de las diferentes SOD en los estadios finales de la estenosis valvular aórtica, cuando ya existe mucha calcificación¹⁶⁹.

Del mismo modo, también es controvertida la actividad antioxidante en el caso de la placa aterosclerótica, con estudios que no muestran cambios en dicha actividad, y otros que muestran un incremento secundario al exceso de radicales¹⁷⁰.

4.7. Biomarcadores circulantes del estrés oxidativo en la biología vascular humana

4.7.1. Determinación del estrés oxidativo

La determinación global del potencial oxidación-reducción en un fluido biológico como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo, es el resultado de un conjunto de miríadas reacciones (síntesis del glutatión, oxidación del glutatión, reducción del NAD y NADP, regeneración y síntesis de thioredoxina, nutrición, estados patológicos, etc.) la combinación de las cuales proporciona el llamado **potencial redox** que es medido en milivoltios. Aunque fue usado en el pasado predominantemente en el ámbito de la investigación, nunca llegó a ser un procedimiento práctico para ser utilizado en un

servicio de urgencias o de cuidados intensivos; se necesitaban grandes electrodos y muestras de gran volumen. Así que el potencial redox no es más que una medida exhaustiva del equilibrio total (conocido y no conocido) entre los componentes prooxidantes y antioxidantes en un sistema biológico¹⁷¹.

Los métodos actuales que evalúan el estrés oxidativo pueden cuantificar los radicales libres de oxígeno directamente en la muestra del individuo (**métodos directos**), los productos terminales del daño oxidativo producido por éstos, llamados biomarcadores (**métodos indirectos**) o, por lo contrario, determinar las concentraciones de antioxidantes generados para contrarrestarlos.

4.7.2. Métodos directos

4.7.2.1. Estado oxidativo total

Se puede determinar la concentración en plasma de cada uno de los diferentes oxidantes, pero requiere mucho tiempo, es laborioso, y además tiene un coste elevado. Como el efecto de las diferentes moléculas oxidantes es sumatorio, se puede calcular el estado oxidante total (TOS, por sus siglas en inglés *total oxidant status*) de la muestra, mediante un método automatizado colorimétrico¹⁷².

4.7.3. Métodos indirectos

4.7.3.1. Oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Los **fosfolípidos oxidados (OxPL)** son componentes clave del LDL oxidado (OxLDL), contribuidor importante en el desarrollo de eventos cardiovasculares. Los niveles plasmáticos de OxPL presentes en las lipoproteínas *ApoB-100*, y predominantemente de la *lipoproteína LP(a)*, se relacionan con la presencia y extensión de enfermedad aterosclerótica coronaria angiográficamente evidente. Los niveles elevados de OxPL/ApoB predicen el riesgo de muerte cardíaca, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral isquémico, y proporcionan un valor predictivo acumulado cuando se añaden a los otros factores de riesgo cardiovascular más tradicionales^{173,174}.

4.7.3.2. Oxidación de lípidos

La *peroxidación lipídica* es el proceso bioquímico en que los lípidos sufren una agresión oxidativa mediante los ROS, y como se ha relacionado con diferentes

enfermedades crónicas, los diferentes productos resultantes de dichas lesiones oxidativas se empezaron a evaluar como marcadores del estrés oxidativo.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) son el objetivo principal de estas reacciones de peroxidación lipídica donde los radicales hidroxil (OH^\cdot), entre otros pero son los más destacados, inician una serie de reacciones catalíticas en cadena que dan como producto principal radicales peroxilo (LOO^\cdot , el punto es una de las representaciones de los radicales, y a diferencia de la carga negativa de los electrones, significa que ese electrón está desapareado)¹⁷⁵. Este radical peroxilo es muy reactivo y reacciona fácilmente con otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes formando hidroperóxidos o lipoperóxidos (LOOH), que a su vez, y en presencia de ciertos metales, se descompondrán en aldeídos reactivos. Dos de estos últimos, el **trans-4-hidroxy-2-nonenal (4-HNE)** y el **malondialdeído (MDA)** se utilizan como marcadores del estrés oxidativo en el laboratorio¹⁷⁶.

4.7.3.3. Biomarcadores de la generación de ROS

4.7.3.3.1. Mieloperoxidasa

Las enzimas que catalizan reacciones en las que se forman ROS se encuentran habitualmente presentes en el interior de la célula, aunque algunas pueden también encontrarse en la circulación sanguínea como es el caso de la **mieloperoxidasa (MPO)** que es una enzima derivada de los leucocitos. Estas peroxidasas catalizan la reacción entre el H_2O_2 e iones cloruro para producir como oxidante principal el ácido hipocloroso (HOCl), y no solo son importantes para las actividades antimicrobianas del sistema inmune, sino también para las enfermedades inflamatorias como la arteriosclerosis, el Parkinson o el Alzheimer, entre otras, a través de múltiples mecanismos¹⁷⁷. Los productos de la oxigenación generados en las reacciones de la MPO pueden ser específicos de la misma o comunes con otras vías de estrés oxidativo. Los específicos son los biomarcadores usados para determinar la actividad de la MPO, aunque debido a su baja concentración habitual en las muestras biológicas, y que su método de cuantificación es laborioso y costoso, se ha limitado mucho su uso para valorar el estrés oxidativo¹⁷⁸.

4.7.3.3.2. Xantina Oxidasa

La xantina Oxidasa (XO) es una enzima que cataliza la reacción que forma ácido úrico utilizando la xantina como sustrato. El ácido úrico es un antioxidante (aunque

también puede tener efectos proinflamatorios), pero la XO es también una fuente bien conocida del anión superóxido. Relacionada sobretodo con la lesión por isquemia-reperusión, además de la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, su actividad también puede ser un indicador de estrés oxidativo¹⁷⁹.

4.7.3.3.3. F₂-isoprostanos

Los isoprostanos se forman a partir de la peroxidación de fosfolípidos de membrana como el ácido araquidónico (ácido graso poliinsaturado, omega 6), y posteriormente son liberados in situ a la circulación sanguínea. Se les considera unos buenos marcadores del estrés oxidativo, por su estabilidad clínica y por no estar afectados por el consumo de lípidos en la dieta. Su detección en plasma es fácil, pero el proceso es costoso y necesita de un espectrómetro de masas para que sea una cuantificación fiable, por lo que no ha sido ampliamente extendido y adquirido por los grupos investigadores¹⁸⁰.

4.7.3.4. Biomarcadores del estrés nitroso

4.7.3.4.1. Nitrotirosina

Una manera de abordar el efecto del estrés nitrosativo es a través de la nitrosilación de las proteínas, que como se ha comentado anteriormente ocurre cuando a estas últimas se les añade un grupo nitroxilo mediante la acción de oxidantes derivados del NO, los llamados radicales libres del nitrógeno. La nitrotirosina se forma cuando esta reacción explicada se produce sobre el aminoácido tirosina, por lo que puede ser un marcador estable del daño proteico causado por estos radicales del nitrógeno¹⁸¹. El peroxinitrito es el principal oxidante que participa en este proceso, y podríamos denominar a la nitrotirosina como la “huella dactilar” del daño que produce.

En esta última década varios estudios han investigado el comportamiento de la nitrotirosina en plasma, y han observado un aumento de su concentración plasmática en diversas enfermedades inflamatorias (aterosclerosis, shock séptico, asma, enfermedad celíaca, etc.), así como una reducción de sus niveles con fármacos antiinflamatorios o con la administración de estatinas^{182,183}.

4.7.4. Biomarcadores de la capacidad antioxidante

4.7.4.1. Capacidad total antioxidante (TAC)

La sangre contiene una gran cantidad de moléculas antioxidantes (superóxido dismutasa, tempol, ácido lipoico, catalasa, ácido úrico, entre otros) que inhiben o previenen el daño producido por las reacciones de los radicales libres de oxígeno. Las concentraciones plasmáticas de estos antioxidantes pueden ser determinadas una a una, de manera separada en el laboratorio, pero requeriría mucho tiempo, es laborioso, y además supondría un coste elevado. Como en principio los efectos de los diferentes componentes antioxidantes del plasma son sumatorios, se han desarrollado métodos para medir su efecto global en diversas muestras biológicas: plasma, orina, suero, etc. Es en lo que consiste la determinación de la capacidad total antioxidante (TAC), que refleja el *estado antioxidante* real del plasma¹⁸⁴. Erel et al. elaboraron y publicaron un método que mide la TAC contra reacciones de potentes radicales como el ion hidroxilo, que produce daño oxidativo sobre diferentes biomoléculas del organismo como lípidos, proteínas y ADN¹⁸⁵.

4.7.4.2. Factores de transcripción de genes antioxidantes

El factor de transcripción NRF2 conduce la transcripción de numerosos genes antioxidantes, por lo que su actividad en respuesta al estrés oxidativo y su presencia se usan como marcador de la generación de ROS que excede a la capacidad antioxidante endógena¹⁸⁶.

4.7.5. Otras técnicas de detección del estrés oxidativo

Detección histológica de depósitos de calcio: tinción de Von Kossa

Detección de radicales libres de oxígeno (ROS): Emisión de fluorescencia emitida por el dihidroetidio (DHE) y la dihidroclorofluoresceína.

Detección de la expresión genética: PCR en tiempo real con transcriptasa inversa

Actividad enzimática: NADPH oxidasa y SOD

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1. Justificación

La falta de natalidad y aumento de la población de edad avanzada especialmente en el país desarrollado sugieren que la incidencia de la estenosis valvular aórtica crecerá de manera progresiva, y con ello, tanto el número de remplazos valvulares quirúrgicos como los TAVI.

La implantación de prótesis biológicas está experimentando un crecimiento continuo, no solo por el aumento de su prevalencia sino también porque su implantación por TAVI se ha extendido a una población de más alto riesgo, que hasta hace poco se dejaba sin tratar, y porque las guías también han ido reduciendo de manera progresiva la edad de corte inicial para indicar su uso. Debido a estas razones, es de esperar un aumento en la incidencia de bioprótesis degeneradas en todo el mundo.

Por otro lado, en la actualidad la degeneración estructural de prótesis implantadas quirúrgicamente se pueden tratar sin la necesidad de cirugía, colocando y abriendo una bioprótesis percutánea dentro de la quirúrgica degenerada, procedimiento conocido como “valve-in-valve”, que aunque quizás no sea un procedimiento tan óptimo como el remplazo quirúrgico de la prótesis desde un punto de vista hemodinámico, ya que estrecha el orificio valvular aórtico efectivo, sí reduce el riesgo de morbimortalidad que supone una reintervención quirúrgica⁷⁰. Esta opción de tratar la DEV de una manera percutánea y menos invasiva, junto con los avances en el tratamiento anticalcificante que sugieren tejidos o xenoinjertos que van a tardar décadas en degenerarse, hacen que vayamos reduciendo paulatinamente la edad del primoimplante de una bioprótesis. De hecho, en algunos registros nacionales la tasa del uso de bioprótesis para la sustitución valvular aórtica aislada puede llegar al 87%¹⁸⁷. Este escenario se podría comportar como un arma de doble filo, ya que podría aumentar en las próximas décadas la incidencia de DEV en nuestros pacientes.

Sin embargo, a pesar de los escenarios arriba descritos, existen varios factores posiblemente relacionados con la degeneración valvular protésica, como su diseño para soportar el estrés de la presión arterial durante muchos años, el tipo de agente para descellularizar y fijar el tejido animal previo al montaje de la prótesis, el tipo de tratamiento anticalcificante usado y aplicado al tejido animal, el tipo de tejido animal utilizado, y un número nada desdeñable de factores relacionados con el paciente como su edad y sus factores de riesgo cardiovascular, entre otros. Todo esto hace que el conocimiento de todo el proceso degenerativo que lleva a la desestructuración y

disfunción de una bioprótesis en un periodo comprendido entre 10 y 20 años aproximadamente, sea muy difícil de determinar con exactitud, y su causa se clasifica como “multifactorial” involucrando muchos de todos estos aspectos mencionados.

El trabajo realizado durante mi tesis, y presentado en este documento, tratará de identificar algunos de estos factores hipotéticamente asociados al desgaste del xenoinjerto de las bioprótesis en posición aórtica.

5.2. Hipótesis

La hipótesis de mi tesis es que la degeneración estructural de las bioprótesis valvulares aórticas se debe a un proceso de causa multifactorial, en el que juegan un papel relevante: la ausencia de un tratamiento anticalcificante aplicado al xenoinjerto en el momento de su confección, el exceso de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, y el elevado gradiente transvalvular residual que pueda quedar tras la implantación protésica.

6. OBJETIVOS

1. Comparar la **incidencia de degeneración estructural valvular** y la **supervivencia a medio plazo** entre dos bioprótesis aórticas de tejido pericárdico bovino, la Mitroflow modelo LX (**sin tratamiento anticalcificante**) y la Carpentier-Edwards Perimount Magna (**con tratamiento anticalcificante**).
2. Comparar la generación del **estrés oxidativo/nitroso** y la **capacidad antioxidante total** en plasma entre pacientes portadores de una bioprótesis valvular aórtica con degeneración estructural frente a un grupo control.
3. Comparar el **perfil hemodinámico** con ecocardiografía de estrés farmacológico entre una bioprótesis valvular aórtica implantada quirúrgicamente **sin sutura** (Perceval) y otra que **sí la requiere** (Magna-Ease).

7. ESTRUCTURA DE LA TESIS

7.1. Escenario del programa. El proyecto translink

Este programa de doctorado se tiene que enmarcar a inicios del año 2014, en un momento de estrecha colaboración entre lo que era el *Grupo de Terapia Reparadora del Corazón* del Institut de Recerca del Hospital Vall d'Hebrón, liderado por el Dr. Manuel Galiñanes y del cual el doctorando también formó parte, y el estudio Translink, apoyado por el 7º Programa Marco de la Unión Europea (nº: 603049). Este último proyecto europeo tenía como objetivo principal establecer el papel de la respuesta inmune del portador contra el tejido de la bioprótesis como una causa mayor de disfunción protésica.

El Hospital Universitari Vall d'Hebron era junto al Hospital Universitari de Bellvitge una de las dos sedes españolas que proporcionó pacientes para dicho proyecto. La finalidad, entre otras, era encontrar pacientes portadores de bioprótesis valvulares con criterios de degeneración estructural avanzada. De manera adicional, el Hospital Universitari Vall d'Hebron investigaría el papel del estrés oxidativo y nitroso en los pacientes diagnosticados de DEV. Utilizando este grupo seleccionado de pacientes se plantearon dos de las 3 objetivos del programa del doctorando: uno, el papel que juegan el estrés oxidativo y nitroso en la DEV y, otro, la importancia del tratamiento anticalcificante en la DEV, al poder contar con una población en la que se habían implantado bioprótesis con y sin este tipo de tratamiento.

El tercer y último objetivo se planteó frente a la escasa pero creciente evidencia que les excesivos gradientes de presión generados por el ventrículo izquierdo a través de la bioprótesis aórtica podría acelerar el proceso de DEV, pero en este caso la cohorte de pacientes operados fue diferente a la seleccionada dentro del proyecto Translink

7.2. Estructuración

Con la hipótesis establecida se llevó a cabo un estudio para cada uno de los 3 objetivos fijados, cuyos análisis serán expuestos en el orden correspondiente y denominados:

Estudio I. Comparación a medio plazo entre dos bioprótesis de pericardio bovino con y sin tratamiento anticalcificante.

Estudio II. Cuantificación de biomarcadores de estrés oxidativo/nitroso en portadores de bioprótesis aórticas con degeneración estructural severa frente a un grupo control no portador.

Estudio III. Comparación del perfil hemodinámico entre dos bioprótesis valvulares aórticas implantadas con y sin sutura quirúrgica.

Cada uno de los 3 estudios tendrá en su parte final los apartados: *Discusión*, *Limitaciones* y *Conclusiones*. Al final de la tesis se expondrá una *Discusión conjunta* y las *Conclusiones finales*.

8. ESTUDIO I

Análisis:

Comparación a medio plazo entre dos bioprótesis de pericardio bovino con y sin tratamiento anticalcificante

8.1. Título: Comparación a medio plazo entre dos bioprótesis de pericardio bovino con y sin tratamiento anticalcificante

8.2. Contextualización

Tratamiento anticalcificante y su ausencia en la bioprótesis Mitroflow™

Dejando a un lado la degeneración estructural, todos los pacientes portadores de una prótesis valvular aórtica están sujetos a una morbilidad permanente relacionada con la misma, aunque de bajo riesgo e independiente de si es un modelo mecánico o bien de tipo biológico¹⁸⁸.

En la última década ha habido un aumento del uso de bioprótesis respecto a las mecánicas debido al bajo perfil trombogénico de las primeras, hecho que permite evitar a los pacientes el tratamiento permanente con anticoagulantes orales tipo acenocumarol o warfarina¹⁸⁹. Sin embargo, las bioprótesis aórticas están compuestas de tejido animal tratado, que al ser implantadas en el organismo humano experimentan una serie de procesos degenerativos caracterizados típicamente por la calcificación de sus velos, produciendo la ya bien explicada degeneración estructural de la válvula y por tanto, reduciendo su durabilidad¹⁹⁰.

El papel de los tratamientos anticalcificantes para mejorar la durabilidad de las bioprótesis valvulares cardíacas ha sido ampliamente investigado a nivel experimental, y su importancia en la reducción y retraso de la calcificación del heteroinjerto también ha sido reportado¹⁹¹. No obstante, el grado de impacto clínico de estos tratamientos necesita aún de una evaluación más extensa. Recientemente, Flameng et al. investigando los resultados clínicos en pacientes a los que se les implantó una serie de bioprótesis aórticas, encontraron que el tratamiento anticalcificante redujo la DEV, pero el grado de este efecto está aún por aclarar¹¹⁵.

La prótesis valvular aórtica Mitroflow LX, que ha sido ampliamente implantada en todo el mundo, no presenta tratamiento anticalcificante y podría servir para investigar el impacto de dicha ausencia, no solo a nivel tisular de la propia válvula, sino también sus consecuencias clínicas en el paciente portador. En este mismo contexto, hay pocos datos en la literatura que comparen los resultados clínicos en los pacientes y el grado de degeneración valvular entre la mencionada Mitroflow LX y otra bioprótesis también hecha de tejido pericárdico bovino pero que además esté tratada con algún tipo de tratamiento anticalcificante^{60,192,193}.

8.3. Objetivo del análisis

Comparar la incidencia de degeneración estructural valvular y sus implicaciones clínicas a medio plazo entre dos bioprótesis aórticas de tejido pericárdico bovino usadas ampliamente en todo el mundo, la Mitroflow modelo LX (sin tratamiento anticalcificante) y la Carpentier-Edwards Perimount Magna (con tratamiento anticalcificante), implantadas en una única institución

8.4. Material y métodos

8.4.1. Pacientes y cirugía

Se identificaron a todos los pacientes (18 años o mayores) que fueron sometidos a recambio valvular aórtico con una bioprótesis pericárdica Mitroflow (Sorin Group Inc) o una Carpentier-Edwards Perimount Magna (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif) en el servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitari Vall d'Hebron entre el 1 de enero del 2005 y el 30 de noviembre del 2012. Los pacientes que fueron intervenidos de dos válvulas cardíacas, ya sea reparación o recambio valvular, o de cualquier otro procedimiento de cirugía cardíaca mayor fueron excluidos del estudio, pero aquellos que recibieron cirugía de revascularización miocárdica asociada fueron incluidos.

Todas las operaciones fueron realizadas mediante esternotomía media, bajo circulación extracorpórea y con hipotermia ligera. El corazón fue protegido con cardioplejía hemática fría. La antiagregación fue iniciada en las primeras 48 horas tras la cirugía, siempre que fuera posible, con 100 mg de ácido acetilsalicílico, y mantenida de manera indefinida. El tratamiento anticoagulante vía oral con acenocumarol (ratio internacional normalizada de 2 a 2.5) fue añadido solo si el paciente se encontraba en fibrilación o aleteo auricular (flutter), o cualquier otra indicación específica.

8.4.2. Recogida de datos y seguimiento

La recogida de datos se realizó entre los meses de agosto y noviembre del 2014. Para ello se planeó un cuestionario para el seguimiento activo de las dos cohortes, que se llevó a cabo mediante llamadas telefónicas a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio (Anexo IV). Dichos datos se completaron con la información recogida de médicos de familia y cardiólogos, que se encontraba registrada en las diferentes fuentes informáticas de las que actualmente dispone nuestra red sanitaria pública.

El tiempo de seguimiento medio de toda la cohorte fue de 4.05 ± 2.47 años (3.9 ± 2.63 para la Mitroflow y 4.1 ± 2.29 años para la P-Magna; $p = 0.34$), con una mediana

de 4 años (rango 0-9), y un tiempo de seguimiento total de 2531 pacientes-año; 12 pacientes en el grupo Mitroflow y 24 pacientes en el grupo P-Magna se perdieron en el seguimiento, dando un porcentaje de seguimiento completo de toda la cohorte del 94%.

Para el seguimiento ecocardiográfico, se recogieron los parámetros del último ecocardiograma realizado dentro o fuera de la institución antes de la reintervención valvular, fallecimiento o finalización del seguimiento. Las evaluaciones ecocardiográficas llevadas a cabo dentro de los primeros 6 meses tras la intervención, no fueron tomadas como válidas debido a su proximidad a la intervención.

De toda la cohorte, 246 pacientes (39.3%) habían sido examinados con una ecocardiografía transtorácica (transesofágica si fue requerido) durante el periodo de seguimiento; 124 (50.4%) del grupo Mitroflow y 122 (49.5 %) del grupo P-Magna. En este subgrupo de pacientes, se analizaron aquellos que presentaron parámetros compatibles con degeneración estructural valvular.

En análisis ecocardiográfico de las bioprótesis aórticas incluyó los gradientes transvalvulares medios y máximos, el grado de regurgitación (ya fuera intra o periprotésica), y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El grado de deterioro de los velos valvulares protésicos también fue recogido.

La morbilidad y mortalidad observadas fueron reportadas siguiendo las guías recomendadas por la Sociedad Europea de Cirugía Cardiorácica (European Association for Cardio-Thoracic Surgery), la Sociedad de Cirujanos Torácicos norteamericana (The Society of Thoracic Surgeons), y la también norteamericana Asociación Americana de Cirugía Cardiorácica (American Association for Thoracic Surgery)¹⁹⁴.

8.4.3. Definición de degeneración estructural valvular

La degeneración estructural de la válvula (DEV) fue definida como el hallazgo ecocardiográfico de deterioro de los velos de la válvula protésica, junto con un gradiente medio transprotésico > 40 mmHg o una regurgitación intraprotésica $\geq 3/4$, independientemente de si el paciente tuviera o no sintomatología^{66,195}. Los pacientes que habían padecido una endocarditis protésica previa no se consideraron para el análisis, porque la degeneración valvular estructural en estos pacientes puede ser causada por la propia infección e inflamación del tejido.

El EOAi proyectado para cada uno de los pacientes fue calculado usando las EOA medias de referencia proporcionadas por los fabricantes¹⁹⁶⁻¹⁹⁹ y la superficie corporal de los pacientes²⁰⁰. La desproporción prótesis-paciente (PPM) fue definida como un $EOAi \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^{2.201}$.

8.4.4. Métodos estadísticos

8.4.4.1. Cálculo del tamaño muestral

Hasta la actualidad ha existido mucha controversia respecto al comportamiento y durabilidad real de la bioprótesis Mitroflow y se han publicado datos muy dispares en cuanto a la incidencia de DEV en los pacientes portadores de esta prótesis, que pueden ir desde un 5,5% a los 10 años hasta un elevado 37% a los 15 años en franjas de edades muy similares^{195,202–205}. Las distintas muestras poblacionales entre los estudios realizados, habitualmente retrospectivos y, a su vez, realizados en centros de diferentes países y con distintas experiencias, hace muy difícil poder estimar con precisión el tamaño muestral.

Durante el diseño del estudio surgió la oportunidad de reunir una cohorte retrospectiva de gran tamaño, superior a 600 pacientes, disponible en los registros informáticos del centro, y este número sería suficiente para poder estimar la incidencia de DEV con una precisión de al menos el 4%. El estudio tenía un carácter exploratorio y los resultados ayudarían a la estimación precisa del tamaño de la muestra para la planificación de un futuro ensayo clínico.

8.4.4.2. Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como medias y desviación estándar cuando su distribución fue aproximadamente normal, y como mediana, primer cuartil (Q1) y tercer cuartil (Q3) si no lo hacían. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes.

Con la finalidad de mejorar la validez de las comparaciones entre las bioprótesis se realizaron dos procedimientos:

En primer lugar, como había valores perdidos para algunas variables de la base de datos, sobretodo de la variable hipertensión (23%), se usó el método de *imputación múltiple con ecuaciones encadenadas* para crear 20 conjuntos de datos diferentes. Las variables incompletas fueron imputadas con el método *especificación totalmente condicional*, que se usa cuando se cree que las pérdidas han sido totalmente arbitrarias (como es el caso), dicho método se caracteriza por su flexibilidad para especificar el método y el conjunto de predictores a usar para cada una de las variables incompletas²⁰⁶.

En segundo lugar, se aplicó un método de puntuación de propensiones para reducir el sesgo causado por las diferencias entre los dos grupos. Las variables que se incluyeron en dicho método de propensión fueron la edad en el momento de la cirugía,

sexo, tabaquismo, hipertensión, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), cirugía coronaria asociada, EuroSCORE I aditivo, el tamaño de la prótesis valvular, PPM, y el año de intervención. Como el número de pacientes incluido era relativamente pequeño, el estudio de puntuación escogido fue el de la *probabilidad inversa de recibir el tratamiento (IPTW)*, una u otra válvula en nuestro caso, en lugar del *apareamiento* para evitar descartar casos y perder tamaño muestral. Además, esta aproximación se ha mostrado particularmente útil cuando el objetivo primario es una variable que indica *tiempo hasta el evento*²⁰⁷. Con este método se crea un conjunto de datos donde cada sujeto está ponderado por la IPTW, para ser luego analizado por métodos convencionales. En este estudio, las ponderaciones en el grupo Mitroflow fueron definidas como 1/probabilidad de pertenecer al grupo Mitroflow, y como 1/probabilidad de pertenecer al grupo P-Magna en el grupo P-Magna. Dichas ponderaciones fueron estabilizadas para evitar valores extremos y para incrementar la precisión de las estimaciones²⁰⁸.

Las puntuaciones de propensión y las ponderaciones de la IPTW fueron generadas para cada conjunto de datos imputados. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de chi cuadrado para las variables categóricas y los de la T de Student o Wilcoxon para variables continuas para cada conjunto de datos imputados, y los estadísticos fueron combinados para obtener los resultados finales.

Con la finalidad de tener en cuenta los riesgos competitivos en la estimación del estudio de supervivencia se utilizaron los modelos de *riesgos de subdistribución proporcional* de Fine-Gray, que son útiles para el pronóstico médico ya que modulan el riesgo absoluto de un evento²⁰⁷.

Los análisis de imputación múltiple fueron llevados a cabo con el programa R 3.0.2 usando el paquete *mice*²⁰⁹. Para el resto de los análisis se utilizó el programa SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., Cay, NC, USA). Para los riesgos de subdistribución proporcional se utilizó el paquete estadístico SAS macro PSHREG²¹⁰. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

8.5. Resultados

8.5.1. Población a estudio

Un total de 664 pacientes fueron sometidos a recambio valvular aórtico con una válvula Mitroflow LX (Modelo LX, tamaños 19 a 27) o una P-Magna (P-Magna, tamaños 19 a 25), de éstos, se excluyeron 39 pacientes que fueron intervenidos de dos válvulas

cardíacas. De esta manera, quedó una cohorte final de 625 pacientes, 329 pacientes recibieron una prótesis Mitroflow LX y 296 una P-Magna.

Los dos grupos presentaron riesgos similares para los factores de riesgo diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% (tabla 8). Es importante clarificar que el grupo Mitroflow presentaba pacientes de mayor edad, más porcentaje de mujeres, más hipertensos, y más fumadores. El porcentaje de cirugía coronaria asociada fue similar en ambos grupos, sin embargo la indicación del recambio valvular aórtico por endocarditis sobre válvula nativa fue ligeramente más frecuente en el grupo P-Magna. Los datos operatorios fueron también similares en ambos grupos (cirugía coronaria asociada, tiempo de isquemia, y tiempo de circulación extracorpórea).

Los pacientes que recibieron una bioprótesis Mitroflow tenían más probabilidades de llegar a la intervención quirúrgica en una peor situación funcional de la NYHA que aquellos que recibieron una P-Magna (5.8 % vs. 23.6 % para la CF NYHA I; y 8.8 % vs. 3.4 % para la CF NYHA IV, respectivamente; $p < 0.001$), y tuvieron puntuaciones mayores en la escalas de riesgo EuroSCORE I (ESCI) aditivo y logístico (7.7 vs. 6.7, $p < 0.001$, para el ESCI aditivo; y 7.95 vs. 5.85, $p = 0.001$, para el ESCI logístico, respectivamente). Además, el grupo Mitroflow también recibió bioprótesis aórticas de más pequeño diámetro, sobretodo de 19 mm (20.7 % vs. 11.8 %; $p < 0.001$), y consecuentemente presentaron más PPM (33.7 % vs. 15.2 %, $p < 0.001$), ambas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Después de aplicar el método de puntuación de propensiones con el análisis IPTW, las características de los pacientes y los datos operatorios se balancearon de manera equilibrada entre ambos grupos (tabla 8).

8.5.2. Resultados de la supervivencia no ajustada

8.5.2.1. Mortalidad temprana y Mortalidad tardía

Quince pacientes en el grupo P-Magna y 23 en el grupo Mitroflow murieron dentro de los primeros 30 días tras la operación, dando una mortalidad temprana del 5.9% (O/E ratio = 0.88 para el EuroSCORE logístico). Las causas de muerte se pudieron extraer de la información archivada en 16 de los 38 pacientes fallecidos: *shock* cardiogénico (6), complicaciones infecciosas (3), fallo multiorgánico (5), muerte súbita antes del alta (1) y hemorragia (1).

Tabla 8. Características de los pacientes antes y después de aplicar la puntuación de propensión con datos imputados^a.

Variables	BASAL			DESPUÉS DEL IPTW		
	P-Magna (N= 296)	Mitroflow (N= 329)	valor p	P-Magna (N= 298)	Mitroflow (N= 327)	valor p
Edad, años	73.4 ± 8.9	75.4 ± 6.2	0.001	74.6 ± 7.6	74.8 ± 6.9	0.693
Mujer, n (%)	99 (33.4)	166 (50.5)	< 0.001	129 (43.3)	139 (42.5)	0.936
Hipertensión, n (%)	195 (65.9)	246 (74.8)	0.026	208 (69.8)	237 (72.5)	0.538
Factores de riesgo						
DM, n (%)	86 (29.1)	91 (27.7)	0.667	82 (27.5)	87 (26.6)	0.880
Tabaquismo, n (%)	119 (40.2)	89 (27.1)	< 0.001	101 (33.9)	113 (34.6)	0.959
HCL, n (%)	145 (49)	170 (51.7)	0.513	150 (50.3)	161 (49.2)	0.916
HTG, n (%)	51 (17.2)	47 (14.3)	0.355	52 (17.4)	48 (14.7)	0.489
Obesidad, n (%) ^b	61 (20.6)	79 (24)	0.334	79 (26.5)	90 (27.5)	0.934
Insuf. renal, n (%) ^c	72 (24.3)	94 (28.6)	0.297	65 (21.8)	68 (20.8)	0.905
EPOC, n (%)	29 (9.8)	40 (12.2)	0.417	39 (13.1)	38 (11.6)	0.731
FEVI < 50 %, n (%)	48 (18.3)	52 (18.6)	0.923	65 (21.8)	68 (20.8)	0.905
Clase Funcional NYHA						
NYHA I, n (%)	70 (23.6)	19 (5.8)	< 0.001	42 (14.1)	46 (14.1)	1
NYHA II, n (%)	113 (38.2)	141 (42.9)		119 (39.9)	132 (40.4)	
NYHA III, n (%)	104 (35.1)	141 (42.9)		117 (39.9)	128 (39.1)	
NYHA IV, n (%)	10 (3.4)	29 (8.8)		20 (6.7)	21 (6.4)	
EC asociada, n (%)	115 (38.9)	148 (45)	0.141	117 (39.3)	142 (43.4)	0.430
Endocarditis ^e n (%)	26 (8.8)	14 (4.3)	0.049	20 (6.7)	14 (4.3)	0.383
Datos Operatorios						
CABG asociado, n (%)	74 (25)	93 (28.2)	0.418	77 (25.8)	87 (26.6)	0.873
EuroSCORE aditivo	6.77 ± 2.44	7.7 ± 2.55	< 0.001	7.24 ± 2.65	7.25 ± 2.46	0.967
EuroSCORE logístico ^d	5.85 (4.0-8.6)	7.95 (5.1-13.2)	< 0.001	6.57 (4.7-10.5)	7.27 (4.8-11.2)	0.253
T. CEC, minutos ^d	88.4 (75-111)	86.8 (72-110)	0.245	88.05 (75-109)	87.72 (72-110)	0.428
T. isquemia, minutos ^d	65.25 (54-80)	64.4 (53-79)	0.479	64.94 (54-79)	65.03 (54-79)	0.760
Tamaño de la bioprótesis						
19 mm, n (%)	35 (11.8)	68 (20.7)	< 0.001	59 (19.8)	58 (17.7)	0.858
21 mm, n (%)	126 (42.6)	139 (42.2)		116 (38.9)	131 (40.1)	
23 mm, n (%)	97 (32.8)	106 (31.2)		98 (32.9)	104 (31.8)	
25 mm-27 mm, n	38 (19.3)	16 (4.9)		25 (8.4)	34 (10.4)	
PPM, n (%)	45 (15.2)	111 (33.7)	< 0.001	75 (25.1)	82 (25.1)	1

^a Los valores mas-menos son medias ± DS (desviaciones estándar). DM indica diabetes mellitus, HCL hipercolesterolemia, HTG hipertrigliceridemia, EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, NYHA New York Heart Association, FEVI fracción de eyección del ventrículo izquierdo, EC enfermedad coronaria, CABG coronary artery bypass grafting (cirugía de bypass coronario), T. CEC tiempo de circulación extracorpórea, T. isquemia tiempo de isquemia y PPM patient-prosthesis mismatch (desproporción prótesis-paciente). ^b Obesidad fue definida como un índice de masa corporal > 30, ^c Insuficiencia renal fue definida como un nivel de creatinina > 1.2 mg/dl, ^d Datos expresados como mediana (Q1-Q3).

Hubo 53 muertes tardías en el grupo P-Magna y 95 en el grupo Mitroflow. En el grupo P-Magna y en el grupo Mitroflow, respectivamente, la causa de la muerte tardía fue "muerte cardíaca" en 27 (50.9%) y 62 (65,2%) [1.99% por paciente/año (p/a) vs. 4.23% por p/a, respectivamente; $p = 0.001$], relacionada con la válvula en 23 (43.3%) y 47 (49.4%) [1.69% por p/a vs. 3.31% por p/a; $p = 0.014$], y "no cardíaca" en 26 (49%, 1.9% por p/a) y 33 (34.7%, 2.2% por p/a) pacientes. La tabla 9 muestra las principales causas de muerte para cada grupo. La causa más frecuente de muerte "no cardíaca" fue el cáncer con 25 casos (42.3%).

Tabla 9. Principales causas de muerte para ambos grupos

	P-Magna (N=296)	Mitroflow LX (N=329)
Muerte "cardíaca"		
Embolismo	4	4
Hemorragia	3	2
Endocarditis	5	10
DEV	0	4
Muerte súbita, inexplicada	11	27
Muerte relacionada con la válvula		
Insuficiencia cardíaca	2	12
Bloqueo AV completo	1	1
Síndrome coronario agudo	1	2
Muerte "no cardíaca"		
Cáncer	8	17
Sepsis	4	6
Neumonía	2	3
Enfermedad renal crónica	0	4
Otras	12	3
Número total de muertes	53	95

DEV indica degeneración estructural valvular, AV

8.5.2.2. Supervivencia global

La supervivencia global de toda la cohorte fue del 70.2%, mientras que en el grupo P-Magna fue del 23% (68 pacientes) y en el grupo Mitroflow del 35.9% (118 pacientes) en el momento del seguimiento [5.02% por p/a vs. 8.06% por p/a, respectivamente; $p = 0.002$].

La supervivencia actuarial no ajustada, incluyendo la mortalidad temprana, fue del 80.4% (P-Magna) y del 71.1% (Mitroflow) después de 5 años, y del 68.8% (P-Magna) y 50.2% (Mitroflow) después de 8 años ($p = 0.003$).

8.5.2.3. Complicaciones relacionadas con la válvula

Ambos grupos presentaron porcentajes similares de morbilidad relacionada con la válvula respecto al porcentaje de reoperación, endocarditis postoperatoria, tromboembolismo, y episodios hemorrágicos (tabla 10).

Las causas de reoperación de los 18 pacientes fueron las siguientes: 7 endocarditis postoperatorias, 9 degeneraciones estructurales de la válvula, un sangrado mediastínico 2 meses después de la cirugía, y 1 caso de degeneración valvular no estructural (NoDEV, fuga periprotésica).

De los 246 pacientes a los que se les realizó seguimiento ecocardiográfico, ya fuera transtorácica o transesofágica, hubo 29 que presentaron degeneración NoDEV (todos ellos fuga periprotésica), 16 (13.1%, 3.83% por p/a) en el grupo P-Magna y 13 (10.4%, 2.5% por p/a) en el grupo Mitroflow ($p = 0.27$); 6 de las cuales fueron regurgitaciones $\geq 3/4$ (2,4%, 0.6% por p/a).

Tabla 10. Morbilidad relacionada con la válvula durante el periodo de seguimiento

	P-Magna (N=296)		Mitroflow (N=329)		valor p
	n (%)	% p/a ^a	n (%)	% p/a ^a	
Reoperación, n (%)	5 (1.6)	0.31	13 (3.9)	0.69	0.124
Endocarditis postoperatoria, n (%)	7 (2.3)	0.52	13 (3.9)	0.89	0.255
Episodios tromboembólicos, n (%)	9 (3)	0.67	9 (2.7)	0.62	0.870
Episodios hemorrágicos, n (%)	11 (3.7)	0.81	6 (1.8)	0.41	0.181

^a % p/a indica tasa lineal: número de eventos por cada 100 pacientes/año

8.5.3. Comparaciones ajustadas por ponderación

8.5.3.1. Supervivencia global ajustada

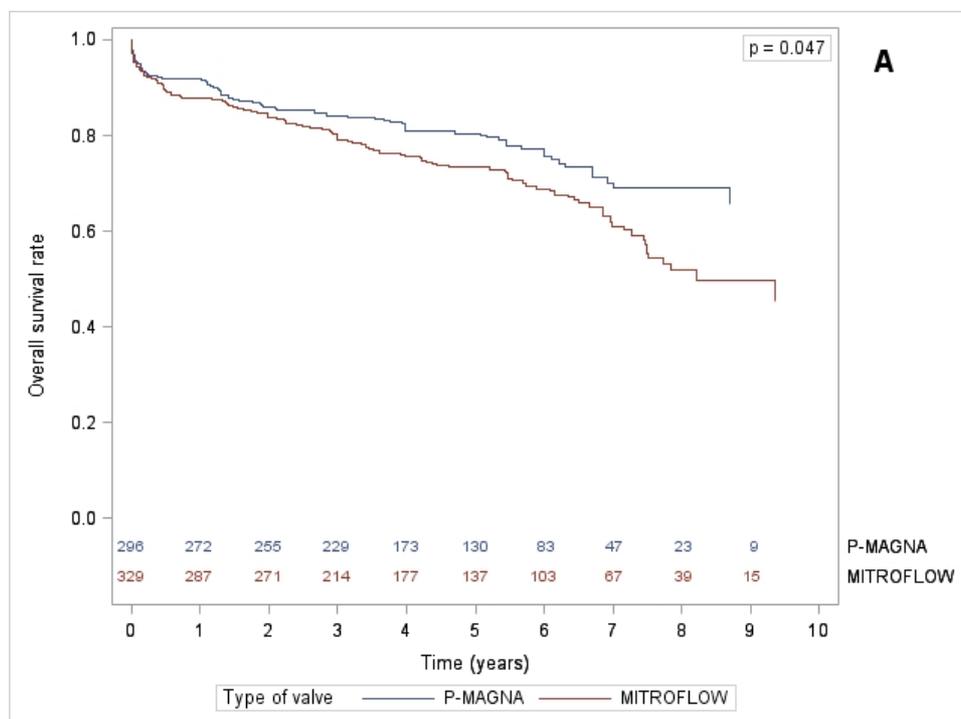
Como se puede comprobar en la Figura 16A, después de ajustar con el método de puntuación de propensión, la supervivencia global acumulada persistía más alta en el grupo P-Magna que en el Mitroflow a los 5 años (80.4% vs. 73.4%, respectivamente) y a los 8 años (69.1% vs. 51.9%, respectivamente) [HR = 1.44, 95% IC: 1.01 a 2.06; p

= 0.0467]. De manera similar, la Figura 16B muestra que la supervivencia relacionada con la muerte cardíaca era también mayor en el grupo P-Magna a los 5 años (90.9% vs. 85.1%) y a los 8 años (88.1% vs. 72.1%) resultando en un HR de 1.99 [95% IC: 1.19 a 3.32; p = 0.0083].

Respecto la supervivencia relacionada con la válvula representada en la Figura 16C, tendió a ser mayor en el grupo P-Magna tanto a los 5 años (92.3% vs. 87.4%) como a los 8 años (89.5% vs. 79.9%), sin embargo la diferencia no alcanzó la significación estadística [HR = 1.67, 95% CI: 0.95 to 2.95; p = 0.075].

8.5.3.2. Morbilidad ajustada relacionada con la válvula

La tabla 11 demuestra que los pacientes en el grupo Mitroflow fueron reoperados más a menudo que los del grupo P-Magna (4% vs. 1.3%, respectivamente); pero la morbilidad ajustada relacionada con la válvula permaneció similar en los dos grupos a estudio para el resto de las variables. De manera interesante, e incluso después de ajustar por el IPTW, los pacientes en el grupo Mitroflow se encontraban en una clase funcional NYHA peor que en el grupo P-Magna (35.2 % vs. 25.2% para la CF NYHA IV, respectivamente; p < 0.001) en el momento de la evaluación del seguimiento.



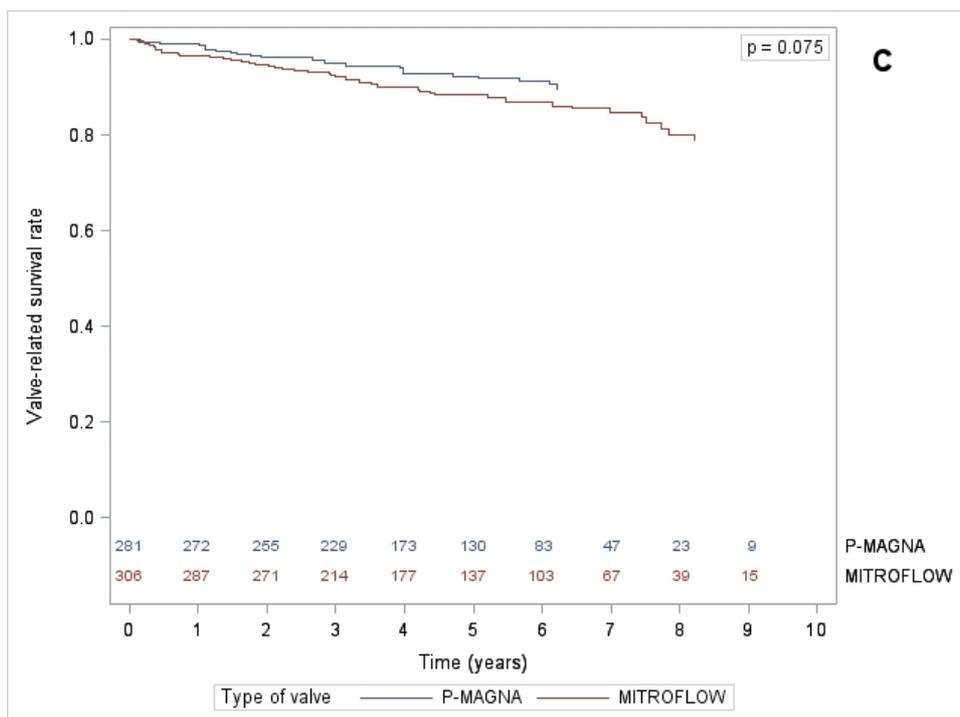
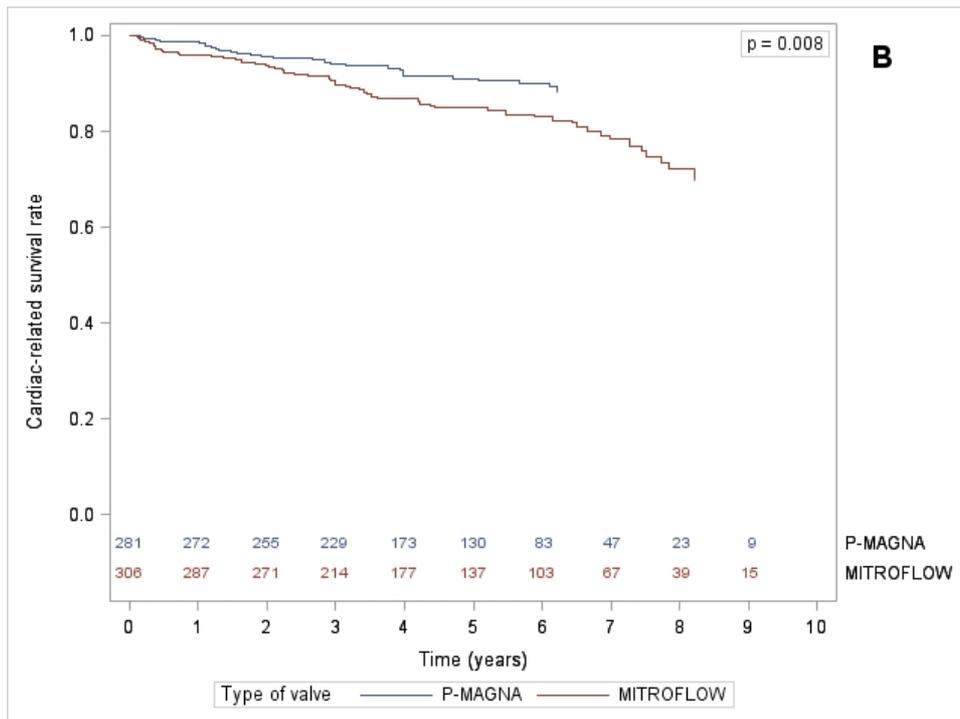


Figura 16. Estimaciones de las curvas Kaplan-Meier de la supervivencia global (A), supervivencia relacionada con los eventos cardíacos (B), y supervivencia relacionada con la válvula (C). El número de pacientes a riesgo para los dos tipos de bioprótesis se muestran en la parte baja del gráfico.

Tabla 11. Morbilidad relacionada con la válvula y clase funcional de los pacientes después de la puntuación por propensión con datos imputados.

	P-Magna (N=298)	Mitroflow (N=327)	valor p
Reoperación, n (%)	4 (1.3)	13 (4)	0.043
Endocarditis postoperatoria, n (%)	6 (2)	12 (3.7)	0.23
Episodios tromboembólicos, n (%)	9 (3)	9 (2.8)	0.716
Episodios hemorrágicos, n (%)	12 (4)	9 (2.8)	0.354
Clase funcional NYHA postoperatoria			
NYHA I, n (%)	109 (36.6)	142 (43.4)	
NYHA II, n (%)	91 (30.5)	46 (14.1)	<0.001
NYHA III, n (%)	23 (7.7)	24 (7.3)	
NYHA IV, n (%)	75 (25.2)	115 (35.2)	

8.5.4. Seguimiento ecocardiográfico y degeneración estructural de la válvula

El tiempo medio transcurrido entre la implantación de la válvula y el último ecocardiograma disponible fue de 3.42 años y 4.12 años para los grupos P-Magna y Mitroflow, respectivamente.

De los 246 pacientes no reintervenidos a los que se les realizó un seguimiento ecocardiográfico, 24 (9.7%) fueron diagnosticados de DEV, 1 paciente (0.8%) del grupo P-Magna y 23 pacientes (18.5%) del grupo Mitroflow (0.24% por p/a vs. 4.5% por p/a; $p < 0.001$). La probabilidad de DEV a los 5 y 8 años fue de 6.5% (95% IC 1.9 a 10.8) y 16.9% (7.6 a 25.2), respectivamente, para el grupo Mitroflow, y 0% para el grupo P-Magna (Figura 17).

En el grupo que desarrolló DEV, 4 pacientes (16.6%) murieron con la degeneración estructural valvular como principal causa de muerte (1 paciente murió después de la reintervención, 1 paciente debido a insuficiencia cardíaca refractaria instaurada poco tiempo tras el diagnóstico, 1 paciente fue rechazado para cualquier procedimiento invasivo ya sea quirúrgico o percutáneo debido a importantes y diversas comorbilidades y el último paciente murió en lista de espera para un implante transcáteter de una prótesis valvular aórtica). De los 20 pacientes restantes que no fallecieron, 8 (40%) presentaron síntomas y fueron reintervenidos con éxito reimplantándoles otra bioprótesis aórtica, y los otros 12 aún no se habían derivado a la sesión medicoquirúrgica para ser discutidos en el llamado "heart team".

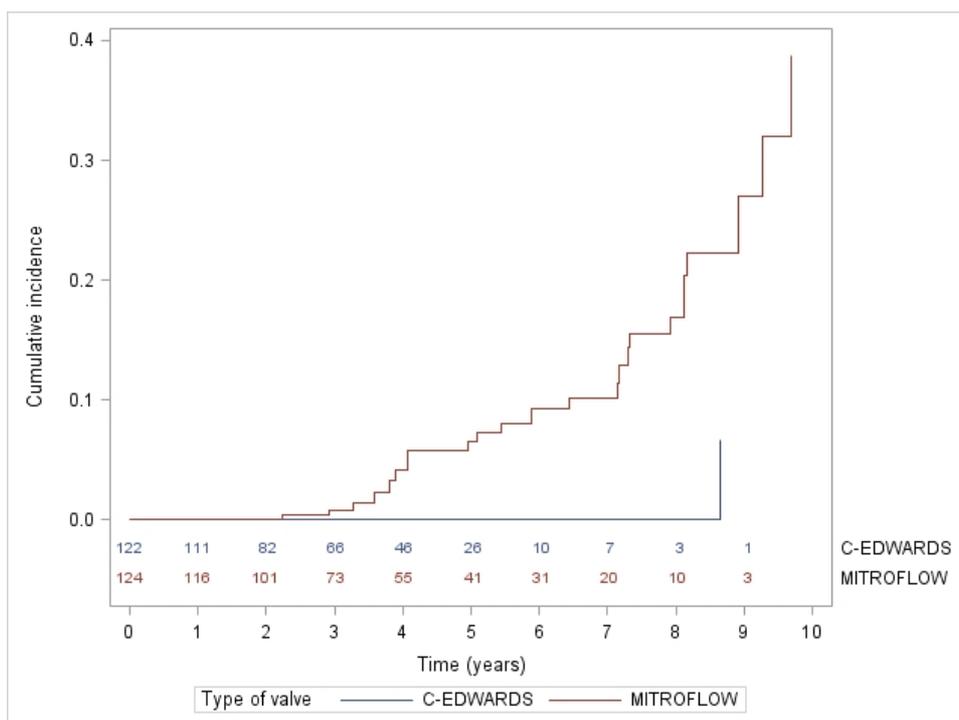


Figura 17. Incidencia acumulada de DEV para los dos grupos de estudio

La tabla 12 muestra las características de los pacientes del grupo Mitroflow con o sin el diagnóstico de DEV. Todas estas variables relacionadas con los pacientes y los diferentes factores de riesgo han sido típicamente relacionadas con la probabilidad de DEV. Los pacientes en el grupo DEV tenían más probabilidades de ser mujeres que el grupo sin DEV (78.3% vs. 51.5%; $p = 0.019$). Sin embargo, no se encontraron más asociaciones estadísticamente significativas entre los restantes factores. El análisis multivariado incluyó las variables PPM y sexo femenino, y mostró este último como el único factor independiente asociado con la probabilidad de desarrollar DEV en el grupo Mitroflow [HR = 1.17, 95 % IC 0.09 a 2.24, $p = 0.03$].

Después de excluir a los pacientes con un segundo remplazo valvular aórtico debido a endocarditis o degeneración valvular protésica no estructural (2 pacientes en el grupo P-Magna y 3 pacientes en el grupo Mitroflow), el análisis ecocardiográfico mostró un perfil hemodinámico mejor con la válvula P-Magna que con la Mitroflow, como se demuestra en los gradientes transvalvulares medios y máximos, así como la velocidad máxima hallados en el ecocardiograma. Además, cuando los datos crudos fueron imputados, el grupo Mitroflow seguía presentando un periodo de seguimiento más largo entre la cirugía y el último ecocardiograma disponible, tamaños más pequeños de las prótesis implantadas, PPM más importantes y peor clase funcional de la NYHA (Tabla 13).

Tabla 12. Características de los pacientes en el grupo Mitroflow con datos imputados.

	DEV (N= 23)	Sin DEV (N= 101)	valor p
Edad, años, media (DS)	73.1 (4.9)	73.5 (7.5)	0.355
Mujer, n (%)	18 (78.3)	52 (51.5)	0.019
Hipertensión, n (%)	15 (65.2)	75 (74.3)	0.370
Factores de riesgo			
Diabetes Mellitus, n (%)	6 (26.1)	24 (23.8)	0.870
Historia de tabaquismo, n (%)	3 (13)	25 (24.8)	0.256
Hipercolesterolemia, n (%)	14 (60.9)	57 (56.4)	0.677
Hipertrigliceridemia, n (%)	3 (13)	13 (12.9)	0.789
Obesidad, n (%) ^a	6 (26.1)	30 (29.7)	0.672
Insuficiencia renal, n (%) ^b	4 (17.4)	18 (17.8)	0.643
PPM, n (%)	11(47.8)	34 (33.7)	0.194
Tamaño de la bioprótesis			
19 mm, n (%)	9 (39.1)	18 (17.8)	0.077
21 mm, n (%)	10 (43.5)	41 (40.6)	
23 mm, n (%)	4 (17.4)	39 (38.6)	
25 mm, n (%)	0	3 (3)	
^a Obesidad fue definida como un índice de masa corporal > 30			
^b Insuficiencia renal fue definida como un nivel de creatinina > 1.2 mg/dl			

8.6 Discusión

Estudios experimentales han demostrado la eficacia de los tratamientos anticalcificantes para controlar la calcificación que ocurre en el tejido de las prótesis valvulares, y a nivel clínico ya se reportó una potencial relación causal entre este tipo de tratamientos y la probabilidad de desarrollar DEV⁶⁰.

La presente investigación sobre los resultados clínicos de dos tipos de bioprótesis de pericardio bovino ampliamente usadas en nuestro medio, ha demostrado que el uso de un tratamiento anticalcificante aplicado al tejido valvular protésico podría tener un papel fundamental en la reducción de la incidencia de DEV y, por lo tanto, en el aumento de su durabilidad. Desde nuestro conocimiento, este trabajo publicado en la revista científica *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, ha sido el primero en

estudiar y evaluar directamente el tratamiento anticalcificante como una causa importante de DEV²¹¹ (Anexo I), por lo que dicha relación merecerá una mayor consideración en el futuro próximo.

Tabla 13. Perfil hemodinámico y clase funcional NYHA en el seguimiento

	P-Magna (N=119)	Mitroflow (N=121)	valor p
Seguimiento, media (DS)	3.45 (2)	4.17 (2.42)	0.037
Tamaño de la bioprótesis			
19 mm, n (%)	14 (11.8)	26 (21.5)	0.003
21 mm, n (%)	45 (37.8)	50 (41.3)	
23 mm, n (%)	42 (35.3)	42 (34.7)	
25 mm, n (%)	17 (14.3)	3 (2.5)	
27 mm, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	
PPM, n (%)	22 (18.5)	44 (36.4)	0.002
FEVI, media (DS)	60.96 (10.95)	59.44 (9.66)	0.064
Gradiente medio, media (DS)	12.53 (5.63)	23.13 (15.09)	<0.001
Gradiente máximo, media (DS)	23.09 (9.7)	39.19 (23.1)	<0.001
Velocidad máxima, media (DS)	2.32 (0.47)	2.88 (0.77)	<0.001
NYHA (postoperatorio)			
NYHA I, n (%)	55 (46.2)	46 (38)	0.012
NYHA II, n (%)	37 (31.1)	24 (19.8)	
NYHA III, n (%)	10 (8.4)	19 (15.7)	
NYHA IV, n (%)	17 (14.3)	32 (26.4)	

Resultados respecto a la supervivencia y morbilidad

Existen pocos estudios en la literatura que comparen los resultados clínicos entre las bioprótesis aórticas Edwards Perimount Magna y Mitroflow LX. Houel et al¹⁹² compararon el modelo antiguo A11 de la Mitroflow con la válvula porcina Carpentier Edwards Standard durante un periodo de seguimiento de 7 años; y encontraron un porcentaje más alto de DEV con la prótesis Mitroflow (5.1 % vs. 2.3% por p/a), aunque la mortalidad relacionada con la válvula fue similar.

Nuestro seguimiento a 5 y 8 años de la supervivencia global y relacionada con la muerte cardíaca, ambas ajustadas, fue significativamente mejor en el grupo P-Magna

que en el Mitroflow. Incluso después de las comparaciones ajustadas y ponderadas, los resultados a 8 años permanecieron mejores para el grupo P-Magna respecto al Mitroflow, con una mayor y significativa supervivencia global (69.1% vs. 51.9%, respectivamente; HR = 1.44), y una mejor y significativa supervivencia relacionada con la muerte cardíaca (88.1% vs. 72.1%, respectivamente; HR = 1.99).

Es importante recalcar que no se registraron episodios adversos en ninguno de los dos grupos por lo que respecta a tromboembolismo, hemorragia, reoperación, y endocarditis postoperatoria que estuvieran por encima del criterio estándar aceptado. Se observó un porcentaje de fuga periprotésica del 0.6% por p/a en ambos grupos, que es similar a los registrados en otros estudios de las prótesis valvulares Mitroflow²¹² y P-Magna²¹³.

DEV y durabilidad

La calcificación representa uno de los principales procesos que pueden condicionar un potencial fallo de las bioprótesis y, en el presente, no hay una manera eficaz para prevenir dicho fenómeno en el contexto clínico. Además, la aplicación en la clínica actual de diferentes tipos de tratamientos anticalcificantes para diversos tipos de bioprótesis hace muy difícil la valoración y eficacia de cada uno de ellos. Flameng et al. en el 2014 compararon diferentes tipos de bioprótesis con y sin tratamiento anticalcificante, y su análisis multivariado mostró que la ausencia del mismo se comportaba como un factor de riesgo independiente para desarrollar DEV, de hecho, la probabilidad a los 10 años de encontrarse libre de reintervención por DEV era un 20% menor para los pacientes portadores de alguno de los modelos de bioprótesis sin tratamiento anticalcificante añadido¹¹⁵.

Este análisis ha investigado el impacto de la ausencia de un tratamiento anticalcificante estudiando para ello los resultados clínicos de dos bioprótesis ampliamente usadas en la práctica actual del mundo desarrollado.

La válvula Mitroflow fue inicialmente recomendada para pacientes mayores de 70 años de edad^{195,214,215}, o incluso algunos autores la recomendaron solo para aquellos mayores de 75 años²⁰³. En este grupo de edad, la válvula Mitroflow mostró una durabilidad a largo plazo favorable²⁰⁵, aunque su rol en pacientes entre 65 y 70 años de edad sigue siendo controvertido.

El primer modelo A11 a inicios de la década de 1980 fue esperanzador debido esencialmente a su perfil hemodinámico favorable en los anillos aórticos pequeños²¹⁶, sin embargo, algunos trabajos resaltaron sus preocupaciones respecto a la durabilidad de estas bioprótesis^{217,218}. Posteriormente, las mismas preocupaciones fueron descritas

para el modelo evolucionado de la misma válvula A12^{203,219 220,221}. Más recientemente, la degeneración estructural temprana (aquella que se presenta en los primeros 5 años tras la implantación) para la misma válvula fue reportada en los modelos A12 y LX, con porcentajes que iban desde el 5% al 8.4%^{222 221}.

De los 246 pacientes a los que se realizó un seguimiento ecocardiográfico en este estudio, 24 presentaron DEV debido a la calcificación de los velos protésicos, y casi todos los pacientes (23) eran portadores de una válvula Mitroflow. Esto representó un 18.5% (23/124) de todas las válvulas mitroflow, con una tasa lineal del 4.5% por p/a versus un 0.24% por p/a obtenido en el grupo de pacientes con la válvula P-Magna.

La calcificación fue el modo predominante de fallo de la válvula Mitroflow. Los porcentajes de DEV no fueron analizados por grupos de edad, sin embargo, 5 (21%) de los 23 pacientes con DEV tenían edades por debajo de los 70 años en el momento del remplazo valvular aórtico, y el 30% recibieron una bioprótesis de pequeño tamaño (19 mm).

En este estudio, la probabilidad acumulada a los 5 años de presentar DEV fue del 6.7% en el grupo Mitroflow. Estos resultados son consistentes con los reportados anteriormente por Joshi et al²¹⁹ que mostraron un porcentaje de DEV del 3.5% en los primeros 6 años (66% de todas las DEV), y Sénage et al²²¹ quienes mostraron un porcentaje del 8.4% en los primeros 5 años; ambos usando los modelos A12 y LX. Es de interés remarcar que, mientras el primer estudio no mostró un impacto en la supervivencia como consecuencia de una DEV acelerada, el último de Sénage et al sí que lo hizo, reportando un incremento del riesgo de muerte del 7.7. En este trabajo no se objetivó un impacto en la supervivencia relacionada con la válvula, aunque la supervivencia a los 8 años tendió a ser más alta en el grupo P-Magna que en el Mitroflow (89.5% vs. 79.9%, respectivamente, HR = 1.67; p = 0.075).

En contraste con los resultados obtenidos en el grupo Mitroflow, en el presente estudio se observó un bajo porcentaje de DEV acelerada del 0.8% en el grupo P-Magna a los 5 años de seguimiento. Bourguignon et al⁶⁶ también reportaron bajos porcentajes de DEV acelerada, con solo 6 casos en los primeros 5 años de seguimiento en una gran cohorte de 2659 pacientes.

El análisis multivariado de los resultados identificó el sexo femenino como el único factor de riesgo asociado de manera estadísticamente significativa a la DEV en el grupo Mitroflow, y no consiguió mostrar dicha relación con el ser portador de una bioprótesis de pequeño tamaño ni con el hecho de presentar PPM. Todos los pacientes reintervenidos debido a DEV estaban sintomáticos en el momento de indicar la intervención, por lo que nunca se realizaron cirugías profilácticas.

Con respecto al perfil hemodinámico de las dos bioprótesis estudiadas en el momento del seguimiento, los resultados deberían ser analizados con cautela debido a que no se realizó un seguimiento ecocardiográfico sistemático en la institución donde se intervinieron los pacientes. Por lo tanto, no podemos determinar la tasa de progresión de la DEV.

8.7. Limitaciones generales

Este trabajo se ha basado en un análisis retrospectivo de pacientes operados en una misma institución y aunque el número de pacientes era relativamente grande, el valor de los resultados debería confirmarse con resultados de otros centros o por estudios multicéntricos. Los datos operatorios respecto a la implantación supra o intraanular de la válvula no fueron documentados de manera sistemática para todos los pacientes por lo que no fueron incluidos en el análisis.

Otra limitación potencial del estudio podría ser que no se realizó un seguimiento ecocardiográfico de todos los pacientes, por lo tanto, el número de pacientes diagnosticados de DEV podría estar infraestimado.

Finalmente, este es un estudio clínico que evalúa la importancia del tratamiento anticalcificante y, aunque los resultados son claros y concluyentes respecto a la necesidad de este tipo de tratamiento, no proporciona una explicación clara sobre el mecanismo/s que producen la degeneración cálcica de la bioprótesis valvulares aórticas.

8.8. Conclusiones

- I. Los pacientes que recibieron una bioprótesis Mitroflow LX (sin tratamiento anticalcificante) mostraron una mortalidad global y de causa cardíaca mayor que el grupo con una Perimount-Magna.
- II. Los pacientes con una Mitroflow LX presentaron una incidencia mayor de degeneración estructural valvular.
- III. La supervivencia libre de muerte relacionada con la prótesis valvular tendió a ser mayor en el grupo Mitroflow LX pero no llegó a la significación, por lo que no se puede concluir que la mayor degeneración estructural valvular hallada en este último grupo tuviera un impacto negativo en la supervivencia

9. ESTUDIO II

Análisis:

Cuantificación de biomarcadores de estrés oxidativo/nitroso en portadores de bioprótesis aórticas con degeneración estructural severa frente a un grupo control no portador

9.1. Título: Cuantificación de biomarcadores de estrés oxidativo/nitroso en portadores de bioprótesis aórticas con degeneración estructural severa frente a un grupo control no portador

9.2. Contextualización

Estrés oxidativo en la degeneración de las bioprótesis valvulares aórticas

El estrés oxidativo ha sido identificado como una causa importante de disfunción de biomateriales sintéticos utilizados en el ser humano, como cables electrodos de marcapasos o prótesis articulares hechas con aleaciones de metal. Los materiales sintéticos implantados en el organismo, como sería el caso de una prótesis valvular biológica, producen una reacción a cuerpo extraño asociada a una inflamación aguda y crónica. Las células inflamatorias producen ROS y RNS que pueden causar modificaciones oxidativas en las proteínas²²³. Estos efectos han sido poco estudiados en los heteroinjertos de las bioprótesis valvulares, pero sí en modelos que han usado colágeno, uno de los componentes principales de los velos de estas válvulas²²⁴.

Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) halladas tanto a nivel microscópico en válvulas aórticas calcificadas como en el plasma de pacientes con dicha enfermedad, son un potente estimulador para la liberación de metaloproteinasas que podrían dañar el tejido de la bioprótesis y jugar así un papel determinante en el proceso de DEV²²⁵. Si a todo esto le añadimos la creciente evidencia de estos últimos años relacionando el estrés oxidativo con la estenosis valvular aórtica degenerativa, es lógico intuir que el mismo proceso podría tener también un papel importante en la degeneración de las bioprótesis, sin embargo, la evidencia aún es escasa.

Por otro lado, el proceso de obtención de los xenoinjertos desde su exéresis en los animales, esterilización, fijación y montaje en el stent protésico puede verse sometido a condiciones oxidativas antes de ser implantado en el paciente. En este contexto, los xenoinjertos son obtenidos de los animales en condiciones no estériles, y en lugares donde se han utilizado desinfectantes según las guías de las agencias sanitarias de cada país, por lo que estos productos podrían ser también responsables de modificaciones oxidativas del tejido antes de ser utilizado en el humano. De hecho, se han hallado aminoácidos oxidados como la metotirosina en bioprótesis nuevas aún no implantadas, formados en principio por la acción del ion hidroxilo sobre diferentes proteínas del xenoinjerto. También es interesante considerar la posibilidad que el tejido, ya sea la válvula porcina o el pericardio bovino, se hubiera sometido a condiciones de estrés oxidativo durante la vida del animal, promoviendo cambios posteriores en el

mismo²²⁶. De este modo, el tejido de las bioprótesis podría ser sometido a condiciones oxidativas antes y después de su uso clínico.

El estrés oxidativo es un importante mediador de los procesos patológicos en las válvulas y los vasos del organismo. Muchos estudios han identificado la presencia de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) en las válvulas aórticas calcificadas^{164,165,227}. Además, las condiciones clínicas del enfermo asociadas como pueden ser la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y tabaquismo predisponen a los individuos al desarrollo de la calcificación de las válvulas, y están asociadas con el estrés oxidativo/nitroso y la disfunción endotelial²²⁸. El estrés oxidativo está potencialmente mediado por varios sistemas enzimáticos presentes en las células endoteliales como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), el desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y el sistema de la xantina oxidasa²²⁹.

9.3. Objetivo del análisis

Evaluar la generación del estrés oxidativo/nitroso y la capacidad antioxidante total en plasma de pacientes a los que se les ha degenerado la bioprótesis valvular aórtica implantada quirúrgicamente, y comparar los resultados frente a un grupo control formado por pacientes también sometidos a cirugía cardíaca mayor (prótesis mecánica, cirugía de revascularización miocárdica) pero no portadores de ningún tipo de prótesis valvular aórtica biológica.

9.4. Metodología

9.4.1. Selección de pacientes

El grupo a estudio tenía que ser compuesto por pacientes portadores de bioprótesis con degeneración estructural severa, y debido a su baja incidencia se contó con el apoyo de otro centro hospitalario que reclutaba pacientes para el estudio *Translink* y que está ubicado en la ciudad francesa de Nantes (Institut du Thorax – Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, CHU). Los criterios de inclusión fueron los mismos para ambos centros: pacientes mayores de 18 años portadores de una bioprótesis valvular aórtica implantada por enfermedad valvular aórtica que cumplían los criterios de degeneración estructural valvular definidos en el estudio *Translink*, y que se describen posteriormente en este mismo apartado de metodología, hubieran o no iniciado síntomas. No se excluyó el uso de ningún tipo o marca de bioprótesis.

Respecto a los criterios de exclusión, no se aceptaron pacientes con antecedentes de endocarditis infecciosa sobre la válvula nativa, antes del implante de la bioprótesis, o endocarditis protésica una vez ya implantada. Los pacientes con cirugía coronaria asociada fueron incluidos pero no aquellos con doble recambio mitroaórtico o cualquier otro procedimiento mayor asociado. Tampoco se incluyeron aquellos con algún tipo de tratamiento inmunosupresor o en los que se había usado pericardio bovino para reparar alguna otra clase de afectación cardíaca.

El grupo control se formó a partir de pacientes que habían sido intervenidos de revascularización miocárdica (bypass coronario) o de recambio valvular aórtico por una prótesis mecánica como mínimo 5 años antes de la fecha de inclusión (fecha de la extracción sanguínea). Este período tenía la finalidad de descartar por completo la persistencia de inflamación derivada de la intervención quirúrgica mayor o posibles complicaciones orgánicas posteriores, así como también de cualquier reacción inmunitaria inicial postoperatoria (criterio establecido por el proyecto multicéntrico Translink), ambas capaces también de sesgar las determinaciones de la actividad oxidativa. En este caso el grupo control lo formaron pacientes exclusivamente del Hospital Vall d'Hebron.

9.4.2. Técnica quirúrgica y manejo postoperatorio

Como la localización de los pacientes fue multicéntrica y retrospectiva, la técnica quirúrgica y la solución cardiopléjica utilizadas fueron seleccionadas según preferencias del cirujano en el momento de la intervención. Todos los pacientes fueron intervenidos mediante esternotomía media, y el tipo de bioprótesis a implantar también se seleccionó según disponibilidad del centro y preferencia del cirujano. El lavado de las mismas se realizó según directrices de los diferentes fabricantes, habitualmente con sucesivos lavados con suero salino. Todos los pacientes fueron tratados al alta con 100 mg de ácido acetilsalicílico, y si el paciente presentaba algún factor de riesgo asociado o ya se encontraba con tratamiento anticoagulante preoperatoriamente por la misma razón o alguna otra, se prescribía un antagonista de la vitamina K según disponibilidad del centro y país (habitualmente acenocumarol en España o en algunos casos de Nantes la fluindiona).

9.4.3. Definición de enfermedad valvular degenerativa

La degeneración estructural valvular (DEV) fue definida en ambos centros según las recomendaciones en ese momento²³⁰ y de acuerdo a los siguientes criterios

ecocardiográficos: progresión del gradiente medio transprotésico aórtico ≥ 30 mmHg asociado a una disminución del área efectiva del orificio (EOA) ≤ 1 cm², o una nueva regurgitación intraprotésica $> 2/4$. Cada caso con una supuesta DEV fue cuidadosamente revaluado y verificado con la revisión de toda la documentación médica (para evidenciar, entre otros, que los parámetros ecocardiográficos se acompañaban de una afectación evidente de los velos de la bioprótesis).

9.4.4. Autorización del comité ético

Los datos clínicos y ecocardiográficos fueron extraídos de las diferentes bases de datos y demás recursos informáticos por personal médico y tras obtener la aprobación por los respectivos comités éticos locales. En Nantes, según la Commission nationale de l'informatique et des libertés (autorización n.º 1456630v1), y en España según la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d'Hebron (n.º de proyecto PR(IR)314/2013). Se obtuvieron los consentimientos informados de todos los pacientes.

9.4.5. Recogida de muestras biológicas y procesado

Los pacientes seleccionados fueron citados en los consultorios del hospital para extraer las muestras de sangre en tubos heparinizados, previa firma del consentimiento informado (Anexo III). Algunos pacientes del grupo a estudio con bioprótesis degeneradas fueron programados para reintervención quirúrgica para reemplazarles la prótesis, así que se aprovechó su ingreso para obtener las muestras de sangre.

Las muestras de sangre se recogieron en ayunas y fueron centrifugadas a 3000g durante 10 minutos a 4°C. Las alícuotas fueron congeladas a -80°C hasta su utilización.

9.4.6. Valoración de la generación de estrés oxidativo/nitroso. Biomarcadores en plasma

9.4.6.1. Capacidad antioxidante total (TAC):

El ácido úrico es uno de los antioxidantes principales que se encuentran en la sangre. Para este ensayo se utilizó el kit comercial (TAC) OxiSelect™ (Cell Biolabs, Inc., San Diego, CA, EE. UU.), que mide la capacidad antioxidante total dentro de una muestra mediante la reducción de iones de cobre de Cu²⁺ a Cu⁺ (los antioxidantes en plasma habitualmente neutralizan a los radicales con la transferencia de un solo

electrón). Las muestras se diluyen con un reactivo de reacción y, tras la adición de cobre, la reacción continúa durante unos pocos minutos. El control positivo del test se realiza con otras muestras que ya contienen ácido úrico a unas concentraciones determinadas. El ion resultante reducido Cu^+ reacciona con un reactivo cromogénico que confiere color a la mezcla con la absorbancia máxima a una longitud de onda de 490 nm. La capacidad antioxidante de la muestra se determina comparándola con la actividad reductora de los estándares de ácido úrico y se expresa en mM de ácido úrico.

9.4.6.2. Determinación del malondialdehído (MDA)

La peroxidación de las membranas celulares fue evaluada con la formación del aldehído reactivo malondialdehído (MDA), que fue cuantificado con un método colorimétrico que usa el ácido tiobarbitúrico (TBA). La mezcla reactiva contenía la muestra sanguínea, y otros componentes como el butilhidroxitoluene (BHT), ácido etilendiamintetracético (EDTA), 1,1,3,3 tetraetoxipropano (TEPP) y el propio ácido tiobarbitúrico (TBA), a concentraciones previamente determinadas para esta reacción. Dicha mezcla fue hervida a 100°C durante 10 minutos para que la reacción química tuviera lugar. El ácido tiobarbitúrico (TBA) reacciona con el MDA, lo que confiere a la mezcla un color rosado. Finalmente, se lee en el espectrómetro la absorbancia con una longitud de onda de 540 nm. La concentración de MDA fue calculada respecto a la curva estándar del 1,1,3,3-tetraetoxipropano y los resultados fueron expresados en μM de MDA.

9.4.6.3. Determinación de la nitrotirosina

Se utilizó el kit ELISA de nitrotirosina OxiSelect™ (Cell Biolabs, Inc., San Diego, CA, EE. UU.). Es el único kit comercial que se puede encontrar completamente desarrollado para medir la nitrotirosina. A las muestras sanguíneas se les se agrega un anticuerpo anti-nitrotirosina (denominado el “anticuerpo primario” porque reconoce la tirosina), seguido de un “anticuerpo secundario” conjugado o unido a una peroxidasa vegetal. Esta peroxidasa cataliza la reacción de oxidación de un sustrato añadido a la mezcla que al oxidarse por el peróxido de hidrógeno (también añadido) produce un color que es detectado por métodos espectrofotométricos. Los controles positivos se realizan con albúmina de suero bovino (BSA). El contenido de proteína nitrotirosina en una muestra se determina mediante la comparación con una curva estándar que se prepara a partir de estándares de BSA predeterminados y se expresa nM Nitrotirosina.

9.4.7. Métodos estadísticos

9.4.7.1. Cálculo del tamaño muestral

Existe mucha variabilidad en la determinación del estrés oxidativo/nitroso, no solo en cuanto a sus distintos marcadores sino también en qué compartimento del organismo cuantificarlos y para qué estado patofisiológico. De hecho, hasta la actualidad no se habían cuantificado en plasma la serie de marcadores utilizada en este trabajo, por lo que no se disponía de datos para permitir un cálculo preciso del tamaño muestral.

En el diseño del estudio surgió la oportunidad de reunir una cohorte retrospectiva de gran tamaño, superior a 50 pacientes con degeneración estructural valvular severa (DEV), teniendo en cuenta su escasa incidencia anual. El estudio tenía un carácter exploratorio, y estas primeras cuantificaciones de los biomarcadores en plasma servirían para la estimación precisa del tamaño de la muestra en la planificación de un futuro ensayo clínico.

9.4.7.2. Análisis estadístico

Se describieron el perfil demográfico y clínico basal de los pacientes incluidos por grupo de estudio y en conjunto, utilizando la media y la desviación estándar para las variables continuas, la mediana y el rango intercuartílico para las variables continuas no normales y la frecuencia para las variables categóricas.

Se representaron de forma gráfica la distribución de las variables de interés que cuantifican el estrés oxidativo/nitroso para cada grupo de estudio mediante un boxplot y un histograma. Se realizó un modelo de regresión lineal crudo y ajustado con la finalidad de inferir la asociación entre el tipo de prótesis del paciente y el estrés oxidativo. Fue necesaria la transformación logarítmica de la variable Nitrotirosina para ajustar su distribución a una normal. Los factores de ajuste fueron identificados en la literatura como factores que podrían sesgar las determinaciones de los biomarcadores en plasma: edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, filtrado glomerular y uso de antiagregantes.

Se validaron las condiciones de aplicación del modelo y siempre que fue posible se estimaron los intervalos de confianza al 95% sobre los estimadores. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R versión 3.5.3 (2019-03-11) para Windows.

9.5. Resultados

9.5.1. Comparativa de las características basales de ambos grupos

La tabla 14 muestra las características basales de los pacientes. Respecto a las características demográficas y comorbilidades, los dos grupos se encontraban bastante bien balanceados excepto para la edad donde el grupo DEV presentaba pacientes mayores ($77,6 \pm 10,6$ vs. $73,3 \pm 7,98$, $p = 0,043$), para el sexo porque el grupo control estaba formado principalmente por hombres (84,6% vs. 43,9%, $p = 0,001$) y finalmente para el filtrado glomerular, presentando el grupo a estudio DEV más prevalencia de insuficiencia renal respecto al grupo control (53,3% vs. 8,33%, $p = 0,001$).

Respecto a los tratamientos farmacológicos que podrían modificar los niveles en sangre del estrés oxidativo, la única diferencia significativa que se halló fue referente a los antagonistas del calcio, con un porcentaje en el grupo DEV del 17,9% (10/57), mientras que no lo tomaba ningún paciente del grupo control.

Finalmente, un 19,3% (11/57) de los pacientes del grupo DEV presentaban dilataciones de la aorta ascendente aunque no fueron reemplazadas en el acto quirúrgico del remplazo valvular por no llegar a la indicación quirúrgica, mientras que en el grupo control no se halló dicha condición en ningún caso.

Al separar los pacientes del grupo DEV según el tipo de bioprótesis, se observó que la mayoría correspondían principalmente a dos modelos, la Mitroflow (Sorin Group USA Inc, Arvada, Colo) o la Carpentier Edwards Magna (Edwards Lifesciences, Irvine, Cal) en sus diferentes versiones (90 %, 52/57), sin encontrar diferencias significativas en las características basales de los pacientes portadores de cada una de las dos prótesis. El resto de bioprótesis del grupo DEV fueron del modelo porcino Mosaic (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn).

9.5.2. Determinación de la capacidad antioxidante total (TAC)

Se encontró bastante dispersión en los valores de la TAC (expresados mM/L) en ambos grupos, pero sin diferencias significativas por lo que respecta a las medianas siendo 2,01 en el grupo DEV (IQ1-3: 1,75 – 2,37) y 2,12 en el grupo Control (IQ1-3: 1,83 – 2,50), con un valor $p = 0,293$ (Figura 18A). Posteriormente se evaluaron las diferencias de la TAC según el tipo de bioprótesis, y centrando el análisis especialmente entre los grupos mayoritarios Magna ($n = 14$) y Mitroflow ($n = 38$), los valores de la media en este caso también fueron parecidos, siendo en el grupo Magna de $2,01 \pm 0,56$ y en el grupo Mitroflow $2,09 \pm 0,44$ ($p = 0,061$).

Tabla 14. Características basales de los pacientes de cada grupo y del global

	Global N=83	Control N=26	DEV N=57	valor p
Características demográficas				
Edad ^a	79.8 [71.3;82.4]	75.5 [66.2;80.0]	81.2 [74.0;84.0]	0.001
Hombre, n (%)	47 (56.6%)	22 (84.6%)	25 (43.9%)	0.001
Centro, n (%):				<0.001
Vall d'Hebron	51 (61.4%)	26 (100%)	25 (43.9%)	
Nantes	32 (38.6%)	0 (0.00%)	32 (56.1%)	
Comorbilidades				
Hipertensión arterial, n (%)	60 (80.0%)	21 (80.8%)	39 (79.6%)	1.000
Diabetes mellitus, n (%)	24 (32.0%)	9 (34.6%)	15 (30.6%)	0.925
Tabaco, n (%)	15 (20.3%)	7 (26.9%)	8 (16.7%)	0.456
Hipercolesterolemia, n (%)	43 (67.2%)	14 (53.8%)	29 (76.3%)	0.108
Hipertrigliceridemia, n (%)	12 (21.1%)	5 (19.2%)	7 (22.6%)	1.000
Obesidad, n (%)	31 (41.3%)	9 (34.6%)	22 (44.9%)	0.539
Filtrado glomerular (FG) ^b	63.0 (20.0)	75.1 (16.1)	56.6 (19.0)	<0.001
FG <60 ml/min, n (%)	26 (37.7%)	2 (8.33%)	24 (53.3%)	0.001
Fibrilación auricular, n (%)	14 (18.7%)	4 (15.4%)	10 (20.4%)	0.759
Neoplasia, n (%)	10 (13.3%)	5 (19.2%)	5 (10.2%)	0.302
Tratamientos				
Hipolipemiantes, n (%)	45 (54.2%)	15 (57.7%)	30 (52.6%)	0.848
Corticoides, n (%)	1 (1.20%)	0 (0.00%)	1 (1.75%)	1.000
IECA, n (%)	42 (50.6%)	15 (57.7%)	27 (47.4%)	0.525
Beta bloqueantes, n (%)	33 (39.8%)	9 (34.6%)	24 (42.1%)	0.686
Antagonistas del calcio, n (%)	10 (12.2%)	0 (0.00%)	10 (17.9%)	0.026
Antiagregantes, n (%)	28 (33.7%)	6 (23.1%)	22 (38.6%)	0.256
Anticoagulantes orales, n (%)	25 (30.1%)	14 (53.8%)	11 (19.3%)	0.003
Otras variables				
Aneur. aorta ascendente, n (%)	11 (13.4%)	0 (0.00%)	11 (19.3%)	0.016
Años desde cirugía ^a	7.58 [6.29;8.98]	7.84 [6.54;8.80]	7.49 [6.04;9.01]	0.695

^aValores representados como mediana (rango intercuartil 1;3)^bValores representados como media (desviación estándar)

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Posteriormente se evaluaron las diferencias de la TAC según el tipo de bioprótesis, y centrando el análisis especialmente entre los grupos mayoritarios Magna (n = 14) y Mitroflow (n = 38), los valores de la media en este caso también fueron parecidos, siendo en el grupo Magna de 2.01 ± 0.56 y en el grupo Mitroflow 2.09 ± 0.44 ($p = 0.061$).

9.5.3. Determinación de malondialdehído (MDA)

Por lo que respecta a los niveles hallados de MDA, hubo menos dispersión de los valores, pero tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos DEV y Control, siendo 2.62 ± 1.76 y 2.73 ± 1.09 respectivamente, con un valor $p = 0.732$ (Figura 18B).

9.5.4. Determinación de la nitrotirosina

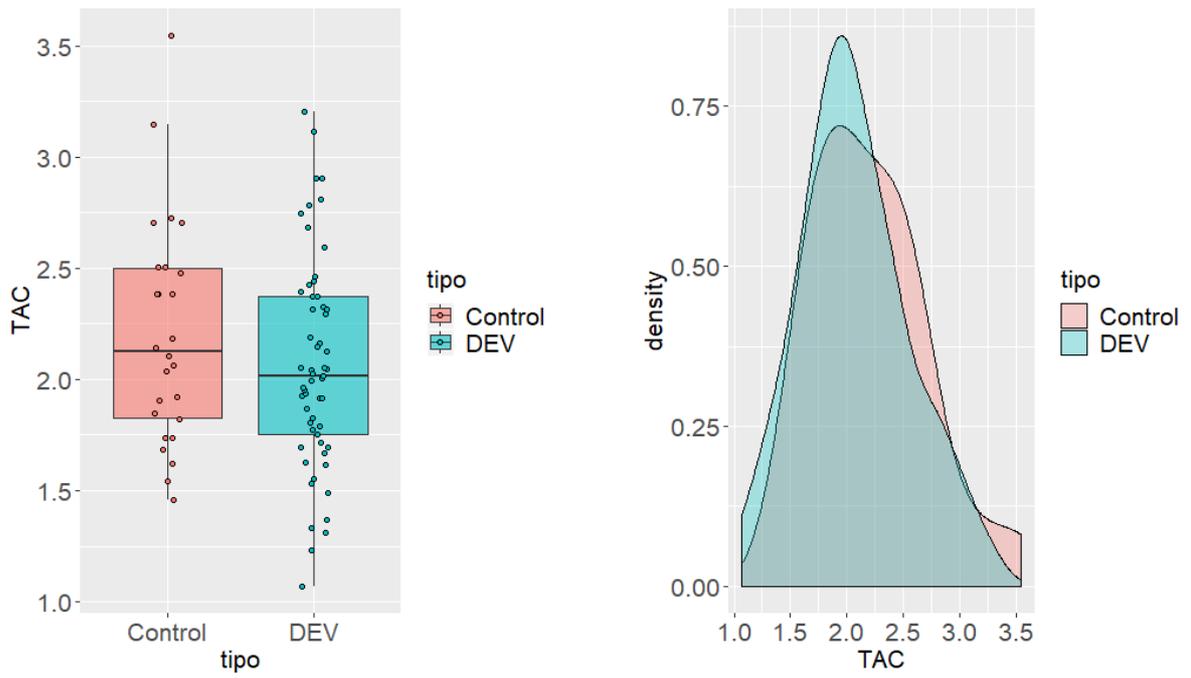
La determinación del estrés nitroso mediante los valores de nitrotirosina en plasma tampoco demostró diferencias significativas, siendo las medianas de 23.1 en el grupo DEV (IQ1-3: 11.7 – 55) y 18 en el grupo Control (IQ1-3: 8.71 – 57.8), con un valor $p = 0.412$ (Figura 18C).

Finalmente, para cada una de las 3 determinaciones (TAC, MDA y nitrotirosina) se realizó un análisis multivariante ajustado por las variables sexo, edad, tabaco, hipertensión, hipercolesterol, filtrado glomerular (media de los valores en cada grupo), filtrado glomerular <60 y toma de fármacos antiagregantes, sin tampoco mostrar diferencias entre ambos grupos.

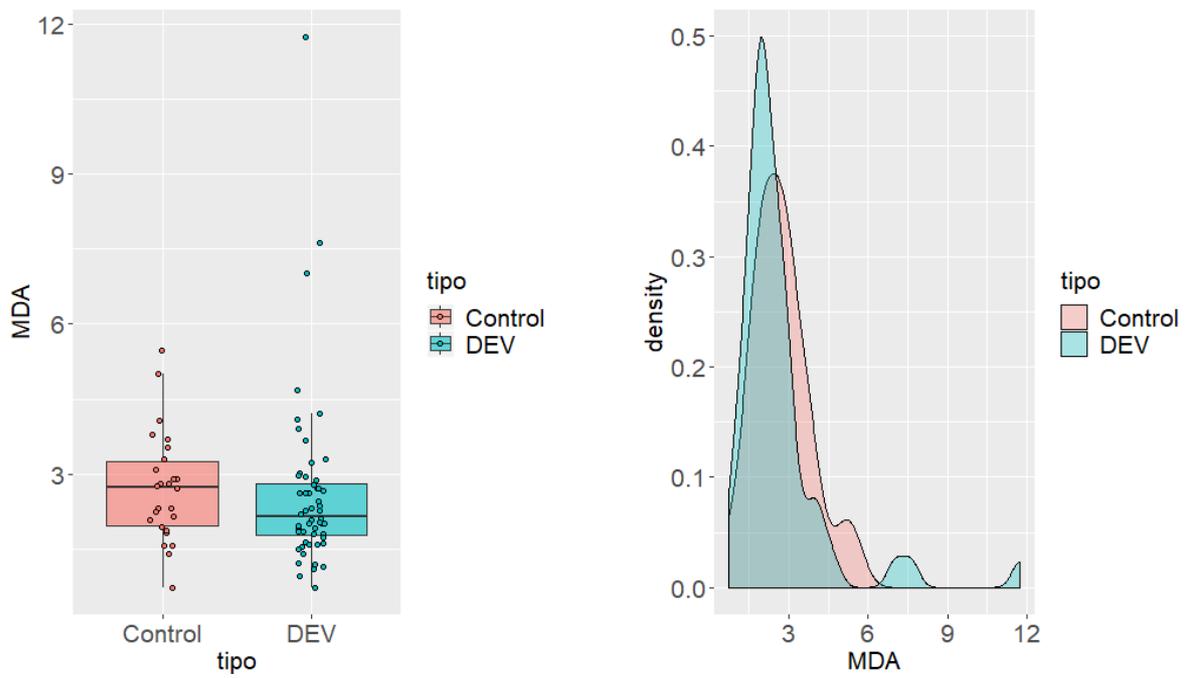
Se quiso también evaluar los resultados separando los controles en dos grupos, portadores de prótesis mecánicas y operados de bypass coronario, y comparar cada uno de ellos con el grupo a estudio DEV. En este caso sí que se encontraron diferencias en los valores de la TAC, siendo significativamente superiores en el grupo Bypass con una mediana de 2.5 (IQ1-3: 2.38 – 2.7) con respecto a los otros dos, con una mediana de 1.98 (IQ1-3: 1.72 – 2.15) para el grupo Mecánica y de 2.01 (IQ1-3: 1.75 – 2.37) para el grupo DEV, con un valor $p = 0,014$ (Figura 19A).

Donde permaneció la ausencia de diferencias a pesar de separar el grupo control fue en las otras dos determinaciones del estrés oxidativo. Las medianas del MDA para los grupos Bypass, Mecánica y DEV fueron de 2.13 (IQ1-3: 1.88 – 2.64), 2.85 (IQ1-3: 2.32 – 3.35) y 2.14 (IQ1-3: 1.79 – 2.82) respectivamente, con un valor $p = 0.130$ (Figura 19B).

A



B



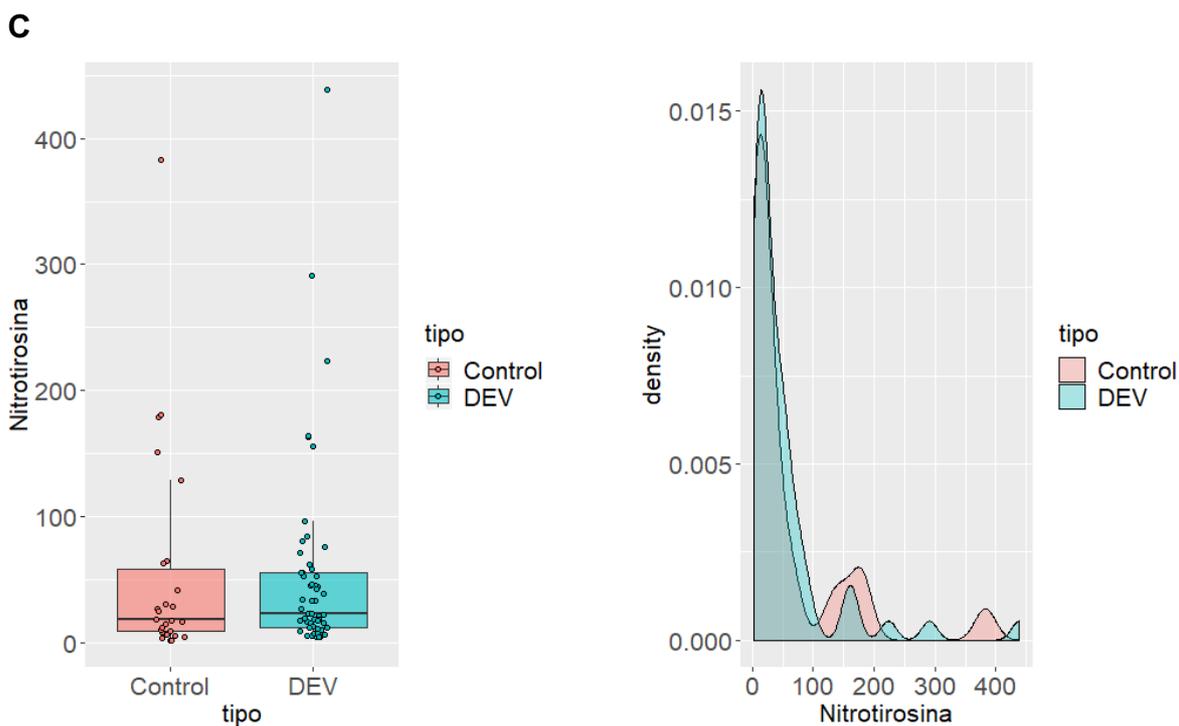


Figura 18. Boxplots y densidades de distribución entre los grupos bioprótesis con degeneración estructural valvular (DEV) y control para cada uno de los tres marcadores de estrés oxidativo: (A) capacidad total antioxidante (TAC), (B) malondialdeído (MDA) y (C) nitrotirosina.

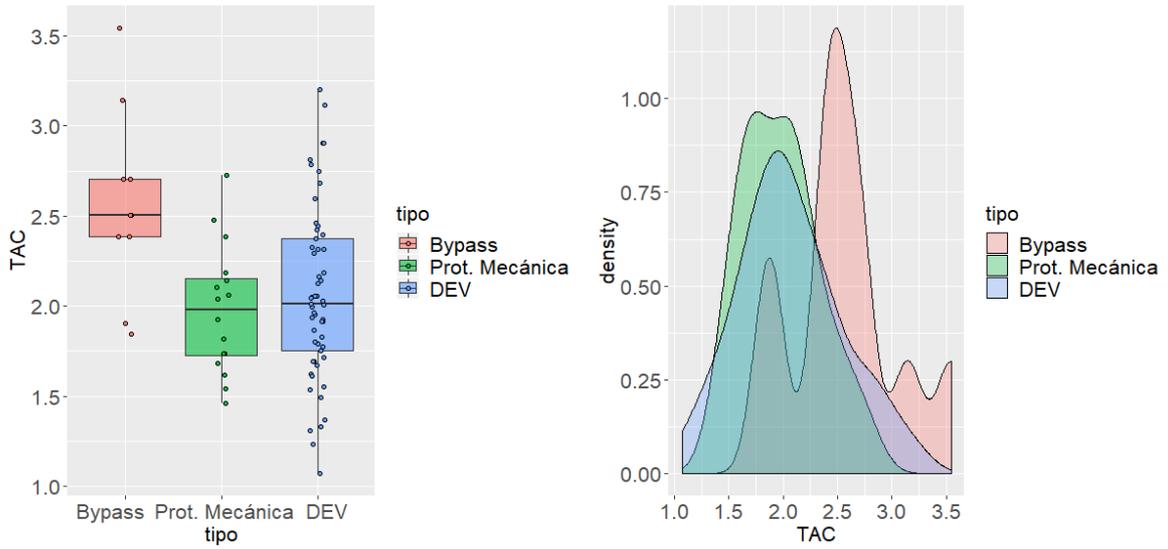
Respecto a los valores de la nitrotirosina, las medianas para los grupos Bypass, Mecánica y DEV fueron de 18 (IQ1-3: 10.5 – 27.8), 21 (IQ1-3: 5.21 – 135) y 23.1 (IQ1-3: 11.7 – 55) respectivamente, con un valor $p = 0.569$ (Figura 19C). Siguiendo con este mismo modelo de 3 grupos, los resultados ajustados por las variables sexo, edad, tabaco, hipertensión, hipercolesterol, filtrado glomerular (media de los valores en cada grupo), filtrado glomerular <60 y toma de fármacos antiagregantes, no mostraron tampoco diferencias significativas.

9.6. Discusión

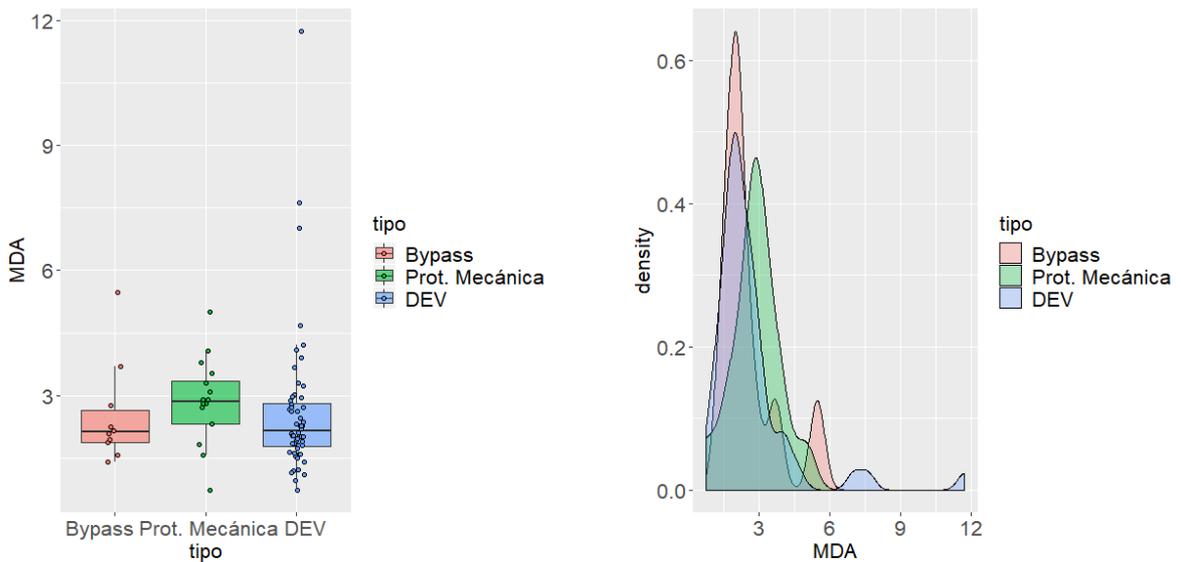
Hay que destacar que el grupo control lo formaban principalmente hombres y como única explicación lógica a esto se encontraría el propio azar, puesto que se trata de una muestra pequeña no especialmente seleccionada. Todos estos pacientes del grupo control provinieron del centro hospitalario Vall d’Hebron. Los pacientes del grupo DEV eran mayores, algo esperable teniendo en cuenta la edad mínima habitual de 65 a 70 años para indicar el implante de una bioprótesis aórtica, mientras que el grupo control estaba formado por portadores de prótesis mecánicas o bypass coronario, ambas cirugías indicadas habitualmente en pacientes más jóvenes. Donde también se

encontraron diferencias fue en el filtrado glomerular, claramente más afectado en el grupo DEV, y la explicación de dicho hallazgo podría ser multifactorial: pacientes mayores, y muchos de estos con sintomatología secundaria a la propia estenosis aórtica producida por la DEV.

A



B



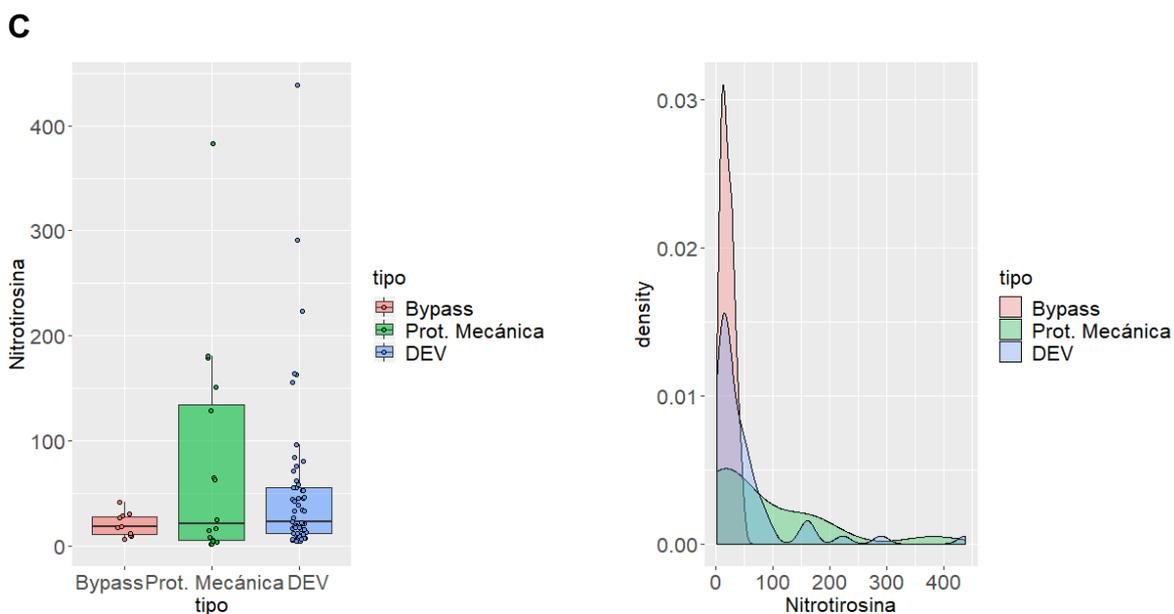


Figura 19. Boxplots y densidades de distribución entre los tres grupos, grupo control intervenido de bypass coronario (bypass), grupo control portador de prótesis mecánica (Prot. Mecánica) y grupo a estudio con pacientes portadores de bioprótesis con degeneración estructural valvular (DEV) para cada uno de los tres marcadores de estrés oxidativo: **(A)** capacidad total antioxidante (TAC), **(B)** malondialdeído (MDA) y **(C)** nitrotirosina.

Sin embargo, en cuanto al tratamiento con fármacos que podrían reducir los marcadores de estrés oxidativo, ambos grupos no presentaron diferencias por lo que respecta a los antilipémicos, IECAs o corticoesteroides, aunque sí en los antagonistas del calcio. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de aneurisma de aorta ascendente fue mayor en el grupo con DEV, como ya se ha mencionado anteriormente, la vasculopatía degenerativa se ha relacionado clásicamente con el estrés oxidativo y por este motivo se analizó tanto en los pacientes de Vall d'Hebron como en los del centro de Nantes. Aunque la mayor prevalencia de esta afectación en el grupo DEV podría haber sido algo esperable debido a la edad más elevada de los pacientes de este grupo, hay que destacar que muchos de los pacientes con DEV estaban siendo reevaluados para alguna intervención terapéutica en el momento del reclutamiento, por lo que se tuvieron datos más fidedignos de la prevalencia real de dilatación de la aorta ascendente en ellos (19%). Por el contrario, el grupo control no fue sometido a ningún tipo de prueba de imagen, así que su presencia podría haber estado infraestimada.

9.6.1. TAC

La deficiencia de antioxidantes puede ser debida a una reducción de su aporte alimentario, a una disminución de su síntesis interna, o a un mayor consumo de los

misimos. Como ya se ha comentado anteriormente, el efecto de los antioxidantes es sinérgico, la cuantificación de cada uno de ellos en plasma es un proceso costoso que requiere de diferentes kits y sets, y probablemente la mejor aproximación para conocer su acción global sea mediante la determinación de la TAC o, también llamada, el “potencial biológico antioxidante”. Dicho valor debería reflejar tanto la capacidad de protección antioxidante del organismo en ese momento como la cantidad de estrés oxidativo acumulado²³¹. Estos métodos más sencillos y eficientes, también utilizados para determinar el estado oxidativo global, han sido utilizados en grandes estudios epidemiológicos para encontrar, por ejemplo, relaciones significativas entre el equilibrio oxidativo y las enfermedades derivadas del “estilo de vida”²³².

Los valores de la TAC evaluados en el presente trabajo no mostraron diferencias entre el grupo portador de una bioprótesis degenerada y el grupo control. Tampoco lo hicieron los pacientes portadores de una bioprótesis porcina respecto a aquellos con prótesis de origen bovino (2.03 ± 0.7 para el grupo Mosaic; $p = 0.061$). A pesar del escaso número de pacientes en este grupo con porcinas (5 de los 57 pacientes portadores de bioprótesis), estos resultados se muestran contrarios a lo documentado por otros grupos que hallaron niveles más elevados de metatirosina y ortotirosina (modificaciones oxidativas del aminoácido tirosina) en bioprótesis valvulares porcinas²³³. Por otro lado, es importante mencionar que las enzimas antioxidantes juegan un papel muy importante en el estado redox, el cual podría no quedar bien reflejado en los ensayos o pruebas que cuantifican la TAC en plasma aislado. De hecho, y es algo comentado anteriormente, las defensas antioxidantes del organismo están compuestas por una gran red de moléculas y enzimas, y sus componentes y concentraciones pueden cambiar en gran medida según el ambiente en el que se encuentren. La protección a nivel celular está mediada principalmente por las enzimas antioxidantes, mientras que en el plasma dicha acción es llevada a cabo esencialmente por antioxidantes no enzimáticos, incluyendo componentes de bajo peso molecular como: ácido úrico, bilirrubina, tioles, vitamina E, ácido ascórbico y carotenoides. Así pues, los métodos de cuantificación de la TAC en plasma pueden no reflejar la situación tisular²³⁴. Este aspecto también ha sido documentado en estudios realizados en diversas enfermedades inflamatorias o autoinmunes, aumentando de manera paralela o incluso inversa según el estudio en cuestión o el tipo de enfermedad estudiada. Para superar este inconveniente, el grupo de Rodríguez-Sánchez et al. diseñó un “AntioxyScore” para evaluar el riesgo cardiovascular(84) que tenía en cuenta no solo la TAC en plasma sino también los niveles de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa. Este estudio mostró que efectivamente el AntioxyScore aumentaba en pacientes que presentaban elevado riesgo cardiovascular (evaluado por los clásicos factores de Framingham) pero

que dicho aumento se veía sobrepasado por un ascenso aún mayor de los marcadores de estrés oxidativo (“OxyScore” elevado) desequilibrando de esta forma la balanza hacia el daño oxidativo. Además, estos investigadores demostraron que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular presentaron una asociación más fuerte con el nivel oxidativo que con la capacidad antioxidante²³⁵, unos resultados que contrastan con los hallazgos reportados por Brunelli et al., en los que mostraron que los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado exhibían un aumento de los sistemas antioxidantes con poca variación de los marcadores oxidantes²³⁶. En este último estudio, al igual que en el presente trabajo, el riesgo cardiovascular fue computado con variables categóricas, esencialmente porcentajes de los determinados factores en lugar de una cuantificación de cada uno de ellos, algo que podría ser valorado como “menos exacto”.

En este mismo contexto, y de manera interesante, el análisis posterior de la TAC separando el grupo control sí que mostró mayor actividad antioxidante en el grupo intervenido de bypass coronario frente al grupo portador de prótesis mecánica y también frente al grupo a estudio con DEV, pero hay que recordar, y es algo que también se tiene que tener en cuenta al analizar los resultados de los otros marcadores, que los tres grupos se encontraban bien equilibrados respecto a los factores de riesgo cardiovascular. También eran equiparables respecto a la edad, puesto que un grupo de pacientes más jóvenes, a priori, como podría ser el de bypass coronario respecto a los portadores de bioprótesis, tendría que mostrar niveles más bajos tanto del estado oxidativo global como de la capacidad antioxidante. Sin embargo, el comportamiento de la TAC en el anciano podría ser inverso, como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, el daño oxidativo podría explicar en parte el proceso de degeneración y envejecimiento celular, pero del mismo modo, las barreras antioxidantes también perderían eficacia por causas multifactoriales, y se traduciría también en una reducción del potencial antioxidante en plasma²³⁷.

Aunque se ha utilizado el potencial biológico antioxidante para medir de manera indirecta la actividad global de los radicales libres del organismo²³⁸, la sensibilidad de las pruebas que cuantifican la TAC en plasma para relacionarlo con el grado de estrés oxidativo en los tejidos es algo que está aún por determinar.

9.6.2. MDA

La determinación del MDA es una medida relativamente sencilla y frecuentemente usada para la cuantificación del estrés oxidativo. Se trata de un aldeído reactivo capaz de unirse con enlaces covalentes a estructuras moleculares como el ADN, lípidos o proteínas, alterando su estructura. Es uno de los productos finales de la

peroxidación lipídica, y el MDA junto al resto de productos finales (otros aldeídos además del MDA en los que no se va a entrar en detalle, fosfolípidos oxidados, colesterol oxidado, etc.) se han relacionado con varias patologías con un importante componente inflamatorio a nivel respiratorio, cardiovascular, hepático, renal o neurodegenerativo²³⁹. Además, cuando el MDA se une a diferentes macromoléculas forma neo-epítomos que se comportan como verdaderos antígenos ya que desencadenan una gran respuesta inflamatoria e inmunológica, hecho que sugiere que la formación de estos productos finales de la peroxidación de los lípidos se encuentra bajo continuo control regulador por las defensas del organismo, y un acúmulo de los mismos podría promover una respuesta inflamatoria exagerada que si no se resuelve a corto plazo también podría propiciar una inflamación crónica²⁴⁰.

Niveles de MDA elevados en plasma se han relacionado con estenosis valvular aórtica avanzada, pérdida de la capacidad de reparación de los antioxidantes endógenos e incluso un grupo de autores lo documentó como factor de peor pronóstico tras el tratamiento quirúrgico o por TAVI de la estenosis valvular aórtica²⁴¹. Kapelouzou et al. mostraron que los niveles de MDA en plasma de 60 pacientes con estenosis valvular aórtica severa que iban a ser intervenidos eran significativamente más altos que el grupo control formado por sujetos sanos, en los que no solo se había descartado enfermedad valvular aórtica sino también cualquier otra cardiopatía, metabolopatía o enfermedad del tejido conectivo²⁴².

La cuantificación de dicho marcador no se había documentado hasta la fecha en pacientes con DEV, y aunque cabría esperar unos niveles elevados en este tipo de pacientes, este análisis no halló diferencias respecto a aquellos sin dicho proceso degenerativo. Una de las posibles explicaciones para ello sería que los pacientes que pertenecían al grupo control, aunque no eran portadores de bioprótesis degeneradas, sí que presentaban factores de enfermedad cardiovascular, de hecho, no hubo diferencias en los porcentajes de estos factores entre ambos grupos, y variables como la DM, HTA, hipercolesterolemia o tabaquismo estaban presentes en el grupo control en un 34.6, 80.8, 53.8 y 26,9% respectivamente. Por otro lado, los pacientes con estenosis valvular aórtica que van a ser intervenidos suelen estar sintomáticos, y la clínica más habitual es la insuficiencia cardíaca en mayor o menor grado, situación que podría también aumentar los marcadores de oxidación en plasma. Aunque en el estudio de Kapelouzou et al. no se indica en qué clase funcional de la NYHA se encontraban los pacientes antes del recambio valvular, los portadores de bioprótesis con DEV pueden presentar solo ligeros síntomas de insuficiencia cardíaca o estar incluso asintomáticos. En este mismo contexto, un inconveniente reconocible del presente trabajo es que no se llegó a determinar la clase funcional NYHA en la que estaban los

pacientes antes de la cirugía o diagnóstico de la DEV severa, algo que podría comportarse como un factor de confusión puesto que los marcadores de estrés podrían estar aumentados en pacientes muy sintomáticos. Otra posible explicación de la falta de diferencia estadística entre los valores medios de los grupos estudiados puede ser la desaparición de los factores locales protésicos causantes de un potencial mayor estrés oxidativo, debido a su vez a la calcificación del tejido.

9.6.3. Nitrotirosina

El daño oxidativo sobre el colágeno, muy presente en el tejido de las bioprótesis, es algo ya bien documentado en la literatura^{224,243}, por lo que varios grupos decidieron usar aminoácidos oxidados resultantes de dicho daño como marcadores para detectar el efecto de estrés oxidativo/nitroso en las bioprótesis valvulares aórticas. En el 2014 el grupo de Levy et al. reportó, en uno de los pocos estudios que se pueden encontrar al respecto, el efecto de la oxidación sobre las proteínas del tejido de 15 bioprótesis aórticas explantadas por DEV precoz (antes de los primeros 5 años tras el implante), con aumentos en los niveles de diferentes aminoácidos oxidados (ditirosina, ortotirosina, etc.). Este mismo trabajo mostró en un modelo de daño oxidativo in vitro sobre distintas bioprótesis sin utilizar, una pérdida considerable de proteínas de la matriz extracelular, desestructuración de los enlaces dobles producidos durante la fijación con glutaraldeído y una mayor susceptibilidad de los velos de la bioprótesis a la digestión por la colagenasa, una enzima proteolítica obtenida de una bacteria. Además, estos daños se mitigaban si se aplicaban antioxidantes al tejido valvular protésico²³³. Como ya se ha comentado anteriormente, el glutaraldeído es necesario para el tejido de las bioprótesis porque les confiere estabilidad bioquímica en el tiempo y resistencia frente al daño de enzimas proteolíticas, y dicha estabilidad se podría ver comprometida por el daño oxidativo/nitroso.

Las vías de formación de la NIT, resultante del daño producido en el aminoácido tirosina por oxidantes derivados del NO, se había bien documentado en las placas de ateroma, pero no fue hasta el 2005 cuando el grupo de Shishehbor et al. estableció una relación entre sus niveles plasmáticos y la probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular, comparando un grupo con enfermedad coronaria y vascular periférica establecida versus un grupo control libre de dicha enfermedad. Posteriormente, sometieron al grupo con enfermedad cardiovascular a una dosis baja de rosuvastatina y los niveles de NIT descendieron de manera significativa al mismo tiempo que lo hicieron los del LDL y colesterol total²⁴⁴.

Basados en los resultados del estudio de Shishehbor et al., el objetivo del presente trabajo fue investigar el papel del estrés nitrosativo en la DEV. Los resultados demostraron que los niveles plasmáticos de nitrotirosina en los pacientes con bioprótesis degeneradas no fueron significativamente diferentes del grupo control. Es de interés mencionar que Lee et al. reportaron que no había relación entre la presencia de calcio y los aminoácidos oxidados en las prótesis degeneradas explantadas, hecho que apoyaría la hipótesis que el estrés oxidativo/nitroso sería un desencadenante y promotor de la inflamación a nivel tisular, pero que una vez iniciada la calcificación el estrés oxidativo/nitroso se reduciría así como los niveles de los biomarcadores en plasma utilizados para detectar tanto el exceso de oxidantes como los productos derivados de su lesión²²⁶. Sin embargo, la importancia del estrés oxidativo/nitroso en la fase inicial del proceso degenerativo de las bioprótesis y su participación en la posterior está aún por aclarar.

Es preciso aclarar, que aunque no está del todo claro si el estrés oxidativo es necesario y suficiente para la calcificación de la válvula, lo que es sin duda un factor agravante en la progresión de la enfermedad es la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), causando una sobreexpresión de las moléculas de adhesión celular, quimioquinas y apoptosis celular¹³². Por tanto, la biodisponibilidad del NO puede contribuir a la reducción de la lesión oxidativa y es un punto importante que requiere más estudios tanto a nivel experimental como clínico. En este mismo contexto, este trabajo tenía como otro de sus objetivos iniciales evaluar también los niveles plasmáticos de NO en pacientes con DEV pero fue finalmente desestimado por su alta capacidad de unirse a la hemoglobina y otras proteínas circulantes en sangre o tejidos, y su posible infraestimación a nivel plasmático^{245,246}.

9.7. Limitaciones

Limitaciones de la muestra

En este trabajo los controles no estaban exentos de factores de riesgo cardiovascular y otras condiciones que podrían también elevar los marcadores de estrés oxidativo, por lo que lo óptimo hubiera sido poseer otro grupo control de sujetos sanos para tener valores de referencia. En segundo lugar, y como ya se ha comentado anteriormente, no se llegó a determinar la clase funcional NYHA en la que estaban los pacientes antes de la cirugía o diagnóstico de la DEV severa, algo que podría

comportarse como un factor de confusión puesto que los marcadores de estrés podrían estar aumentados en pacientes muy sintomáticos.

Limitaciones de la técnica.

A pesar del amplio uso de los métodos de detección del malonaldeído (MDA), la técnica tiene sus inconvenientes. En los ensayos con sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), las elevadas temperaturas necesarias para que se produzcan las reacciones pueden por se formar MDA, hecho que podría sobreestimar su valor. Por otro lado, los kits comerciales disponibles pueden ser poco específicos porque parte de estas moléculas de MDA, que son muy reactivas, se encuentran unidas a proteínas y otras biomoléculas, pudiendo ser no detectadas, infraestimando así los valores finales¹⁷⁶.

9.8. Conclusiones

- I. El grupo a estudio portador de bioprótesis con degeneración estructural (DEV) mostró niveles plasmáticos de MDA similares al grupo control. Dichas determinaciones tampoco se vieron influenciadas por el tipo de paciente control (prótesis mecánicas o bypass coronario).
- II. Los niveles plasmáticos de Nitrotirosina también fueron similares entre el grupo a estudio con DEV y el grupo control, y los resultados no se modificaron por el tipo de paciente control.
- III. De manera similar a los marcadores del daño oxidativo/nitroso, los pacientes del del grupo DEV no presentaron una mayor actividad antioxidante (TAC) en plasma que el grupo control. Los determinaciones no se vieron modificadas por el tipo de tejido bovino o porcino de la bioprótesis.
- IV. En la evaluación por separado de los dos subgrupos control, el grupo Bypass mostró niveles plasmáticos de la TAC significativamente más elevados que el grupo DEV.
- V. Los resultados sugieren que el estrés oxidativo/nitroso podría tener un papel más importante en las fases iniciales del proceso degenerativo de la bioprótesis.

10. ESTUDIO III

Análisis:

Comparación del perfil hemodinámico entre dos bioprótesis valvulares aórticas implantadas con y sin sutura quirúrgica

10.1. Título: Comparación del perfil hemodinámico entre dos bioprótesis valvulares aórticas implantadas con y sin sutura quirúrgica

10.2. Contextualización

El perfil hemodinámico de las bioprótesis. La prótesis sin sutura Perceval S

En los últimos años, la incidencia de estenosis aórtica grave sintomática ha crecido en nuestro medio debido a una población cada vez más añosa. Muchos de estos pacientes son mujeres ancianas que presentan estructuras cardíacas, en general, más pequeñas a las del hombre, y por tanto, anillos valvulares aórticos de pequeño diámetro. Las técnicas quirúrgicas de ampliación del anillo aórtico para implantar una prótesis convencional de mayor diámetro han mostrado resultados controvertidos respecto a la seguridad de la técnica y a su eficacia real²⁴⁷. Así que no se trata de una opción que contemplen habitualmente los equipos quirúrgicos como norma general.

El comportamiento hemodinámico de la mayor parte de las prótesis valvulares quirúrgicas es inferior a la válvula aórtica nativa sana. Así que la mayoría de ellas, aunque sean normofuncionantes, causan algún grado de obstrucción al flujo sanguíneo dependiendo del modelo de la bioprótesis, de su tamaño y de la función ventricular del paciente. Además, la mayoría de modelos presentan algún tipo de regurgitación, especialmente las mecánicas, que ayuda a su lavado para evitar la trombosis.

La prótesis sutureless fueron diseñadas inicialmente para reducir los tiempos de pinzamiento aórtico (isquemia cardíaca) y de circulación extracorpórea, con la intención de reducir la morbimortalidad asociada al recambio valvular aórtico quirúrgico. En este contexto, la bioprótesis sutureless Perceval S ("S" forma parte del nombre original y no se refiere al tamaño, aunque no se volverá a denominar así para no confundir al lector, LivaNova Biomedica Cardio Srl, Saluggia, Italy) ha demostrado estos últimos años buenos resultados a corto plazo en pacientes de alto riesgo quirúrgico (EuroSCORE I logístico > 5)²⁴⁸, así como también un buen perfil hemodinámico²⁴⁹. Por este motivo, ha pasado a estar especialmente indicada en pacientes frágiles y añosos. Por otro lado, y como aspecto a añadir a sus virtudes, este tipo de prótesis mejoran, en cierta medida, el perfil hemodinámico de las clásicas bioprótesis con stent, debido a que el soporte de nitinol externo es de muy poco grosor, y en principio, permitiría obtener una área efectiva del orificio valvular protésico más grande, de manera que la sangre saldría con menor obstrucción del ventrículo izquierdo en cada sístole²⁵⁰.

El hecho de tener un EOA mayor suele correlacionarse con gradientes de presión transprotésicos menores, lo que podría favorecer la durabilidad de este tipo de bioprótesis frente a las que requieren sutura al reducirse la probabilidad de desarrollar

degeneración estructural con el paso del tiempo. La tabla 15 muestra los gradientes y EOAs medias aproximadas para los diferentes tamaños de la prótesis Perceval tras el primer año de la intervención, proporcionadas por el fabricante y extraídas de estudios clínicos en humanos²⁵¹.

Tabla 15. EOAs y gradientes transprotésicos medios de la válvula Perceval.

PERCEVAL 1r año	
GTPm (mmHg)	
21 mm (S)	10.2 ± 5.2
23 mm (M)	8.8 ± 4.9
25 mm (L)	8.2 ± 3.7
EOA (cm²)	
21 mm (S)	1.47 ± 0.46
23 mm (M)	1.56 ± 0.49
25 mm (L)	1.57 ± 0.46

10.3. Objetivo del análisis

Comparar el perfil hemodinámico de la prótesis Perceval que se encuentra montada en un soporte o “stent” externo, de perfil delgado, y que no necesita sutura para ser fijada al anillo aórtico, frente a un tipo de bioprótesis más utilizado habitualmente cuyo “stent” es interno, ocupa más espacio en el anillo aórtico y además requiere sutura quirúrgica.

Dicho perfil estará determinado por una serie de parámetros ecocardiográficos: gradiente de presión transprotésico, área efectiva del orificio valvular e índice adimensional de la velocidad.

10.4. Metodología

10.4.1. Proceso de selección y reclutamiento de pacientes

Se seleccionaron de manera consecutiva 40 pacientes que habían sido sometidos a recambio valvular aórtico a partir del 2014, 20 pacientes a los que se les implantó la bioprótesis sutureless Perceval (tamaños S o M) y otros 20 pacientes que recibieron una bioprótesis con stent Perimount Magna Ease 23 mm (Magna-Ease). Se

seleccionaron a partir del 2014 porque fue la fecha en la que se empezó a implantar en el servicio la bioprótesis Perceval.

El reclutamiento se realizó durante los meses de mayo a julio del 2019 para el grupo Magna-Ease, mientras que para el grupo Perceval fue entre octubre del 2018 y mayo del 2019. El contacto con los pacientes se realizó vía telefónica y la recogida de las distintas variables así como las incidencias ocurridas durante el tiempo de evolución mediante los registros informáticos del centro hospitalario. En el momento de realizarse la ecocardiografía de estrés, el paciente firmaba tanto el papel de los posibles efectos secundarios relacionados con la prueba como el consentimiento para formar parte del estudio explicado previamente por vía telefónica (Anexo III).

10.4.2. Criterios de selección de pacientes para implante de prótesis Perceval

La implantación de la prótesis valvular Perceval, y de acuerdo con su fabricante, fue considerada en anillos valvulares aórticos con diámetros comprendidos entre 19 y 27 mm, siempre que se mantuviera una relación de diámetros entre la unión sinotubular y dicho anillo menor de 1,3²⁵².

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 70 años
- Estenosis aórtica severa calcificada, con o sin regurgitación aórtica asociada.
- Perceval tamaño S o M

Criterios de exclusión:

- Válvula aórtica bicúspide
- Antecedentes de endocarditis valvular mitral o aórtica
- Diámetros de la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular ≥ 4 cm
- Una relación entre el diámetro a nivel de la unión sinotubular y el del anillo aórtico $> 1,3$, porque si esto fuera así, podría provocar una mala fijación de la prótesis a nivel de los senos de la raíz aórtica

Para evitar al máximo posible sesgos de selección, los mismos criterios de la Perceval se aplicaron a los de la Magna-Ease, excepto dos pacientes de este último grupo que tenían entre 65 y 70 años.

10.4.3. Técnica de implantación

Las cirugías para el implante de ambos tipos de bioprótesis fueron realizadas mediante esternotomía media, bajo circulación extracorpórea y en normotermia. En este caso el corazón fue protegido con la solución cardiopléjica de Del Nido fría (Braun, Baxter, USA). En ningún caso se realizaron técnicas de ampliación del anillo aórtico.

Perceval. En todos los pacientes se realizó una decalcificación completa del anillo aórtico. El anillo se midió con los medidores proporcionados por el fabricante, y el tamaño de la prótesis valvular fue determinado según las mediciones intraoperatorias. Tres “suturas guía” de polipropileno 4-0 fueron pasadas por los respectivos nadires de cada seno aórtico, y posteriormente, a través de los lazos verdes de la prótesis para ayudar al descenso y colocación correctas de la misma en el anillo aórtico. Una vez que la prótesis estaba en la posición correcta, fue balneada a 4 atmósferas durante 30 segundos mientras que al mismo tiempo, y usando una jeringa de 50 ml, se bañaba con suero caliente con la intención que el nitinol del soporte se dilatara, aumentando así la fuerza radial de la prótesis.

Magna-Ease. De igual modo que en los casos de Perceval, el anillo aórtico fue decalcificado de manera completa, por donde posteriormente se fueron pasando en forma de “U” los hilos de sutura de poliéster con los parches de Teflon colocados en el aspecto ventricular del anillo. La bioprótesis fue lavada antes de su colocación para retirar los restos de glutaraldeído según especificaciones del fabricante. Las mediciones fueron determinadas de manera intraoperatoria y para ello se usaron los medidores y réplicas proporcionados por el fabricante.

Todos los pacientes, independientemente del tipo de prótesis implantada, recibieron tratamiento anticoagulante vía oral con warfarina (ratio internacional normalizada objetivo de 2.5) durante los primeros 3 meses postoperatorios. La antiagregación con ácido acetilsalicílico 100 mg fue añadida únicamente en los pacientes a los que también se les había realizado algún bypass aortocoronario.

10.4.4. Recogida de variables epidemiológicas y clínicas

De todos los pacientes incluidos en el estudio, se recogieron las variables demográficas y distintos factores de riesgo cardiovascular y operatorios, algunos reflejados en la puntuación de riesgo de morbilidad perioperatoria EuroSCORE II (obtenido de bases de datos europeas) que también fue determinado.

10.4.5. Variables resultado

La mortalidad hospitalaria fue definida como cualquier defunción dentro de los primeros 30 días postoperatorios. Antes del alta domiciliaria o traslado a otro centro sanitario, se realizó a todos los pacientes una ecocardiografía transtorácica de control postoperatorio. El grado de regurgitación periprotésica, si ésta existía, se determinó por ecocardiografía Doppler, y se clasificó en 4 grados: I, mínima; II, ligera; III, moderada; IV, severa.

10.4.5.1. Ecocardiografía de estrés

Todas las ecocardiografías y respectivas mediciones fueron realizadas por el mismo ecocardiografista sénior utilizando el ecógrafo GE E95 (GE Healthcare, WI, USA). Los Criterios de exclusión para la ecocardiografía de estrés fueron: pacientes con FEVI \leq 30 %, insuficiencia mitral moderada ($> 2+$), alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias, portador de marcapasos cardíaco o cualquier contraindicación para someterse a una prueba de estrés con dobutamina.

Los pacientes recibieron una dosis baja de dobutamina (5 μ g/Kg/min) endovenosa que se fue incrementando progresivamente cada 3-5 minutos hasta que el paciente alcanzaba el 75 % de la frecuencia cardíaca máxima (calculada por la fórmula de Karvonen como $220 - \text{la edad}$) o hasta que se llegaba a una dosis máxima de 40 μ g/Kg/min. Los planos paraesternal largo y corto fueron obtenidos en reposo, mientras que los planos apical de 2, 3 y 4 cámaras fueron obtenidos tanto en reposo como en estrés. Los parámetros de la válvula aórtica y del Doppler del tracto de salida del ventrículo izquierdo fueron medidos en reposo y en cada grado de estrés. La prueba se detenía si aparecían síntomas significativos, hipotensión, cambios en la contractilidad segmentaria, arritmias importantes o velocidades pico > 5 m/s.

10.4.5.2. Valoración del perfil hemodinámico

Para la valoración del perfil hemodinámico se realizaron ecocardiogramas que se programaban idealmente a partir de 6 meses del implante quirúrgico y no más allá de los primeros 5 años postoperatorios, cuando se sabe que empiezan los primeros signos de degeneración estructural⁵³. Dichos ecocardiogramas fueron realizados en reposo (situación basal antes del ejercicio) y en estrés farmacológico con dobutamina.

Se realizaron las siguientes mediciones: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTS), volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTD), fracción de

eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), diámetro del anillo valvular protésico, diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, valor medio y máximo del gradiente transprotésico estimados con la fórmula de Bernoulli modificada, velocidad máxima transprotésica, área efectiva del orificio valvular calculada con la ecuación de continuidad, EAO indexada por la superficie corporal, desproporción prótesis-paciente, volumen de eyección del ventrículo izquierdo (también indexado por la superficie corporal), grado de regurgitación (especificando si era intra o periprótésica) y el índice de la velocidad Doppler (DVI Dimensionless Velocity Index).

10.4.6. Métodos estadísticos

10.4.6.1. Cálculo del tamaño muestral

Existe muy poca información respecto al comportamiento hemodinámico de las prótesis sin sutura bajo condiciones de estrés. Algunos grupos han realizado evaluaciones ecocardiográficas simulando condiciones de alta demanda hemodinámica, pero hay mucha disparidad en cuanto a los modelos de bioprótesis analizados, resultados mostrados y técnica utilizada (inducción del estrés con ejercicio o farmacológicamente con la administración de dobutamina). Por estos motivos, no se disponía de datos fehacientes para permitir un cálculo preciso del tamaño muestral.

A pesar de que tampoco se planteó reunir a una cohorte muy amplia de pacientes (20 en cada grupo), debido a la dificultad logística para realizar la ecocardiografía de estrés, el estudio tenía un carácter exploratorio, y estos primeros resultados podrían servir para la estimación precisa del tamaño de la muestra en la planificación de futuros ensayos clínicos.

10.4.6.2. Análisis estadístico

Se describió el perfil hemodinámico y clínico basal de los pacientes incluidos para cada grupo de estudio y en su conjunto. Para ello, se utilizó la media y la desviación estándar para las variables continuas, la mediana y el rango intercuartílico para las variables continuas no normales y la frecuencia para las variables categóricas.

Se representó de forma gráfica la evolución de los parámetros ecocardiográficos que evalúan el perfil hemodinámico (velocidad máxima, gradiente transprotésico medio y máximo, DVI, EOA y EOAI) por grupo de estudio y mediante un boxplot. Se realizó un análisis de covariancias (ANCOVA) crudo y ajustado para comparar el comportamiento de las bioprótesis a estudio corregido por el valor basal en reposo. Los factores de ajuste

fueron los identificados como factores de riesgo no equilibrados entre ambos grupos: la edad, el IMC, tiempo de CEC y tiempo de pinzamiento.

Se validaron las condiciones de aplicación del modelo y siempre que fue posible se estimaron los intervalos de confianza al 95% sobre los estimadores. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R versión 3.5.3 (2019-03-11) para Windows.

10.5. Resultados

10.5.1. Comparación de las características basales

Como se puede observar en el diagrama de la figura 20, se produjeron un número considerable de exclusiones especialmente en el grupo Magna-Ease (65 pacientes vs 12 pacientes en el grupo Perceval). Las causas de los 3 fallecidos del grupo Magna-Ease hasta el momento de la evaluación del perfil hemodinámico fueron: 1 neoplasia, 1 neumonía bilateral y otra no definida en los registros. Mientras que en el grupo Perceval fueron: 1 neumonía, 1 endocarditis precoz, 1 ictus, 1 isquemia mesentérica y 1 hemorragia cerebral por traumatismo.

La tabla 16 muestra las características basales de los pacientes de ambos grupos. La bioprótesis Perceval se decidió implantar en un grupo de pacientes formado claramente por mujeres (85% vs. 5%, $p < 0.001$) y algo mayor (77.8 vs. 74.1 años, $p = 0.015$). Sin embargo, era un grupo con un peso, talla y por tanto superficie corporal más pequeño que el de la Magna-Ease (68 vs. 83 Kg, $p < 0.001$; 155 vs. 166 cm, $p < 0.001$; 1.66 vs. 1.91 cm^2/m^2 , respectivamente). La bioprótesis Perceval también se implantó con menos tiempo de pinzamiento aórtico y menos necesidad de CEC (46.6 vs. 64 min, $p = 0.003$ y 59.5 vs 89.5 min, $p = 0.002$, respectivamente). Para el resto de variables, los grupos estaban balanceados.

Como era esperable, los pacientes del grupo Perceval presentaron tiempos medianos más cortos de pinzamiento aórtico (46.5 min, IQ1-3: 38.5 – 56.2 vs. 64.0, IQ1-3: 57.5 – 78; $p = 0.003$) y de CEC (59.5 min, IQ1-3: 53.2 – 74 vs. 89.5, IQ1-3: 72,8 – 112; $p = 0.002$). A 14 de los 40 pacientes se les realizó además algún bypass aortocoronario (5 en el Perceval y 9 en el Magna-Ease) pero las diferencias se mantuvieron significativas a pesar de este procedimiento asociado (Figura 21).

10.5.2. Evolución de los gradientes tras el alta hospitalaria

El intervalo de tiempo entre el implante de la bioprótesis y la evaluación del perfil hemodinámico fue significativamente mayor en el grupo Magna-Ease (34.2 meses, IQ1-3: 26.7 – 53 vs. 16.6 meses, IQ1-3: 6.73 – 39.1; $p = 0.011$).

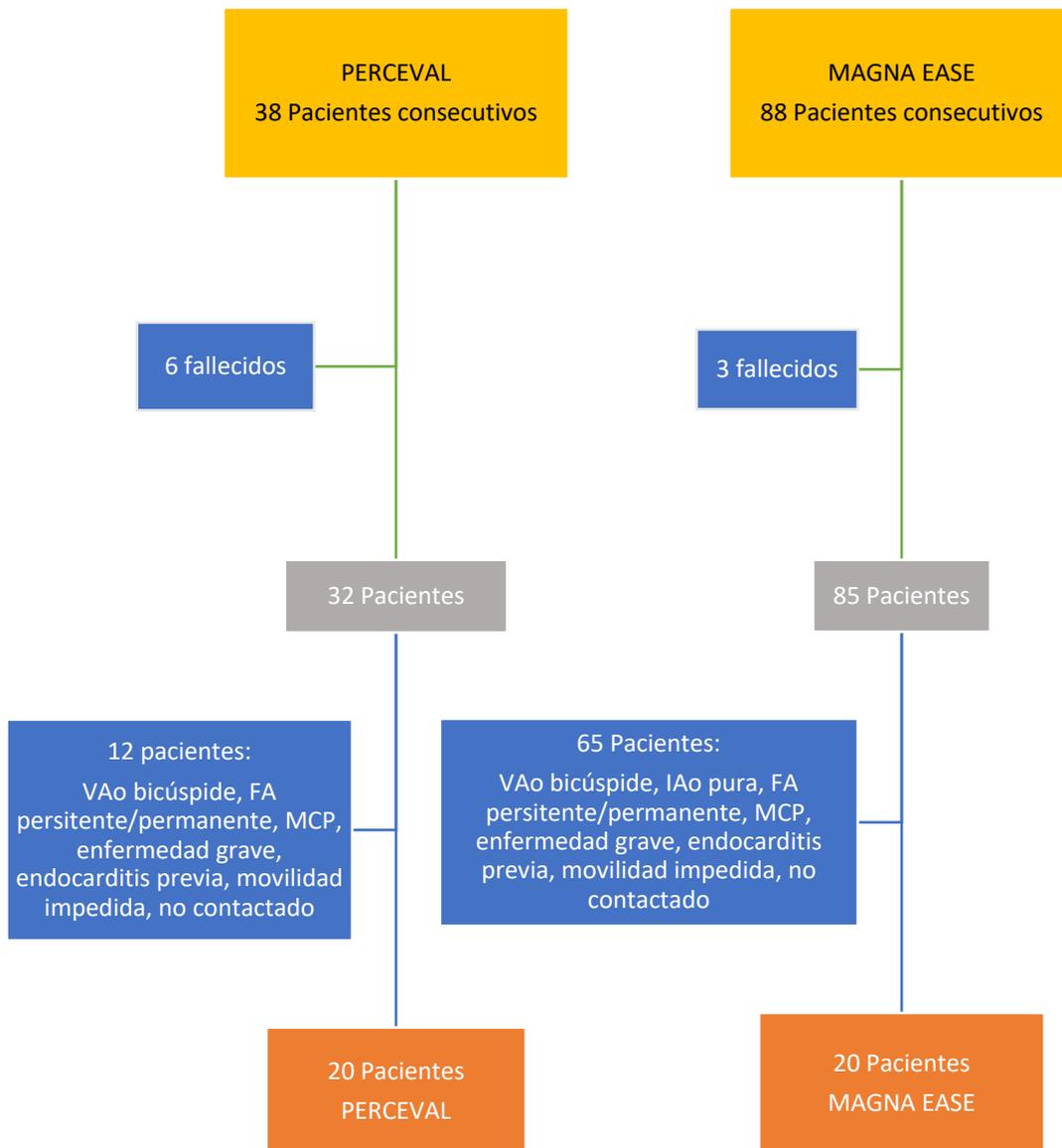


Figura 20. Diagrama que muestra el proceso de selección de los pacientes de ambos grupos, los fallecidos y los pacientes excluidos por las distintas causas indicadas y por las contraindicaciones para la realización de la ecocardiografía con estrés farmacológico.

Aunque las EOAs en el momento del alta no fueron evaluados ya que no se trata de un parámetro determinado por el ecocardiografista de manera habitual en el postoperatorio inmediato, los gradientes medios y máximos lógicamente sí que se redujeron respecto a los preoperatorios en ambos grupos (84.3 ± 24.7 vs. 24.5 ± 6.79 para el gradiente máximo, 55.5 ± 16.6 vs. 13.8 ± 4.24 para el gradiente medio en el grupo Magna-Ease, y 76.6 ± 13.2 vs. 29.2 ± 9.12 para el gradiente máximo, 47.7 ± 8.5 vs. 16.1 ± 5.51 para el gradiente medio en el grupo Perceval).

Tabla 16. Características basales de los pacientes en ambos grupos

	MAGNA EASE	PERCEVAL	
	N=20	N=20	valor p
Características demográficas			
Edad ^a	74.1 (5.21)	77.8 (4.03)	0.015
Sexo, n (%)			<0.001
Masculino	19 (95.0%)	3 (15.0%)	
Femenino	1 (5.00%)	17 (85.0%)	
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial, n (%)	18 (90.0%)	17 (85.0%)	1.000
Dislipemia, n (%)	15 (78.9%)	16 (80.0%)	1.000
Diabetes mellitus, n (%)	10 (50.0%)	6 (30.0%)	0.333
Tabaco, n (%)	6 (30.0%)	1 (5.00%)	0.091
Insuficiencia renal, n (%)	1 (5.00%)	3 (15.0%)	0.605
Creatinina <1.2 mg/dL, n (%)	5 (25.0%)	5 (25.0%)	1.000
Obesidad, n (%)	10 (50.0%)	9 (45.0%)	1.000
Peso (kg) ^a	83.0 (11.9)	68.0 (9.64)	<0.001
Talla (cm) ^a	166 (6.58)	155 (6.61)	<0.001
IMC ^a	30.1 (3.40)	28.6 (5.44)	0.290
SC (m ²) ^a	1.91 (0.15)	1.66 (0.10)	<0.001
Factores de riesgo perioperatorio			
EPOC, n (%)	6 (30.0%)	3 (15.0%)	0.451
AVC, n (%)	2 (10.0%)	1 (5.00%)	1.000
Arteriopatía periférica/carotídea, n (%)	5 (25.0%)	2 (10.0%)	0.407
NYHA, n (%)			0.479

I	0 (0.00%)	1 (5.26%)	
II	13 (65.0%)	8 (42.1%)	
III	6 (30.0%)	9 (47.4%)	
IV	1 (5.00%)	1 (5.26%)	
NYHA III o IV, n (%)	7 (35.0%)	10 (50.0%)	0.522
FEVI ^a	62 (9.52)	61.0 (8.80)	0.723
FEVI <50, n (%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	1.000
HTP, n (%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)	1.000
PAPS ^b	24.5 [23.8;33.2]	25.5 [23.0;31.2]	0.924
Grado HTP, n (%)			1.000
Sin HTP	9 (45.0%)	9 (45.0%)	
Ligera (25-30)	5 (25.0%)	6 (30.0%)	
Moderada (31-55)	5 (25.0%)	4 (20.0%)	
Severa (>55)	1 (5.00%)	1 (5.00%)	
EuroSCORE II ^b	2.14 [1.37;3.82]	2.65 [1.83;3.46]	0.402
Datos operatorios			
CABG, n (%)	9 (45.0%)	5 (26.3%)	0.378
Número CABG, n (%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)	0.469
Tiempo CEC ^b	89.5 [72.8;112]	59.5 [53.2;74.0]	0.002
Tiempo pinzamiento ^b	64.0 [57.5;78.0]	46.5 [38.5;56.2]	0.003
Etiología EAo, n (%):			1.000
Degenerativa calcificada	20 (100%)	19 (95.0%)	
Reumática	0 (0.00%)	1 (5.00%)	
Tipo de lesión aórtica, n (%):			0.695
Estenosis	15 (75.0%)	17 (85.0%)	
Doble lesión	5 (25.0%)	3 (15.0%)	

^aValores representados como media (desviación estándar)

^bValores representados como mediana (rango intercuartil 1;3)

IMC: Índice de masa corporal, SC: superficie corporal, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, AVC: accidente vascular cerebral, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HTP: hipertensión pulmonar, PAPS: presión arterial pulmonar sistólica, CABG: cirugía de revascularización miocárdica

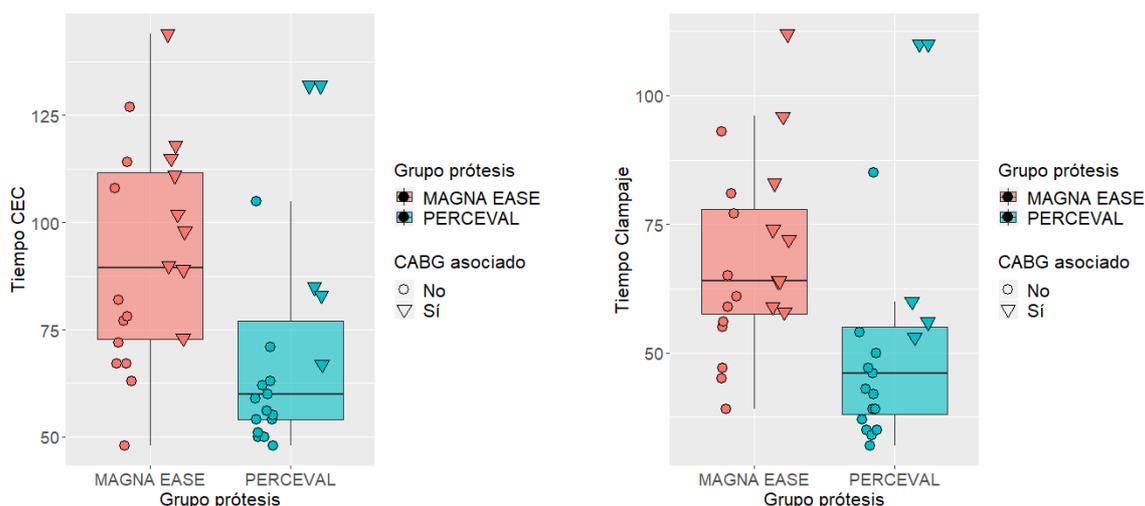


Figura 21. Boxplots comparativos del tiempo de circulación extracorpórea (CEC) y pinzamiento aórtico (tiempo de clampaje en el gráfico) entre los dos grupos de prótesis, indicando los que tenían cirugía coronaria asociada (CABG asociado).

10.5.3. Ecocardiografía de estrés con dobutamina

Todos los pacientes pudieron finalizar la prueba sin incidencias destacables. Quince pacientes del grupo Perceval (75%) y 17 del Magna-Ease (85%) llegaron a la dosis máxima de 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ de dobutamina para llegar al 75% de la FCM. Respecto al intervalo postoperatorio aconsejado para la evaluación del perfil hemodinámico, a 3 pacientes se les realizó la ecocardiografía de estrés antes de los primeros 6 meses postoperatorios y a 2 pacientes más tarde de los primeros 5 años (Figura 22).

Como era esperable, durante el estrés con dobutamina la FC aumentó y los VTS y VTD se redujeron al aumentar la FC. Los volúmenes de eyección indexados también aumentaron en ambos grupos (tabla 17).

10.5.4. Cambios en los gradientes transprotésicos y EOA con el estrés

En reposo, las velocidades máximas fueron muy similares al igual que el gradiente máximo. El gradiente medio tuvo la tendencia ser mayor en el caso de la Perceval (15.5 vs. 13.8) aunque no alcanzó la significación. Los portadores de la Magna-Ease presentaron EOAs más grandes que los de la Perceval (1.45 vs. 1.06, $p = 0.002$) y la tendencia se mantuvo al indexarlos por la superficie corporal pero perdiendo la significación (0.77 vs 0.64, $p = 0.069$) (tabla 18).

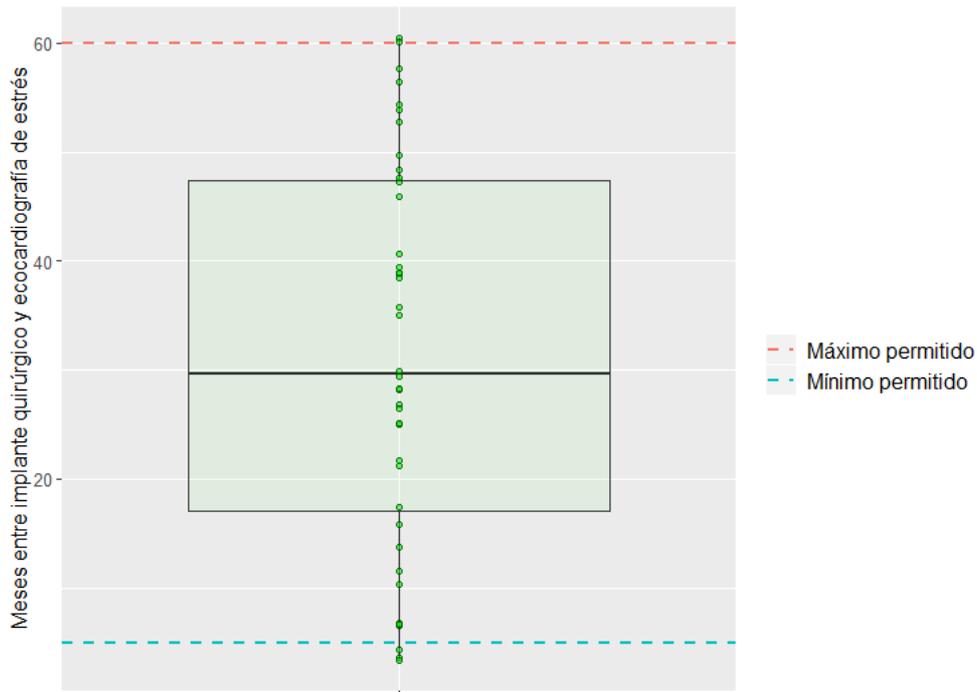


Figura 22. Boxplot que muestra los meses postoperatorios en que se realizaron las ecocardiografías de estrés de la muestra total. Las líneas discontinuas muestran el intervalo de tiempo óptimo en meses (6-60 meses) en el que deberían realizarse las ecocardiografías de estrés postoperatorio para la evaluación del perfil hemodinámico.

Tabla 17. Parámetros hemodinámicos en estrés y reposo para ambas prótesis

	MAGNA EASE		PERCEVAL	
	Reposo	Estrés	Reposo	Estrés
	N=20	N=20	N=20	N=20
FC ^a	61.0 (12.7)	110 (13.6)	69.7 (13.7)	117 (16.1)
FEVI ^a	56.1 (8.54)	69.4 (6.99)	56.5 (7.82)	68.1 (8.05)
VTD ^a (ml)	105 (26.5)	80.8 (31.4)	89.8 (25.4)	66.9 (20.1)
VTS ^a (ml)	46.6 (19.4)	25.1 (14.9)	40.2 (18.0)	22.9 (13.6)
VE indexado ^a	42.8 (11.3)	56.7 (13.5)	35.9 (9.19)	45.8 (14.8)

^aValores representados como media (desviación estándar)

VE: volumen de eyección indexado en ml/m²

En estrés, todos los parámetros hemodinámicos tuvieron la tendencia a ser más elevados en el grupo Magna-Ease (gradiente medio 35.6 vs. 29.5, $p = 0,150$) (tabla 19). En el modelo ajustado, a un mismo gradiente medio en reposo para ambos grupos, el gradiente medio en estrés tenía una probabilidad de ser 8.8 mmHg menor en los pacientes portadores de una Perceval respecto a los de una Magna-Ease ($p < 0.001$) (Figura 23). Lo mismo se obtuvo para el gradiente máximo y velocidad máxima (-13.92 mmHg, $p = 0.001$ y -0.46 m/s, $p = 0.001$ respectivamente). El aumento del gradiente medio durante el estrés máximo en el caso de la Perceval fue de 14 mmHg (15.5 a 29.5), mientras que en el caso de la Magna-Ease fue de 21.8 mmHg (13.8 a 35.6).

Sin embargo, a pesar de producir gradientes transprotésicos más elevados, el grupo Magna-Ease mostró EOAs al máximo esfuerzo superiores al grupo Perceval (1.90 vs. 1.40 respectivamente, $p = 0.003$). Dicha diferencia se amortiguó al indexar las EOAs y perdió su significación (1.01 vs. 0.85 respectivamente, $p = 0.122$).

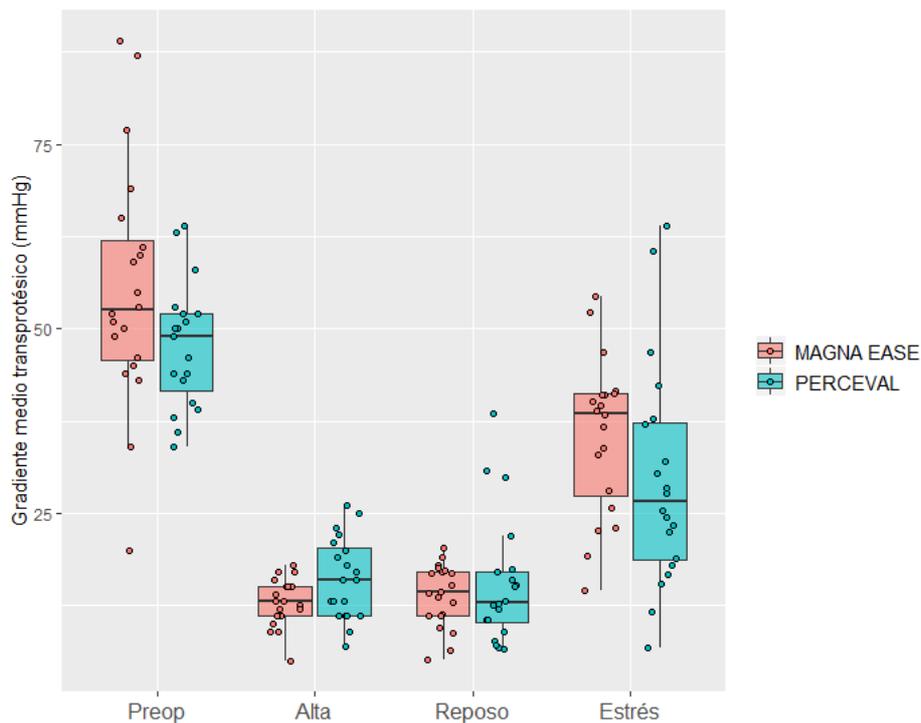


Figura 23. Evolución de los valores que toma el gradiente transprotésico medio en mmHg en cada una de las 4 evaluaciones, (preoperatorio, alta, reposo y estrés) según el tipo de prótesis del paciente.

El modelo ajustado mostró que el portador de la Perceval tenía una probabilidad de tener un EOA 0.14 cm^2 menor que la Magna-Ease pero no alcanzó la significación

estadística ($p = 0.311$). La media del EOA para el grupo Magna-Ease pasó de 1.45 ± 0.4 en reposo a 1.90 ± 0.45 en estrés por lo que aumentó un 31%, mientras que en el grupo Perceval pasó de 1.06 ± 0.34 en reposo a 1.40 ± 0.54 en estrés, aumentando en este caso un 32%. Por lo que respecta al EOAI, en el caso del grupo Magna-Ease la media paso de $0,77 \pm 0.23$ a 1.01 ± 0.26 lo que correspondió a un aumento del 31.1%, y en el grupo Perceval de 0.64 a 0.85, aumentando un 32.8% (tabla 18 y 19).

Tabla 18. Velocidad máxima, gradientes y EOA entre ambos grupos en reposo

	MAGNA-EASE	PERCEVAL	
	N=20	N=20	valor p
Velocidad máxima (m/s)	2.50 (0.41)	2.45 (0.65)	0.800
Gradiente máximo (mmHg)	25.5 (7.64)	26.1 (14.5)	0.875
Gradiente medio (mmHg)	13.8 (4.24)	15.5 (8.66)	0.439
EOA (cm ²)	1.45 (0.40)	1.06 (0.34)	0.002
EOA indexado (cm ² /m ²)	0.77 (0.23)	0.64 (0.21)	0.069
^a Valores representados como media (desviación estándar)			

Tabla 19. Velocidad máxima, gradientes y EOA entre ambos grupos en estrés

	MAGNA-EASE	PERCEVAL	
	N=20	N=20	valor p
Velocidad máxima ^a (m/s)	3.96 (0.66)	3.45 (0.86)	0.043
Gradiente máximo ^a (mmHg)	64.3 (19.7)	51.3 (23.7)	0.067
Gradiente medio ^a (mmHg)	35.6 (10.6)	29.5 (15.1)	0.150
EOA ^a (cm ²)	1.90 (0.45)	1.40 (0.54)	0.003
EOA indexado ^a (cm ² /m ²)	1.01 (0.26)	0.85 (0.35)	0.122
^a Valores representados como media (desviación estándar)			

10.5.5. Comportamiento del PPM y el DVI en estrés

En la ecocardiografía en reposo el grupo Perceval presentó más pacientes con una PPM severa (EOAI < 0.65) que el grupo Magna-Ease (65% (13/20) vs. 40% (8/40) respectivamente; $p = 0.205$) con un EOAI media de 0.64 ± 0.2 cm²/m². En estrés máximo estos porcentajes se redujeron en ambos grupos de manera considerable quedando una diferencia significativa en este caso, con 7 pacientes en el grupo Perceval en rango

de severidad y uno solo en el grupo Magna-Ease (35% vs.5% respectivamente; $p = 0.044$). En estrés, un 65 % (13/20) de los pacientes del grupo Magna-Ease se encontraban libres de PPM destacable (EOAi > 0.85) por solo un 35 % (7/20) de los del grupo Perceval (Figura 24).

De los 21 pacientes (13 + 8) de ambos grupos con PPM severa en reposo solo 5 (23.8%) presentaban a la vez un DVI < 0.25. De los 8 pacientes que aún seguían presentando PPM severa en estrés (7 + 1) ninguno tenía un DVI < 0.25. Los valores medianos del DVI para los pacientes con PPM del grupo Magna-Ease fueron de 0.28 (IQ1-3: 0.24 – 0.3) y para los del grupo Perceval 0.35 (IQ1-3: 0.33 – 0.36). El aumento del DVI con el estrés fue significativo en ambos grupos, en el grupo Magna-Ease el ratio se incrementó 0.08 puntos ($p = 0.005$), mientras que en el grupo Perceval lo hizo en 0.11 puntos ($p = 0.010$) (Figura 25).

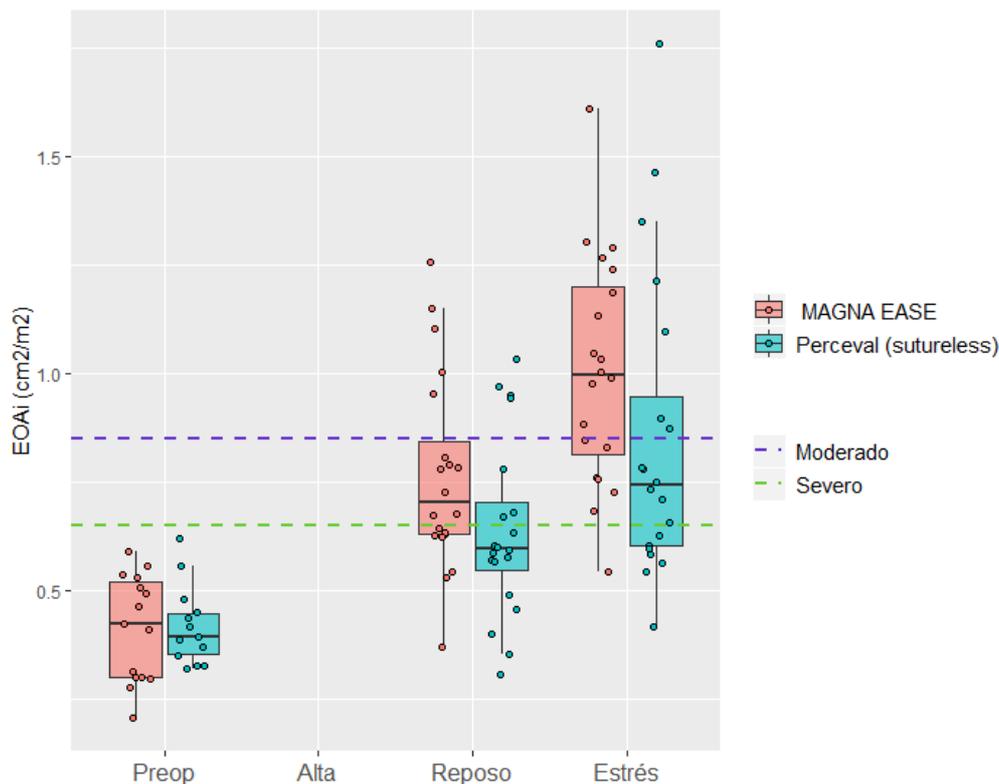


Figura 24. Evolución del área efectiva del orificio valvular indexada (EOAi) en las diferentes evaluaciones ecocardiográficas (preoperatoriamente, no se realizó el EOAi en el alta, reposo y estrés) según el grupo de prótesis y en referencia a los niveles que definen la desproporción prótesis-paciente. Línea discontinua verde (EOAi = 0.65), valores por debajo de esta línea marcaron PPM severa. Línea discontinua morada (EOAi = 0.85), valores por encima de esta línea indican ausencia de PPM relevante, y valores entre ambas líneas indican PPM moderada (EOAi = 0.65 – 0.85).

10.5.6. Comparación de la Perceval M (23 mm) versus la Magna-Ease (23 mm)

En la realización de las ecocardiografías en reposo se detectaron dos pacientes con gradientes medios elevados en el grupo Perceval, casi en grado de severidad, muy probablemente debido a que se habían operado en lo que era la curva de aprendizaje del implante de esta bioprótesis, que se habría liberado y fijado al anillo aórtico de manera subóptima. Este último aspecto, junto con el hecho de tener dos medidas de bioprótesis dentro de mismo grupo Perceval (tamaños S y M), dificultaba en gran medida el poder sacar conclusiones de los resultados comparativos presentados hasta este punto por un evidente sesgo de selección. Para mejorar esta situación y obtener dos grupos más comparables, se realizó un subanálisis excluyendo los dos pacientes con gradientes muy elevados, uno pertenecía a la medida M y otro a la S dentro del grupo Perceval, con la finalidad de comparar exclusivamente los pacientes portadores de una Perceval M (n=9) que equivaldría a un anillo de 23 mm aproximadamente, con el grupo de la Magna-Ease (n=20) donde todas eran de 23 mm.

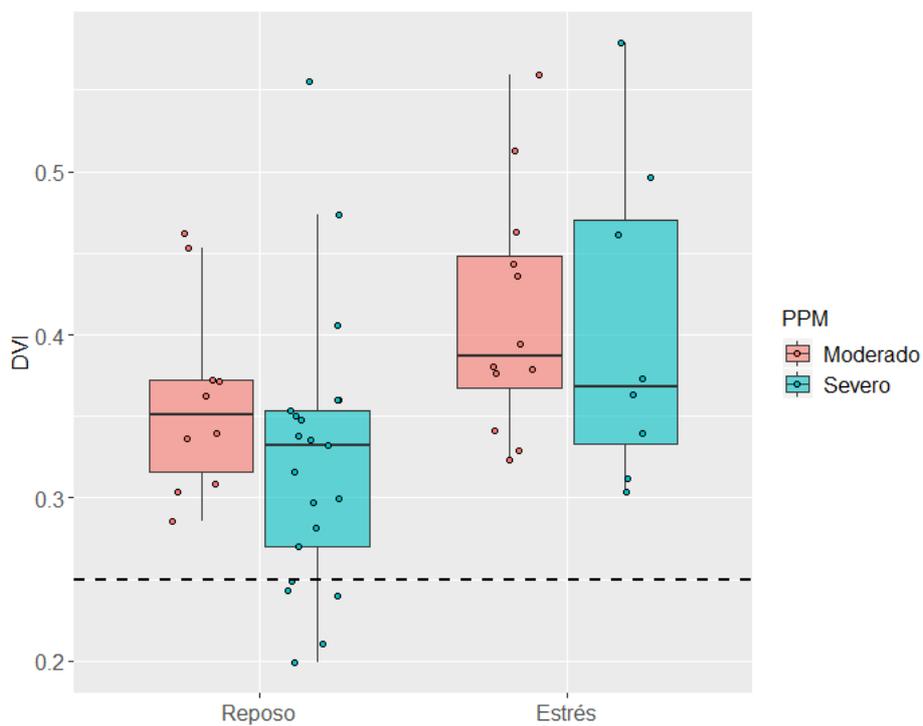


Figura 25. Boxplot del valor del DVI en reposo y en estrés entre los pacientes que tienen PPM moderada ($EOAi = 0.65 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) y los que tienen PPM severa ($EOAi < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). La línea discontinua indica el valor $DVI = 0.25$, valores por debajo esta línea marcan obstrucción grave al flujo.

La tabla 20 muestra los resultados de este subanálisis, y se puede observar que en este caso el grupo Perceval tamaño M mostró menores valores de los gradientes medio y máximo tanto en reposo como en estrés, no obstante, no se buscó su significación ni se realizaron posteriores análisis, puesto que el EOA y EOAI siguieron mostrándose considerablemente menores (EOAI medio en reposo 0.63) que en el grupo Magna-Ease.

Tabla 20. Parámetros hemodinámicos en reposo/estrés entre los grupos Magna-Ease y Perceval M

	MAGNA-EASE		PERCEVAL M	
	Reposo N=20	Estrés N=20	Reposo N=9	Estrés N=9
Gradiente máximo ^a (mmHg)	25.5 (7.64)	64.3 (19.7)	19.5 (5.92)	43.6 (13.5)
Gradiente medio ^a (mmHg)	13.8 (4.24)	35.6 (10.6)	11.1 (4.11)	25.0 (9.78)
EOA ^a (cm ²)	1.45 (0.40)	1.90 (0.45)	1.08 (0.33)	1.49 (0.51)
EOA indexado ^a (cm ² /m ²)	0.77 (0.23)	1.01 (0.26)	0.63 (0.18)	0.88 (0.28)
^a Valores representados como media (desviación estándar)				

10.6. Discusión

El gran número de exclusiones producidas durante el proceso de selección en el grupo Magna-Ease se explica porque el reclutamiento se realizó en periodo vacacional, de modo que hubo un número considerable de pacientes que no tenían la posibilidad de acudir al centro hospitalario para realizarse la ecocardiografía. A este aspecto hay que sumarle el hecho de que se trata de una población de gente mayor y que algunos de ellos presentaban una movilidad impedida o simplemente rehusaban la opción de trasladarse al hospital para la prueba en contexto de un estudio (aunque esto también sucedió en el reclutamiento del grupo Perceval).

El hecho de tener más fallecidos en el grupo Perceval quizás se debió a que dicha prótesis se empezó a implantar en pacientes habitualmente mayores teniendo en cuenta que había aún poca experiencia con la misma, el servicio se encontraba en la curva de aprendizaje de su implante y que aún se tenían reservas respecto a su durabilidad con el paso de los años.

El grupo Magna-Ease estaba formado en un 95 % por hombres por lo que tiene lógica que la altura y peso fueran también significativamente más altas en este grupo.

En pacientes con $IMC \geq 30$ se recomienda ser más conservadores en los rangos para definir PPM, estableciendo la severidad en $EOA < 0,55$ y el grado moderado entre $0,55$ y $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ⁴⁹. No obstante, no se cree que este hecho tuviera un impacto destacable en la cohorte estudiada porque estos pacientes se encontraban en el grupo Magna-Ease donde todos los integrantes recibieron una bioprótesis de 23 mm, y aunque 8 pacientes presentaron PPM severa, solo 1 lo mantenía en estrés y con DVI no obstructivo. También es improbable que la diferencia de los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC a favor del grupo Perceval influyeran de algún modo en la hemodinámica a posteriori de las bioprótesis, en este contexto, las FEVI en ambos grupos fueron muy similares tanto preoperatoriamente como tras el implante en el momento de la evaluación del perfil hemodinámico. No obstante, esto sí que confirmó el objetivo por lo que las prótesis sin sutura habían sido diseñadas en un primera instancia, el poder implantarse rápidamente con menores tiempos de circulación extracorpórea.

A pesar que el grupo Magna-Ease presentó un intervalo de tiempo más largo desde el implante a la ecocardiografía de estrés, la mediana para este grupo fue de 34.2 meses, lejos aún de los 60 meses a partir de los cuales se pueden empezar a ver algunos signos iniciales de DEV en la bioprótesis. El 87.5% de los pacientes fueron evaluados dentro del intervalo entre los primeros 6 meses y los primeros 5 años postoperatorios.

10.6.1. Evolución de los gradientes durante el seguimiento

Ningún paciente presentó un aumento del gradiente medio ≥ 20 mmHg respecto al momento del alta hospitalaria, y tampoco se encontraron gradientes medios en reposo > 40 mmHg. Lo que sí se tiene que destacar es que 4 pacientes del grupo Perceval y 1 paciente del Magna-Ease tenían gradientes medios > 20 mmHg, y 2 tenían gradientes ≥ 30 mmHg. Respecto a estos dos últimos, a pesar que la ecocardiografía no identificó engrosamiento de los velos en ninguno de ellos, uno fue sometido a un procedimiento valve-in-valve (presentaba además una regurgitación intraprotésica moderada) y el otro se encuentra asintomático hasta la fecha de hoy y en seguimiento estrecho ambulatorio. En reposo, los gradientes medios de la Perceval presentaban en la mayor parte de los casos dos dígitos como habitualmente ocurre en las prótesis con sutura quirúrgica.

Es interesante que aunque los gradientes en el momento del alta de la Perceval eran algo mayores que los de la Magna-Ease, con el paso de los meses y en reposo los de la Perceval bajaron y los de la Magna-Ease aumentaron, reduciéndose tal diferencia; y esto teniendo en cuenta que en reposo, justo antes de la ecocardiografía de estrés, había 2 casos en el grupo Perceval (10% del grupo) que tenían gradientes medios > 35

mmHg compatibles casi con severidad. Al excluir estos dos pacientes en el subanálisis posterior, antes mostrado, que evaluó exclusivamente los pacientes con Perceval tamaño M (23 mm) dicha reducción de los gradientes con el paso del tiempo aún se hizo más evidente, pasando de una media del gradiente medio de 13 mmHg a 10.5 en el momento de la ecocardiografía de estrés. Esto podría explicarse por dos motivos: uno, que en el momento del alta los pacientes se encontraban con mucha inflamación postoperatoria y/o anemia significativa, aspectos ambos que pueden sobreestimar los gradientes transprotésicos; o dos, que el nitinol de la prótesis Perceval pueda seguir dilatándose más allá de los primeros días postoperatorios. Las evaluaciones a corto y medio plazo de esta válvula han mostrado una reducción de los gradientes medios a los 6 meses y al año de la intervención, algo que suele ocurrir también en las prótesis con sutura sobretodo a los 6 meses, para ya mantenerse similares a partir del año del implante^{253,254}.

10.6.2. Comportamiento de los gradientes y EOA con estrés farmacológico

La evaluación ecocardiográfica de la prótesis valvulares cardíacas se realiza habitualmente en reposo, no obstante, este método quizás no reflejaría las condiciones hemodinámicas que se dan en las actividades del día a día, y lo que es más importante, prótesis normofuncionantes y malfuncionantes podrían tener gradientes transprotésicos en reposo similares²⁵⁵. La ecocardiografía de estrés se puede hacer con el paciente realizando ejercicio o con la administración endovenosa de dobutamina, un beta adrenérgico que aumenta la contractilidad y frecuencia cardíaca, incrementando así la carga de trabajo del corazón. Ambas técnicas son aceptadas, útiles y ampliamente utilizadas según la capacidad del paciente al ejercicio, pero evidentemente no son totalmente comparables²⁵⁶. En este trabajo se escogió el estrés farmacológico con dobutamina porque al tratarse de una muestra poblacional de edad avanzada podría ser que en muchos casos no se alcanzase la frecuencia máxima o capacidad máxima para la edad del paciente por "fatiga muscular". Al respecto, se tiene que destacar que la estenosis aórtica como lesión predominante representaba el 85% de los casos en el grupo Perceval y el 75% en el grupo Magna-Ease, mientras que el resto eran dobles lesiones con componente de regurgitación significativo. Este hecho es importante, puesto que la estenosis, la regurgitación, o la combinación de ambas, presentan diferencias en cuanto a la fisiología, histología y anatomía que llevan a diferentes patrones y comportamientos de la función ventricular tras el recambio valvular aórtico²⁵⁷. La dobutamina puede producir arritmias auriculares y ventriculares, y aunque suele ser una situación poco frecuente, el hecho de excluir los pacientes que asociaban

afectaciones mitrales significativas o disfunciones ventriculares severas (FEVI < 30%) aumentó de algún modo la seguridad del paciente; por otro lado, todos los pacientes firmaron sus consentimientos donde se explicaba dicha efecto secundario.

A pesar de que el grupo Perceval mostró una reducción de los gradientes y velocidades máximas con el paso del tiempo, en la ecocardiografía en reposo (antes de la realización del estrés) seguían con la tendencia a ser algo mayores respecto al grupo Magna-Ease, algo relativamente lógico teniendo en cuenta que el grupo Perceval contaba con tamaños más pequeños. En el grupo Perceval en global el gradiente medio en reposo fue de 15.5 mmHg, algo por encima de los 8.9 mmHg reportados por Folliguet et al.²⁵⁸, de los 10 mmHg del grupo de Flameng²⁵⁹ o de los 12.6 mmHg de Rubino et al.²⁶⁰ (promedios sin tener en cuenta los tamaños, mezcla de todos).

A pesar de esto último, con el estrés, la prótesis sin sutura era capaz de generar menos obstrucción que la Magna-Ease, algo que quedó reflejado con un significativo menor aumento de todos los parámetros hemodinámicos del flujo transvalvular (-13.92 mmHg de gradiente máximo, -8.8 mmHg de gradiente medio y -0.46 de velocidad máxima). Además, hay que tener en cuenta que el grupo Perceval contaba con prótesis de menor tamaño. Este aspecto podría explicarse probablemente por la ausencia del stent interno de las prótesis con sutura que suele ocupar más espacio a nivel del anillo aórtico, o por una mayor flexibilidad del stent de nitinol de la Perceval. Hasta la fecha solo un trabajo había evaluado el perfil hemodinámico de la bioprótesis Perceval en estrés por lo que era difícil comparar estos resultados. Sorprendentemente, Rubino et al. mostraron aún un menor aumento del gradiente en estrés máximo con dobutamina de tan solo 7,2 mmHg, respecto a los 14 mmHg presentados en este trabajo (de 15.5 a 29.5). Hay que destacar que en ambos estudios ningún paciente fue incapaz de tolerar el protocolo de la ecocardiografía con estrés.

Por otro lado, los gradientes medios de la Magna-Ease obtenidos en este análisis estuvieron dentro de lo aceptado para el número 23 mm de este modelo más allá de los primeros meses postoperatorios (entre 10 y 15 mmHg), como también lo estaba el EOA que fue de $1.45 \pm 0.40 \text{ cm}^2/\text{m}^{2261-263}$. Por lo contrario, el aumento de los gradientes medios obtenidos en estrés de esta misma prótesis (21.8 mmHg) fueron superiores a los reportados por Khoo et al. (10 mmHg para una bovina de 21 mm y 14 mmHg para una porcina de 23 mm)⁴⁸ y Eichinger et al. (10.2 mmHg para la Perimount 23 mm)²⁶⁴. Este último trabajo concluyó que el tipo de tejido podría mostrar también diferencias hemodinámicas en el caso de las prótesis con sutura, ya que las bovinas presentaron aumentos del gradiente medio menores que las porcinas.

10.6.3. Modificaciones del EOA y EOAI con el estrés farmacológico

Estudios realizados en sujetos sanos sin estenosis valvular aórtica tomados como controles, mostraron que durante el estrés máximo el EOAI puede aumentar entre un 10 y un 15 %, pero claro partiendo de un EOAI en reposo de alrededor de 1.36 cm²/m². A nivel quirúrgico la operación de Ross se podría tomar probablemente como el “gold standard” en cuestión de perfil hemodinámico, ya que ha mostrado tanto EOAi en reposo como aumentos del mismo en ejercicio muy similares a los sujetos sanos^{255,265}. Sin embargo, esta intervención es muy compleja y habitualmente está destinada a pacientes pediátricos para los que no se dispone de prótesis de reducido tamaño, y donde el corazón y grandes vasos se encuentran aún en pleno desarrollo y aumento de tamaño. Las determinaciones de los EOAs publicadas en la literatura podrían también estar sesgadas por diversos aspectos, como las diferencias e inexactitudes en las mediciones del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el hecho de no indexarlas por la superficie corporal del paciente o las diferencias en los tamaños de las bioprótesis.

Como se ha comentado anteriormente, este trabajo junto al de Rubino et al. son los únicos que han mostrado un buen comportamiento en estrés de la prótesis sin sutura, con un escaso aumento de los gradientes y velocidades al esfuerzo máximo. Con esta premisa, se podrían esperar también unas EOAs amplios y un aumento importante de los mismos en estrés. Por lo contrario, en este trabajo, el EOA medio encontrado en reposo para todo el grupo Perceval fue de 1.06 ± 0.34 cm²/m², en el tamaño S de 1.03 ± 0.37 y en el M de 1.08 ± 0.33 . Estos valores están por debajo de los indicados como referencia por el fabricante (1.56 ± 0.49 para el tamaño M) basados en un estudio multicéntrico europeo con 700 pacientes²⁴⁹, y que además son muy similares a los mostrados por el grupo de Rubino et al. también para el tamaño M con 1.5 ± 0.3 .

Los aumentos del EOA y EOAI en estrés máximo fueron, sin embargo, muy similares en ambos grupos (32% y 32.8% para el grupo Perceval vs. 31% y 31.1% para el Magna Ease, respectivamente). La única referencia para el crecimiento del EOA en estrés en el caso de la Perceval la tenemos de nuevo en el trabajo de Rubino et al., que muestran unos crecimientos algo mayores hasta del 40.3% del EOAI. En el estudio comparativo de Khoo et al. las válvulas que requieren sutura quirúrgica porcinas, al igual que las mecánicas, no fueron capaces de aumentar el EOA o el DVI en estrés máximo, pero sí que lo hicieron las de pericardio bovino (Sorin More, Sorin Group, Gloucester, UK) en un 27.2%⁴⁸. El grupo de Hanke et al. mostró que en su estudio las bioprótesis sin soporte o “stentless” no aumentaban prácticamente el EOAI durante el ejercicio

máximo, mientras que la bioprótesis con sutura quirúrgica tipo Trifecta (Abbot, Chicago, IL, USA) en sus tamaños 21 y 23 mm lo hicieron en un 16.6%²⁶⁶.

10.6.4. Índice de la velocidad Doppler (DVI) y PPM

Como se ha comentado anteriormente el DVI evita el sesgo que se produce en las mediciones del tracto de salida del ventrículo izquierdo y reduce en gran medida el producido por las variaciones del flujo sistólico en cada latido. Por estas razones podría ser uno de los mejores parámetros para comparar el grado de obstrucción de bioprótesis de diferentes diseños y medidas, y está validado por la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Como se ha comentado anteriormente, los valores medios para prótesis no obstructivas se sitúan alrededor de 0,39 (rango: 0,28 – 0,55), mientras que para un grupo de prótesis obstructivas que requirieron reintervención fueron de 0.19 ± 0.05 ; valores $< 0,25$ indican una obstrucción protésica muy importante⁴⁵.

En este contexto, el grupo de Khoo et al. ya mostró EOAI medias para su prótesis con sutura de pericardio bovino (Sorin More) de $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ que se correspondieron con DVI medios de 0.37, además, en estrés el índice aumentó 0.1 puntos hasta 0.47 ± 0.02 , estando por encima de la media aceptada en reposo y marcando la ausencia de obstrucción significativa al flujo. Todos estos pacientes salieron del grado de PPM severa tras el estrés (EOAI medias de $0.77 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)⁴⁸.

En el trabajo aquí presentado, a pesar de tener un número considerable de pacientes en rango de PPM severa, solo 5 (5/21, 23.8%) mostrarían una obstrucción real severa por DVI (< 0.25), 3 pacientes del grupo Magna y 2 del grupo Perceval. De manera interesante, aunque ambas bioprótesis presentaron aumentos del EOAI parecidos con el estrés (alrededor del 31%), el DVI aumento en 0.08 puntos en el grupo Magna-Ease y 0.11 puntos en el Perceval. Por el parámetro EOAI el 87.5% de los pacientes del grupo Magna-Ease salieron del PPM severa (7/8) mientras que en el grupo Perceval lo hicieron un 46.15%. Esto último se explicaría, lógicamente, por unos EOAI en reposo más pequeños en el grupo Perceval. Según el parámetro DVI, el 100% de los pacientes de ambos grupos saldrían del grado de PPM severa. Al respecto, Rubino et al. ya mostraron un aumento del DVI con el estrés para la Perceval de 0.19, en una cohorte donde el EOAI había aumentado también un 40%, pero no se dispone de más reportes en referencia a estos datos. Aunque aún falta mucho por saber de este parámetro, y aún más en las recientes prótesis sin sutura, quizás podría tener una mejor correlación con la clínica o la regresión de la hipertrofia ventricular que el propio EOAI.

10.6.5. Comparación de la Perceval M (23 mm) versus la Magna-Ease (23 mm)

La bioprótesis Magna-Ease 23 mm esta diseñada para implantarse en anillos aórticos de 23 mm, el diámetro interno de su stent es de 22 mm, y su diámetro interno verdadero (con la válvula montada) se sitúa alrededor de 21 mm²⁵¹. En el caso de la Perceval tamaño M, está pensada para anillos aórticos nativos desde 21 a 23 mm, pero su diámetro interno verdadero es similar o algo menor situándose entre 19 y 21 mm, según reportes²⁶⁷. No obstante, y teniendo esto en cuenta, se puede dar el escenario en que para un diámetro anular aproximado de 23 mm, sea más seguro y factible implantar una Perceval M que una Magna-Ease 23 mm u otras bioprótesis convencionales con sutura, gracias a su diseño y técnica de implante. Esta capacidad de la Perceval de “maximizar” el anillo aórtico es algo que ya reportó el grupo de Shrestha et al. especialmente para anillos pequeños < 22 mm²⁶⁸. Por otro lado, a pesar de sus diámetros internos verdaderos similares respecto a la Magna-Ease 23 mm, la apertura y expansión de los velos de la Perceval M podría ser mayor, aprovechándose más el GOA²⁶⁹.

La ecocardiografía de estrés, independientemente de su modalidad, permite testar más fehacientemente la capacidad hemodinámica máxima de la bioprótesis, acercando el EOA de ésta a su área geométrica o GOA, y aumentando de la misma manera el coeficiente de contracción del flujo hacia el 0.9.

El análisis de los 9 pacientes del subgrupo Perceval portadores de un tamaño M mostró mejor perfil hemodinámico que al analizar el grupo entero. Sus gradientes medios y máximos en reposo (11.1 y 19.5 mmHg respectivamente) tendieron a ser menores que el grupo Magna-Ease 23 mm, aunque no se llegaron a comparar estadísticamente. Estos últimos valores ya se situaban en línea del buen comportamiento reportado para esta prótesis sin sutura (trabajos ya referenciados en esta discusión). Pero a pesar de ellos, el EOAI medio de la Perceval tamaño M siguió estando en rango de PPM severa (0.63 cm²/m²), considerablemente menor de lo esperado para lo reportado por el fabricante y algunos estudios^{249,270,271}, por lo que no se profundizó en realizar más análisis con este subgrupo. Una explicación para esto se podría encontrar en que se hubieran sobredimensionado los tamaños de la Perceval, es decir, que algunos anillos a los que se les implantó un tamaño M correspondieran realmente a un tamaño menor. Esta situación puede llevar a la incompleta expansión del stent de nitinol y a una mala movilidad de los velos valvulares, lo que se traduce en la elevación de los gradientes y/o EOA menores. Esta posibilidad ya fue introducida por el Cerillo et al. en el 2018, con gran experiencia en la implantación de esta prótesis, donde mostraron una tendencia en su grupo a sobredimensionar el tamaño para todos

las medidas de la Perceval. Evaluaron preoperatoriamente las medidas del anillo aórtico de más de 150 pacientes con AngioTC, y posteriormente las compararon con las áreas y perímetros de los diferentes tamaños de Perceval escogidos que también habían determinado ellos mismos con TC. Con este proceso identificaron una tendencia a sobreestimar el tamaño del anillo para todos las medidas de la Perceval²⁷². Este artículo y la experiencia de otros grupos con este modelo de bioprótesis han hecho que actualmente se recomiende el tener una tendencia a infraestimar el tamaño de la Perceval a elegir, tanto para sacarle el máximo rendimiento hemodinámico como para evitar un porcentaje más elevado de lo habitual de marcapasos definitivo postoperatorio²⁷³.

Se había hipotetizado en que la bioprótesis Perceval podría obstruir menos el flujo sistólico debido a su stent de nitinol, externo y de perfil fino, y de esta manera aprovechar mejor lo que sería el anillo interno de la prótesis durante la apertura de los velos en cada latido cardíaco. Esta prótesis ya demostró EOAs in vitro más altos que las prótesis con sutura habituales y a nivel in vivo, por ejemplo, para la Perceval hay EOAs reportadas de $1.12 \pm 0.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ²⁷⁴. En parte, esta característica esta basada en algo que se ha ido observando en el caso de las TAV, puesto que la apertura de ambos modelos es relativamente esférica a máximo flujo, algo más difícil de conseguir en las que requieren sutura quirúrgica y especialmente las montadas por dentro de los postes o “struts” como es el caso de la Magna-Ease²⁷⁴. Sin embargo, es necesario puntualizar que la implantación percutánea no retira los velos ni los acúmulos de calcio desarrollados en ellos y en el anillo aórtico, aspecto que podría suponer una subóptima expansión de las prótesis TAV en algunos casos a corto plazo (válvulas bicúspides, excesiva calcificación mitroaórtica, etc.), y en otros a largo plazo si el continuo crecimiento del calcio deformara la aleación del stent de alguna manera. No obstante, esto último parece poco probable por la fuerza radial que se consigue y el proceso de endotelización posterior. Otra preocupación con estos tipos de válvula es su posible deformación por su manipulación endovascular a través de un catéter durante un proceso coronario o una manipulación de la aorta ascendente durante una intervención quirúrgica cardíaca, escenario cada vez más plausible debido a la rápida expansión del TAVI para pacientes de todos los riesgos. Dicha deformidad podría hacer perder rápidamente las “propiedades hemodinámicas” de estas válvulas, algo que no ocurriría en el caso de las bioprótesis quirúrgicas con sutura.

10.7. Limitaciones

Una limitación es la dificultad en reproducir los resultados cuando se comparan dos diseños de bioprótesis, en poblaciones diferentes y de distintos tamaños. Se intentó superar dichos sesgos indexando el EOA por la SC de los pacientes y con la utilización del “índice de velocidad adimensional” o DVI.

La ausencia de un segundo ecocardiografista para corroborar los resultados siempre puede poner en entredicho la “reproducibilidad” de las medidas.

Los pacientes estudiados una muestra poblacional muy seleccionada por el hecho de tratarse de un estudio piloto. La exclusión de pacientes portadores de marcapasos podría haber dejado fuera del análisis aquellos con prótesis Perceval muy sobredimensionadas, hecho que provoca más bloqueos auriculo-ventriculares postoperatorios, y que por tanto presentarían peores perfiles hemodinámicos.

En este estudio no se determinó el diámetro real del anillo aórtico, lo que no permitía conocer si el tamaño de la prótesis seleccionado por el cirujano correspondía realmente al anillo aórtico del paciente. Este último escenario se puede dar en los casos en los que no se ha realizado una exhaustiva decalcificación del anillo aórtico, necesario para implantar la bioprótesis más grande posible. En la actualidad existen dos formas de hacerlo: la primera es la que se ha utilizado clásicamente, en el momento de la intervención se introduce un dilatador de Hegar (del que se dispone de varias medidas) a través de anillo aórtico para estimar su diámetro. La segunda, que ha venido con el estudio preimplantación de las TAV, es la medición del anillo virtual aórtico mediante AngioTC y está considerada actualmente como el “gold standard”.

El intervalo de tiempo pasado desde el implante a la evaluación hemodinámica fue diferente en cada grupo, y ello podría llevar a un sesgo de confusión por el aumento de la probabilidad de degeneración estructural de la bioprótesis o DEV a medida que pasan los años. Se intentó diluir tal situación escogiendo un intervalo de tiempo relativamente seguro según la literatura, entre los primeros 6 meses y los 5 años postoperatorios, cuando se conoce que la DEV es improbable.

La presencia de un grupo control formado por sujetos sanos, hubiera ayudado a discutir los resultados obtenidos en los grupos a estudio, y por otro lado, también hubiese validado las mediciones realizadas por un solo ecocardiografista, a pesar de que este cuenta con una dilatada experiencia.

Aunque la ecocardiografía en estrés con ejercicio o infusión de dobutamina es un modelo validado y aceptado en la literatura para la evaluación del perfil hemodinámico de las bioprótesis, sus resultados pueden estar sesgados por diferentes aspectos relacionados con el propio procedimiento: frecuencia cardíaca, gasto cardíaco,

hipertensión o el patrón de relajación diastólica del ventrículo izquierdo con la infusión del fármaco inotropo, entre otras.

10.8. Conclusiones

- I. La bioprótesis sin sutura Perceval mostró en general peores parámetros hemodinámicos en reposo que la Magna-Ease, con tendencia a presentar gradientes transprotésicos medios mayores y un área efectiva del orificio valvular (EOA) significativamente menor. A pesar de que al indexar la EOA por la superficie corporal se perdió la significación estadística, un porcentaje elevado del grupo Perceval permaneció en un grado de desproporción prótesis-paciente severo.
- II. Con el estrés farmacológico, la Perceval mostró un buen comportamiento hemodinámico generando menos obstrucción que la Magna-Ease, algo que quedó reflejado con un significativo menor aumento de todos los parámetros hemodinámicos del flujo transvalvular (gradiente medio, máximo y velocidad máxima).
- III. A pesar de que la Perceval generó menos gradientes en estrés máximo, los porcentajes de aumento del EOA y la capacidad de retirar pacientes del grado PPM severo al moderado durante la prueba fue similar para ambas prótesis.
- IV. La valoración de la obstrucción al flujo severa utilizando el índice adimensional de la velocidad Doppler (DVI) redujo considerablemente el porcentaje de pacientes en grado de PPM severo, saliendo todos los pacientes del mismo con el estrés máximo.

11. DISCUSIÓN CONJUNTA

La calcificación es la causa más frecuente de la degeneración estructural de las bioprótesis aórticas, condicionando su amplia implantación en pacientes de todas las edades. A pesar de su importancia, el mecanismo por el cual el tejido de las bioprótesis se calcifica sigue siendo desconocido. Se han identificado diferentes factores que podrían promover dicha calcificación, como la presencia de fosfolípidos en el tejido protésico, el tratamiento químico utilizado durante su fabricación y montaje, el estrés mecánico, o el depósito de células y proteínas diversas. Es muy probable que la respuesta del huésped al injerto del material biológico implantado en estas prótesis juegue también un papel relevante, pero la importancia de cada uno de estos factores como promotores y/o moduladores del proceso de calcificación es desconocida.

Las terapias usadas desde hace tiempo para controlar o reducir la calcificación de las bioprótesis han sido diseñadas seleccionando como objetivos a algunos de estos factores anteriormente descritos. Los modelos A11, A12, y LX de la Mitroflow, a diferencia de la P-Magna y otras bioprótesis en uso actualmente, no tenían ningún tratamiento aplicado durante su fabricación que intentara mitigar la unión posterior del calcio al tejido protésico una vez implantada en el organismo humano. Este trabajo demostró que la bioprótesis Mitroflow LX presenta incidencias de DEV mucho mayores, hecho que podría traducirse en una peor supervivencia por las complicaciones que se pueden derivar de ello. Aunque no se obtuvo significación estadística, los pacientes con una prótesis P-Magna tendieron a mostrar mejor supervivencia tras homogeneizar los grupos aplicando el análisis por propensión. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y la literatura publicada, se podría concluir que los tratamientos anticalcificantes son un requerimiento esencial para evitar o reducir la DEV, y que se debería seguir invirtiendo tiempo y esfuerzo en la identificación de los mecanismos responsables de la calcificación de las bioprótesis valvulares cardíacas.

Además del uso de los agentes anticalcificantes, sería muy importante conocer el rol que pueden jugar los otros mecanismos que se piensa que están implicados en todo el proceso de degeneración, como puede ser el papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno o el propio perfil hemodinámico de las diferentes bioprótesis, con el objetivo de que puedan ser desarrolladas nuevas estrategias para prevenir dicho proceso.

Este trabajo investigó el papel que podrían jugar el estrés oxidativo y nitroso sobre el tejido biológico de las válvulas cardíacas, bien produciendo un daño directo o

como efectores y reguladores de la reacción inflamatoria. Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno están involucradas en un sinnúmero de reacciones bioquímicas del organismo humano, y son unos importantes componentes en la señalización celular, participando en mecanismos proliferativos y de diferenciación celular. Por lo contrario, si se inestabiliza la homeostasis redox, su exceso puede dañar los lípidos de las membranas celulares, proteínas e incluso el ADN, en el proceso llamado “estrés oxidativo”. Actualmente está bien demostrado el papel de las oxidaciones biológicas en diversas enfermedades cardiovasculares, siendo el paradigma la arteriosclerosis, pero también se acepta que pueda tener su rol en la estenosis valvular aórtica puesto que presenta muchas similitudes con la primera a nivel de sustrato patofisiológico y ciertos factores de riesgo cardiovascular. Así, se ha hipotetizado que podría promover la (des)diferenciación de las células musculares lisas del endotelio que derivarían a células vasculares calcificantes que se han encontrado acumuladas en velos de válvulas aórticas degeneradas, alterar los mecanismos que forman óxido nítrico, o mediar y mantener la respuesta inflamatoria crónica como respuesta al estrés mecánico que se da sobre la válvula con el paso de los años. A nivel molecular, los radicales libres producirían su daño directo al xenoinjerto causando la rotura de sus enlaces covalentes conseguidos tras la fijación con glutaraldehído. Este aspecto le haría perder su estabilidad ante el estrés mecánico permanente y su resistencia ante la acción de proteinasas circulantes.

Existen muchos marcadores de l’estrés oxidativo/nitroso que se han estudiado en diferentes compartimentos del organismo, de diferentes maneras y con diferentes kits de laboratorio que ofrece la industria. Varios estudios llevaron a cabo la cuantificación del estrés oxidativo a nivel de los velos calcificados explantados de sujetos que habían desarrollado estenosis aórtica, y los resultados fueron controvertidos. A nivel plasmático existe muy poca evidencia de dicha relación, y siempre con grupos portadores de cardiopatías, valvulares o no, muy diversas. Y hasta donde llega el conocimiento del doctorando y su grupo, nunca había sido estudiada en pacientes portadores de bioprótesis degeneradas.

La cuantificación de cada uno de los radicales o de los metabolitos resultantes de sus efectos sobre células y moléculas, así como de los antioxidantes que los neutralizan, es laboriosa y de coste elevado, por lo que los grupos de investigación han usado las determinaciones llamadas “estado oxidativo total” (TOS) “capacidad antioxidante total” (TAC) para determinar el equilibrio entre los componentes prooxidantes y antioxidantes en ese momento, teniendo en cuenta que en principio el efecto oxidante de todas las moléculas es sumatorio, igual que en el caso de las antioxidantes. En este trabajo se escogieron sistemas de detección indirecta y

biomarcadores bien conocidos y estudiados tanto en enfermedad cardiovascular como en otros estados patofisiológicos, lo que facilitó la disponibilidad de kits ofrecidos por empresas de laboratorio, con procesos relativamente poco complejos y económicos para cuantificar los marcadores.

Los resultados demostraron que los niveles plasmáticos de nitrotirosina y malondialdeído, biomarcadores con relación antes demostrada en otras afecciones cardiovasculares, en los pacientes con bioprótesis degeneradas no fueron significativamente diferentes del grupo control. Por consecuencia, tampoco se halló una actividad antioxidante compensatoria incrementada a través de la cuantificación de la TAC, en la que el ácido úrico es un componente muy importante. La conclusión y nueva hipótesis es que el estrés oxidativo probablemente tenga un papel efector y/o regulador al inicio del proceso, mientras que en la fase final de la enfermedad, con la calcificación extendida e infiltrada a nivel de todos los velos y estructura anular, el estado oxidativo-antioxidante se encuentre ya equilibrado.

Otro de los aspectos importantes a tener en cuenta en la DEV además del tratamiento anticalcificante y el estrés oxidativo, son las características hemodinámicas con las que la bioprótesis, una vez implantada, somete al ventrículo izquierdo. El llamado “comportamiento hemodinámico” de la mayor parte de las prótesis valvulares quirúrgicas es inferior a la válvula aórtica nativa sana, y esto es debido a que la válvula porcina o de tejido pericárdico bovino va montada sobre un soporte o stent, que al suturarlo quirúrgicamente y fijarlo al anillo aórtico ocupa parte del orificio valvular nativo. Así que la mayoría de ellas, aunque se encuentren normofuncionantes, causan algún grado de obstrucción al flujo sanguíneo dependiendo del modelo de la bioprótesis, de su tamaño y de la función ventricular del paciente.

El perfil hemodinámico de las prótesis valvulares se evalúa mediante ecocardiografía Doppler, y se determinan básicamente los siguientes parámetros: los gradientes de presión transprotésico, la velocidad máxima del flujo sistólico, el área efectiva del orificio valvular (EAO) y el índice adimensional de la velocidad. Si se implanta una prótesis demasiado pequeña para una determinada superficie corporal, se producirá una obstrucción al flujo sanguíneo más importante de lo habitual para cualquier prótesis, a esta situación se le llama desproporción paciente-prótesis. Se obtendrán gradientes transprotésicos demasiado elevados, algo que habitualmente se correlacionará con un EOA pequeña, y la indexación de este EOA por la superficie corporal del paciente es lo que marcará el grado de desproporción paciente prótesis, algo que últimamente se está corroborando con el índice adimensional de la velocidad.

Ya es aceptado que dicha PPM puede favorecer la degeneración estructural del tejido con el paso de los años.

El claro paradigma de las bioprótesis quirúrgicas que no requieren sutura, y que fueron introducidas en estos últimos años, es la prótesis Perceval S. Su válvula es de pericardio bovino y va montada en el interior de un soporte de nitinol externo de muy poco grosor, que se libera a nivel del anillo valvular y queda fijada por la propia fuerza radial. El individuo sano puede aumentar su EOA con el ejercicio para incrementar el gasto cardio, y esta válvula mostró mejores EOAs en ecocardiografías en reposo que sus homólogas convencionales que requieren sutura. Si esto fuera así, permitiría implantar estas prótesis en anillos nativos más pequeños de lo habitual.

En este contexto, nuestro estudio evaluó la prótesis Perceval con ecocardiografía Doppler bajo condiciones de estrés farmacológico con dobutamina endovenosa, con la finalidad de reproducir o imitar las exigencias hemodinámicas diarias de un individuo. El grupo de la Perceval abarcó anillos aórticos desde 19 mm a 23 mm (tamaños S y M), y se comparó con otro grupo que había recibido una prótesis convencional para anillos en general más grandes (Magna-Ease de 23 mm).

El grupo Perceval presentó los gradientes en reposo algo más elevados que el grupo Magna-Ease, sin llegar a la significación, pero en estrés máximo aumentaron significativamente menos, algo que pudiera tener su explicación en el stent de nitinol que le permitiría aún cierta flexibilidad al anillo. Sin embargo, los portadores de esta prótesis sin sutura presentaron EOAs más pequeñas y un porcentaje nada desdeñable de PPM severa en el grupo. Su porcentaje de aumento del EOA y EOAI fue bueno, aunque sorprendentemente igual que el grupo con la prótesis convencional. De hecho la gran mayoría de los pacientes del grupo con la prótesis convencional salieron del grado de PPM severa y un buen porcentaje del de la Perceval también. El análisis del subgrupo de pacientes con una Perceval tamaño M, más comparable a la Magna-Ease 23 mm, mostró que los pacientes portadores de la opción sin sutura tuvieron una tendencia no significativa a presentar menores gradientes transprotésicos en reposo, pero siguieron mostrando EOAs y EOAI pequeños. Una explicación a estos últimos resultados inesperados estaría en la sobreestimación del tamaño de la bioprótesis Perceval a implantar, problema reportado ya en la literatura por grupos con experiencia en su implantación.

12. IMPLICACIONES Y FUTURAS DIRECTRICES

El nuevo tratamiento anticalcificante basado en la terapia de reducción de fosfolípidos (PRT™) para la válvula Mitroflow LX fue aprobado en Europa en julio del 2011; tenía la finalidad de reducir la absorción y unión del calcio para aumentar la durabilidad de la válvula. Posteriormente, tras algunas modificaciones de diseño fue renombrada como válvula Crown y posteriormente aprobada por la Food and Drug Administration norteamericana. finalidad de reducir la absorción y unión del calcio para aumentar la durabilidad de la válvula. Posteriormente, tras algunas modificaciones de diseño fue renombrada como válvula Crown y posteriormente aprobada por la Food and Drug Administration norteamericana en abril del 2014.

Para validar los resultados del *estudio I* hubiera sido idóneo el realizar un nuevo análisis comparativo con esta última prótesis, pero tras publicar los resultados que se mostraron en este trabajo respecto a la Mitroflow LX en una revista europea de impacto (Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, órgano oficial de la Sociedad Europea de Cirugía Cardiorácica), poco después otro grupo español publicó otra serie amplia de pacientes portadores de Mitroflows (modelos 12A y LX) con una alta incidencia acumulada de DEV⁵⁶. Al mismo tiempo, en el Hospital Universitari de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat, Barcelona), donde ya ejercía el doctorando, se observó una elevada incidencia de DEV precoz (antes de los primeros 5 años tras el implante) en los primeros 110 implantes de la nueva Mitroflow a la que se le aplicaba el PRT™. Estos hechos llevaron al doctorando a enviar una carta al editor de la Revista Española de Cardiología, órgano oficial de la Sociedad Española de Cardiología y con gran impacto en la comunidad médica. En ella, además de explicar lo expuesto, se hacía referencia a las maniobras que habían llevado a cabo ministerios de salud de países europeos como Francia e Inglaterra, recomendado la identificación y selección a nivel nacional de portadores de bioprótesis Mitroflow de tamaños pequeños para su seguimiento estrecho²⁷⁵. Actualmente se ha reducido considerablemente el número de implantes de esta bioprótesis.

El daño oxidativo se ha relacionado con multitud de estados patológicos, pero en todos ellos su reducción o control a nivel molecular es complicado, algo más lógico sería intentar equilibrar la balanza con un aporte externo de antioxidantes para controlarlo o prevenirlo. En el caso de la enfermedad valvular, de hecho, este aspecto ya se intentó demostrar, pensando que el tratamiento con estatinas podría frenar o estabilizar la progresión de la estenosis aórtica, igual que lo hace en el caso de la

aterosclerosis, pero todos los estudios aleatorizados realizados fallaron para confirmar dicha hipótesis²⁷⁶. Al respecto, todos los grandes estudios dedicados a tratar a los pacientes con suplementos antioxidantes no han demostrado beneficios cardiovasculares significativos, y dichos tratamientos no se administran actualmente para la prevención de la hipertensión. Sin embargo, dietas ricas en agentes antioxidantes están actualmente recomendadas, algo basado en la evidencia de un estudio que mostró que los sujetos que consumían grandes cantidades de vegetales y frutas redujeron de manera significativa sus cifras de presión arterial²⁷⁷.

El hecho de poseer un banco de muestras sanguíneas de más de 50 pacientes portadores de una bioprótesis con DEV es una magnífica oportunidad para investigar los mecanismos de este complejo proceso degenerativo; teniendo en cuenta su incidencia, se necesitarían más de 10 años para obtener una muestra poblacional enferma de un tamaño adecuado en un solo centro hospitalario. Conocer cómo se habrían comportado los niveles plasmáticos de nitrotirosina en pacientes sin DEV y en aquellos con degeneración cálcica, junto a un análisis histológico de las bioprótesis implantadas, hubiera complementado enormemente el presente estudio. Esta investigación se está llevando a cabo actualmente por el doctorando en colaboración con otros investigadores de varios países Europeos dentro del Proyecto TransLink, apoyado y financiado por el 7º Programa Marco de la Unión Europea (n.º: 603049), que en un futuro próximo espera reportar los resultados a la comunidad científica.

Un mejor conocimiento de la respuesta inmune y del estrés oxidativo/nitroso nos podría permitir desarrollar estrategias terapéuticas futuras que conlleven a producir bioprótesis modificadas para que sus tejidos no induzcan una respuesta oxidativa en el huésped y, por tanto, potencialmente más longevas. Estas nuevas válvulas podrían entonces ser implantadas en pacientes más jóvenes, en lugar de una prótesis mecánica, evitando así la anticoagulación permanente y los episodios hemorrágicos secundarios asociados a ésta.

Fue difícil extraer conclusiones robustas de la comparación de la bioprótesis sin sutura Perceval respecto a la convencional porque se presentaron varios sesgos, principalmente la falta de homogeneidad de los grupos con anillos aórtico nativos de diferentes diámetros, probablemente mucha sobredimensión de los tamaños, y el contexto de encontrarse en la curva de aprendizaje para la prótesis a estudio.

Aunque siempre se ha tendido a comparar diferentes tipos de prótesis con los mismos tamaños etiquetados, lo que realmente se debería comparar es el anillo valvular nativo de los pacientes. Por otro lado, la homogeneidad de los grupos es otro problema, ya se ha descrito en este trabajo que aspectos como la superficie corporal con pesos

elevados y ciertos factores de riesgo cardiovascular pueden condicionar las características hemodinámicas de la prótesis o reducir su durabilidad. Al respecto, el escenario ideal sería seleccionar una muestra poblacional con estenosis aórtica severa y con el diámetro anular aórtico deseado para comparar, que debería ser identificado por angioTC preoperatorio, técnica considerada actualmente el “gold standard” para su medición. Posteriormente, se debería aleatorizar la cohorte a una de las dos opciones de prótesis a estudio, solo de esta manera podríamos concluir con menos sesgo cuál de los dos diseños se ajustaría con mejor comportamiento hemodinámico al anillo en cuestión.

Lo que es evidente es que la llegada del TAVI al tratamiento de la estenosis aórtica grave y la necesidad de saber sus resultados y comportamiento con el paso del tiempo ha impulsado enormemente la preocupación de la comunidad por la degeneración de las bioprótesis. En cuestión de 5 años se ha profundizado en su presentación, en su definición, se han establecido clasificaciones, y se han elaborado guías para su diagnóstico, seguimiento y manera de actuación. Si bien es cierto que ya se tenían datos de la DEV en algunas bioprótesis quirúrgicas, la información de éstas más allá de los 15 años se basa en registros y series de casos, y con una metodología en cuanto a definición de DEV algo pobre para los conocimientos y técnicas de imagen actuales. Así que a partir de ahora el seguimiento de las nuevas cohortes de pacientes no solamente se tendrán que hacer para las bioprótesis percutáneas, sino también para las quirúrgicas, con lo que se podrá extraer mejor información del comportamiento de ambas para compararlas. Solo de esta manera se podrán tener datos de la incidencia real de DEV de las nuevas bioprótesis valvulares del mercado en diferentes muestras y características de la población, y establecer así algo tan importante por ejemplo como la edad a partir de la cual se puedan implantar. Al respecto, la Asociación Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas (EAPCI, por sus siglas en inglés), y dentro del EURObservational Research Programme (EORP) de la Sociedad Europea de Cardiología, está llevando a cabo un registro con varios centros europeos que seguirá a los pacientes con TAV, centrándose en la prevalencia del fallo de bioprótesis al final del seguimiento, así como la progresión de DEV en pacientes tratados en diferentes intervalos de tiempo.

En un futuro próximo las investigaciones deberían ir muy probablemente encaminadas a esclarecer mejor los mecanismos hemodinámicos y patobiológicos que causan la DEV, a conocer mejor las peculiaridades clínicas de presentación teniendo en cuenta las características propias de cada tipo de prótesis, y a determinar su incidencia real optimizando el uso de los métodos de imagen más actuales.

13. CONCLUSIONES FINALES

- 1) Los pacientes a los que se les implantó una bioprótesis sin tratamiento anticalcificante añadido a la fijación con glutaraldehído (Mitroflow LX) presentaron una mayor incidencia de degeneración estructural valvular, en comparación con aquellos que recibieron una bioprótesis Perimount-Magna, sin dicho tratamiento. Aunque la supervivencia libre de muerte por causa relacionada con la prótesis tendió a ser más baja en el grupo Mitroflow LX, las diferencias no fueron significativas.
- 2) La incidencia de degeneración estructural grave en portadores de bioprótesis no se ha relacionado con unos niveles plasmáticos elevados de biomarcadores del estrés oxidativo o nitroso (MDA, Nitrotirosina), así como tampoco de antioxidantes circulantes.
- 3) Al contrario de lo esperado, las bioprótesis que se implantan sin sutura (Perceval) han presentado un peor perfil hemodinámico en reposo (mayores gradientes transprotésicos, menores áreas efectivas del orificio valvular, más desproporción prótesis-paciente severa) que las convencionales que requieren sutura. No obstante, las bioprótesis sin sutura han mostrado mejor comportamiento con el estrés farmacológico que las convencionales, aumentando menos los gradientes transprotésicos y la velocidad máxima, aunque insuficiente para retirar la mayoría de los pacientes en desproporción prótesis-paciente severa.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st Century. *Cardiology*. 2013;126:139–152.
2. Otto CM. Almanac 2014: aortic valve disease. *Heart Br Card Soc*. 2015;
3. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process: A Review and Agenda for Research From the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group * Executive Summary: Calcific Aortic Valve Disease - 2011 Update. *Circulation*. 2011;124:1783–1791.
4. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and Progression of Aortic Valve Calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol*. 2010;105:701–708.
5. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1992-8.
6. Rossebø AB, Pedersen TR, Roman K, Brudi P, Chambers, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl Med*. 2008;359:1343-56.
7. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:305-10.
8. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368:1005–1011.
9. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N, Redwood S, Søndergaard L, Prendergast BD. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J*. 2018;39:2625–2634.
10. Abdulkareem N, Smelt J, Jahangiri M. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17:554–559.
11. Epperlein S, Mohr Kahaly S, Erbel R, Kearney P, Meyer J. Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo assessment with transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J*. 1994;15:1520-7.
12. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1809-12
13. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis*. 1995;4:581-9.
14. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Shluterma MK, Barnes R. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270-4.
15. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503-12.
16. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P,

- Pierard L, Price S, Schafers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers:, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitter J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–e185.
 18. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2015;128:344-52.
 19. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-7.
 20. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:566-73.
 21. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–1356.
 22. Falk V, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, Rosenhek R. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
 23. Brock RC. The arterial route to the aortic and pulmonary valves. The mitral route to the aortic valves. *Guys Hosp Rep*. 1950;99:236-46.
 24. Mckenna WJ, Sen-Chowdhry S. De Teare a nuestros días: una odisea de cincuenta años en la miocardiopatía hipertrófica, un paradigma en la lógica del proceso de descubrimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1239–1244.
 25. Hufnagel CA, Harvey WP. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. *Bull Georgetown Univ Med Cent*. 1953;6:60-1.
 26. Russo M, Taramasso M, Guidotti A, Pozzoli A, Nietilspach F. The evolution of surgical valves. *Cardiovasc Med*. :8.
 27. Rajashekar P. Development of mechanical heart valves - an inspiring tale. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2015;1:289.
 28. Lindblom D, Rodriguez L, Björk VO. Mechanical failure of the Björk-Shiley valve. Updated follow-up and considerations on prophylactic rereplacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97:95–97.
 29. Suri Rakesh M., Schaff Hartzell V. Selection of Aortic Valve Prostheses: Contemporary Reappraisal of Mechanical Versus Biologic Valve Substitutes. *Circulation*. 2013;128:1372–1380.
 30. 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.

31. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart Br Card Soc.* 2003;89:715–721.
32. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J.* 2016;37:2658–2667.
33. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA.* 2014;312:1323–1329.
34. Harold on History: The Evolution of Transcatheter Aortic Valve Replacement [Internet]. Am. Coll. Cardiol. [cited 2019 Jul 21]; Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/07/19/15/42/the-evolution-of-transcatheter-aortic-valve-replacement>
35. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597–1607.
36. Witberg G, Patterson T, Redwood S, Prendergast B. Future Directions. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Low-risk Patients: Inevitable Evolution or a Step Too Far? *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2019;
37. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609–1620.
38. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*
39. Válvulas de tejido resiliente. Available from: <https://www.edwards.com/es/devices/heart-valves/resilia>
40. Durko AP, Head SJ, Pibarot P, Atluri P, Bapat V, Cameron DE, Casselman FPA, Chen EP, Dahle G, Ebels T, Elefteriades JA, Lancellotti P, Prager RL, Rosenhek R, Speir A, Stijnen M, Tasca G, Yoganathan A, Walther T, De Paulis R. Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labelling: a document from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)—The Society of Thoracic Surgeons (STS)—American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:1025–1036.
41. Bapat VN, Attia R, Thomas M. Effect of valve design on the stent internal diameter of a bioprosthetic valve: a concept of true internal diameter and its implications for the valve-in-valve procedure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:115–127.
42. Cevasco M, Mick SL, Kwon M, Lee LS, Chen EP, Chen FY. True external diameter better predicts hemodynamic performance of bioprosthetic aortic valves than the manufacturers' stated size. *J Heart Valve Dis.* 2013;22:377–382.

43. ISO 5840-1:2015(en), Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 1: General requirements [Internet]. [cited 2019 Oct 14]; Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5840:-1:ed-1:v1:en>
44. Christakis GT, Buth KJ, Goldman BS, Femes SE, Rao V, Cohen G, Borger MA, Weisel RD. Inaccurate and misleading valve sizing: a proposed standard for valve size nomenclature. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1198–1203.
45. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Nakatani S, Quiñones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound: A Report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, Developed in Conjunction With the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, Endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:975–1014.
46. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Bernard A, Lowenstein J, Vieira MLC, Rabischoffsky A, Vyhmeister H, Zhou X, Zhang Y, Zamorano J-L, Ha G. Recomendaciones para la evaluación de imágenes de prótesis valvulares. Reporte de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular avalado por la Sociedad China de Ecocardiografía, la Sociedad Interamericana de Ecocardiografía y el Departamento de Imagen Cardiovascular de Brasil. :47.
47. Zoghbi WA. Velocity Acceleration in Aortic Stenosis Revisited*. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:776–778.
48. Khoo JP, Davies JE, Ang KL, Galiñanes M, Chin DT. Differences in performance of five types of aortic valve prostheses: haemodynamic assessment by dobutamine stress echocardiography. *Heart Br Card Soc.* 2013;99:41–47.
49. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, Mathieu P, Dagenais F, Voisine P, Pibarot P. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:39–47.
50. Sá MPBO, Cavalcanti LRP, Rayol S da C, Diniz RGS, Menezes AM, Clavel M-A, Pibarot P, Lima RC. Prosthesis-Patient Mismatch Negatively Affects Outcomes after Mitral Valve Replacement: Meta-Analysis of 10,239 Patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34:203–212.
51. Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan KL, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1036–1044.
52. Daneshvar SA, Rahimtoola SH. Valve prosthesis-patient mismatch (VP-PM): a long-term perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1123–1135.
53. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve Prosthesis–Patient Mismatch, 1978 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1136–1139.
54. Okamura H, Yamaguchi A, Yoshizaki T, Nagano H, Itoh S, Morita H, Naito K, Yuri K, Adachi H. Clinical outcomes and hemodynamics of the 19-mm Perimount Magna bioprosthesis in an aortic position:

- comparison with the 19-mm Medtronic Mosaic Ultra Valve. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76:102–108.
55. Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Velasco-García C, Vasquez-Echeverri D, Pradas-Irún C, González-Barbeito M, Estévez-Cid F, Bautista-Hernández V, Iglesias-Gil C, Fernández-Arias L, García-Vieites M, Portela-Torrón F, Herrera-Noreña JM, Cuenca-Castillo JJ. Impacto del tratamiento anticalcificación en la durabilidad de la bioprótesis Mitroflow y factores de riesgo para el deterioro valvular estructural. *Cir Cardiovasc.* :63–70.
 56. Díaz R, Hernández-Vaquero D, Silva J, Pascual I, de la Hera JM, León V, Martín M, Barriales V, Colunga S, Del Valle R, Morís C. Real Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Prosthesis: Competing Risk Analysis. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2017;
 57. Johnston DR, Soltész EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1239–1247.
 58. Banbury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, Blackstone EH, Rajeswaran J, Okies JE, Frater RM. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1460–1465.
 59. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, Treede H, Sarano ME, Feldman T, Wijesundera HC, Topilsky Y, Aupart M, Reardon MJ, Mackensen GB, Szeto WY, Kornowski R, Gammie JS, Yoganathan AP, Arbel Y, Borger MA, Simonato M, Reisman M, Makkar RR, Abizaid A, McCabe JM, Dahle G, Aldea GS, Leipsic J, Pibarot P, Moat NE, Mack MJ, Kappetein AP, Leon MB. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation.* 2018;137:388–399.
 60. Flameng W, Rega F, Vercauteren M, Herijgers P, Meuris B. Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1219–1224.
 61. Dunning J, Graham RJ, Thambyrajah J, Stewart MJ, Kendall SWH, Hunter S. Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2007;28:2369–2374.
 62. Matsue H, Sawa Y, Matsumiya G, Matsuda H, Hamada S. Mid-term results of freestyle aortic stentless bioprosthetic valve: clinical impact of quantitative analysis of in-vivo three-dimensional flow velocity profile by magnetic resonance imaging. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:630–636.
 63. Kiernan, J. Formaldehyde, formalin, paraformaldehyde and glutaraldehyde: What they are and what they do. *Microsc Today.* 2000;
 64. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers:, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:2451–2496.
 65. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, Kleiman NS, Oh JK, Popma JJ, Adams D, Huang J, Reardon MJ. Prosthesis–patient mismatch in high-risk patients with severe aortic

- stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:1014-1023.e3.
66. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo A-L, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May M-A, El-Khoury R, Marchand M, Aupart M. Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Valve in Aortic Position. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:831–837.
67. Piccardo A, Blossier JD, Le Guyader A, Orsel I, Sekkal S, Cornu E, Laskar M. Fate of aortic bioprostheses: An 18-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:754-761.e1.
68. Kappetein AP, Head SJ, G n reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rod s-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB, Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012;42:S45-60.
69. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck MR, Garbi M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Bernard A, Lowenstein J, Vieira MLC, Rabischoffsky A, Vyhmeister RH, Zhou X, Zhang Y, Zamorano J-L, Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:589–590.
70. Sedeek AF, Greason KL, Sandhu GS, Dearani JA, Holmes DR, Schaff HV. Transcatheter Valve-in-Valve Vs Surgical Replacement of Failing Stented Aortic Biological Valves. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:424–430.
71. Hilbert SL, Ferrans VJ, McAllister HA, Cooley DA. Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprostheses. Histologic and ultrastructural studies. *Am J Pathol.* 1992;140:1195–1204.
72. Allard MF, Thompson CR, Baldelli RJ, McNab JS, Babul SA, Betts JM, McManus BM, Jamieson WR, Ling H, Miyagishima RT. Commissural region dehiscence from the stent post of Carpentier-Edwards bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 1995;4:155–162.
73. Turina J, Hess OM, Turina M, Krayenbuehl HP. Cardiac bioprostheses in the 1990s. *Circulation.* 1993;88:775–781.
74. Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT, Allen P, Burr LH, Tyers GF. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: clinical performance to seventeen years. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:999–1006; discussion 1007.
75. Cohn LH, Collins JJ, DiSesa VJ, Couper GS, Peigh PS, Kowalker W, Allred E. Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. *Ann Surg.* 1989;210:435–442; discussion 442-443.
76. Schoen FJ, Levy RJ, Piehler HR. Pathological considerations in replacement cardiac valves. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 1992;1:29–52.
77. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AC, Howard SL, Oshry LJ. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol.* 1983;113:143–155.
78. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. Implications for the mechanisms of bioprosthetic tissue mineralization. *Am J Pathol.* 1986;123:134–145.

79. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res.* 1999;84:166–178.
80. Zilla P, Weissenstein C, Human P, Dower T, von Oppell UO. High glutaraldehyde concentrations mitigate bioprosthetic root calcification in the sheep model. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:2091–2095.
81. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:115–125.
82. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1072–1080.
83. Schoen FJ. Pathology of bioprostheses and other tissue heart valve replacements. In: *Cardiovascular pathology*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone.; 1991. p. 1547–1605.
84. Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials.* 2008;29:385–406.
85. Lila N, McGregor CGA, Carpentier S, Rancic J, Byrne GW, Carpentier A. Gal knockout pig pericardium: new source of material for heart valve bioprostheses. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2010;29:538–543.
86. Reuven EM, Leviatan Ben-Arye S, Marshanski T, Breimer ME, Yu H, Fella-Hebia I, Roussel J-C, Costa C, Galiñanes M, Mañez R, Le Tourneau T, Soulillou J-P, Cozzi E, Chen X, Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation.* 2016;23:381–392.
87. Schoen FJ. Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination. *J Heart Valve Dis.* 1997;6:1–6.
88. Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Roberts WC. Occurrence and significance of endothelial cells in implanted porcine bioprosthetic valves. *Am J Cardiol.* 1981;48:443–454.
89. Huang-Lee LL, Cheung DT, Nimni ME. Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *J Biomed Mater Res.* 1990;24:1185–1201.
90. Christie GW. Anatomy of aortic heart valve leaflets: the influence of glutaraldehyde fixation on function. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1992;6 Suppl 1:S25-32; discussion S33.
91. Lee JM, Boughner DR, Courtman DW. The glutaraldehyde-stabilized porcine aortic valve xenograft. II. Effect of fixation with or without pressure on the tensile viscoelastic properties of the leaflet material. *J Biomed Mater Res.* 1984;18:79–98.
92. Mayne AS, Christie GW, Smaill BH, Hunter PJ, Barratt-Boyes BG. An assessment of the mechanical properties of leaflets from four second-generation porcine bioprostheses with biaxial testing techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:170–180.
93. Bioprosthetic aortic valve replacement: stented pericardial and porcine valves. In: *Cardiac Surgery in the Adult.* New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
94. Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Roberts WC. Structure of bovine parietal pericardium and of unimplanted Ionescu-Shiley pericardial valvular bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81:747–757.

95. Walley VM, Rubens FD, Campagna M, Pipe AL, Keon WJ. Patterns of failure in Hancock pericardial bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102:187–194.
96. Walley VM, Keon WJ. Patterns of failure in Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:925–933.
97. McGonagle-Wolff K, Schoen FJ. Morphologic findings in explanted Mitroflow pericardial bioprosthetic valves. *Am J Cardiol.* 1992;70:263–264.
98. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Demers P, Carrier M. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:486–493.
99. Legarra JJ, Llorens R, Catalan M, Segura I, Trenor AM, de Buruaga JS, Rabago G, Sarraalde A. Eighteen-year follow up after Hancock II bioprosthesis insertion. *J Heart Valve Dis.* 1999;8:16–24.
100. Yap KH, Murphy R, Devbhandari M, Venkateswaran R. Aortic valve replacement: is porcine or bovine valve better? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:361–373.
101. Hickey GL, Grant SW, Bridgewater B, Kendall S, Bryan AJ, Kuo J, Dunning J. A comparison of outcomes between bovine pericardial and porcine valves in 38,040 patients in England and Wales over 10 years. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2015;47:1067–1074.
102. Ganapathi AM, Englum BR, Keenan JE, Schechter MA, Wang H, Smith PK, Glower DD, Hughes GC. Long-Term Survival After Bovine Pericardial Versus Porcine Stented Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: Does Valve Choice Matter? *Ann Thorac Surg.* 2015;100:550–559.
103. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bédard P, Masters RG, Pipe AL, Mesana TG. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2004;25:364–370.
104. Jamieson WRE, Cartier PC, Allard M, Boutin C, Burwash IG, Butany J, de Varennes B, Del Rizzo D, Dumesnil JG, Honos G, Houde C, Munt BI, Poirier N, Rebeyka IM, Ross DB, Siu SC, Williams WG, REbeyka IM, David TE, Dyck JD, Feindel CMS, Fradet GJ, Human DG, Lemieux MD, Menkis AH, Scully HE, Turpie AGG, Adams DH, Berrebi A, Chambers J, Chang K-L, Cohn LH, Duran CMG, Elkins RC, Freedman R, Huysman HA, Jue J, Perier P, Rakowski H, Schaff HV, Schoen FA, Shah P, Thompson CR, Warnes C, Westaby S, Yacoub MH. Surgical management of valvular heart disease 2004. *Can J Cardiol.* 2004;20 Suppl E:7E-120E.
105. Banbury MK, Cosgrove DM, White JA, Blackstone EH, Frater RW, Okies JE. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:753–757.
106. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* 2010;90:775–781.
107. Flameng W, Meuris B, Yperman J, De Visscher G, Herijgers P, Verbeken E. Factors influencing calcification of cardiac bioprostheses in adolescent sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:89–98.
108. Thomson DJ, Jamieson WRE, Dumesnil JG, Busse EFG, Peniston CM, Métras J, Abel JG, Sullivan JA, Parrott JCW. Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S122–S125.
109. Clark JN, Ogle MF, Ashworth P, Bianco RW, Levy RJ. Prevention of Calcification of Bioprosthetic Heart Valve Cusp and Aortic Wall With Ethanol and Aluminum Chloride. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:897–904.

110. Li KYC. Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 29];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00047/full>
111. Flameng W, Hermans H, Verbeken E, Meuris B. A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:340–345.
112. Puskas JD, Bavaria JE, Svensson LG, Blackstone EH, Griffith B, Gammie JS, Heimansohn DA, Sadowski J, Bartus K, Johnston DR, Rozanski J, Rosengart T, Girardi LN, Klodell CT, Mumtaz MA, Takayama H, Halkos M, Starnes V, Boateng P, Timek TA, Ryan W, Omer S, Smith CR, COMMENCE Trial Investigators. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2017;52:432–439.
113. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 3];135. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000503>
114. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, Friedman J, Berman D, Cheng W, Kashif M, Jelnin V, Kliger CA, Guo H, Pichard AD, Weissman NJ, Kapadia S, Manasse E, Bhatt DL, Leon MB, Søndergaard L. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015;373:2015–2024.
115. Flameng W, Rega F, Vercauteren M, Herijgers P, Meuris B. Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1219–1224.
116. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, Cunnington MS, Somers K, Brennan P, Manoharan G, Parker J, Aldalati O, Brecker SJ, Dowling C, Hoole SP, Dorman S, Mullen M, Kennon S, Jerrum M, Chandrala P, Roberts DH, Tay J, Doshi SN, Ludman PF, Fairbairn TA, Crowe J, Levy RD, Banning AP, Ruparelia N, Spence MS, Hildick-Smith D. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:537–545.
117. Costa G, Vittorio Emanuele Hospital, University of Catania, Catania, Italy, Criscione E, Vittorio Emanuele Hospital, University of Catania, Catania, Italy, Todaro D, Vittorio Emanuele Hospital, University of Catania, Catania, Italy, Tamburino C, Vittorio Emanuele Hospital, University of Catania, Catania, Italy, Barbanti M, Vittorio Emanuele Hospital, University of Catania, Catania, Italy. Long-term Transcatheter Aortic Valve Durability. *Interv Cardiol Rev*. 2019;14:62.
118. Kataruka A, Otto CM. Valve durability after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. 2018;10:S3629–S3636.
119. Wilson DF. Oxidative phosphorylation: regulation and role in cellular and tissue metabolism: Oxidative phosphorylation: role in cell and tissue metabolism. *J Physiol*. 2017;595:7023–7038.
120. Chen J-Q, Cammarata PR, Baines CP, Yager JD. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 2009;1793:1540–1570.
121. David L. Nelson, Michael M. Fox. *Lehninger Principios de Bioquímica*. Ediciones Omega; 2009.
122. Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature*. 1954;174:689–691.

123. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*. 1969;244:6049–6055.
124. Mittal CK, Murad F. Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: a physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74:4360–4364.
125. de Berrazueta JR. [The Nobel Prize for nitric oxide. The unjust exclusion of Dr. Salvador Moncada]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:221–226.
126. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J*. 1991;10:2247–2258.
127. Storz G, Tartaglia LA, Ames BN. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: direct activation by oxidation. *Science*. 1990;248:189–194.
128. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47–95.
129. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:579–591.
130. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003;552:335–344.
131. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*. 2002;82:47–95.
132. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87:245–313.
133. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408:239–247.
134. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:579–591.
135. Vorbach C, Harrison R, Capecchi MR. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol*. 2003;24:512–517.
136. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Münzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10:1115–1126.
137. Ottaviano FG, Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation in the extracellular environment. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2008;72:1–16.
138. Chen K, Keane JF. Evolving Concepts of Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:476–483.
139. Brandes RP, Weissmann N, Schröder K. NADPH oxidases in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2010;49:687–706.
140. Ambasta RK, Kumar P, Griendling KK, Schmidt HHHW, Busse R, Brandes RP. Direct interaction of the novel Nox proteins with p22phox is required for the formation of a functionally active NADPH oxidase. *J Biol Chem*. 2004;279:45935–45941.
141. Nakamura R, Ohta T, Ikeda Y, Matsuda I. LDL inhibits the mediation of cholesterol efflux from macrophage foam cells by apoA-I-containing lipoproteins. A putative mechanism for foam cell formation. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc*. 1993;13:1307–1316.

142. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2010;411:1875–1882.
143. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84:1381–1478.
144. Sorescu D, Weiss D, Lassègue B, Clempus RE, Szöcs K, Sorescu GP, Valppu L, Quinn MT, Lambeth JD, Vega JD, Taylor WR, Griendling KK. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1429–1435.
145. Ghafourifar P, Asbury ML, Joshi SS, Kincaid ED. Determination of mitochondrial nitric oxide synthase activity. *Methods Enzymol*. 2005;396:424–444.
146. Liao X, Sluimer JC, Wang Y, Subramanian M, Brown K, Pattison JS, Robbins J, Martinez J, Tabas I. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis. *Cell Metab*. 2012;15:545–553.
147. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R, Estellés A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem*. 2008;15:923–929.
148. Antoniadou C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J, Leeson P, Neubauer S, Ratnatunga C, Pillai R, Refsum H, Channon KM. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2006;114:1193–1201.
149. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, Carraway MS, Stone AE, Stolp BW, Gow AJ, Pawloski JR, Watke P, Singel DJ, Piantadosi CA, Stamler JS. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med*. 2002;8:711–717.
150. Lip GYH, Edmunds E, Nuttall SL, Landray MJ, Blann AD, Beevers DG. Oxidative stress in malignant and non-malignant phase hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:333–336.
151. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41:1281–1286.
152. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S170-180.
153. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148:399–408.
154. Tojo T, Ushio-Fukai M, Yamaoka-Tojo M, Ikeda S, Patrushev N, Alexander RW. Role of gp91phox (Nox2)-containing NAD(P)H oxidase in angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Circulation*. 2005;111:2347–2355.
155. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation*. 2003;108:2034–2040.
156. Elkind MSV. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *The Neurologist*. 2006;12:140–148.
157. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840–844.
158. Shi W, Wang X, Shih DM, Laubach VE, Navab M, Lusis AJ. Paradoxical reduction of fatty streak formation in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;105:2078–2082.
159. Casós K, Ferrer-Curriu G, Soler-Ferrer P, Pérez ML, Permanyer E, Blasco-Lucas A, Gracia-Baena JM, Castro MA, Sureda C, Barquinero J, Galiñanes M. Response of the human myocardium to ischemic

- injury and preconditioning: The role of cardiac and comorbid conditions, medical treatment, and basal redox status. *PLOS ONE*. 2017;12:e0174588.
160. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res*. 2006;99:1044–1059.
161. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol*. 1991;14:995–999.
162. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, Radcliff K, Watson K, Boström K, Demer LL. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation*. 2003;108:2505–2510.
163. Sorescu GP, Song H, Tressel SL, Hwang J, Dikalov S, Smith DA, Boyd NL, Platt MO, Lassègue B, Griendling KK, Jo H. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a nox1-based NADPH oxidase. *Circ Res*. 2004;95:773–779.
164. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J, Pomerantzeff PMA, Laurindo FRM. Oxidant Generation Predominates Around Calcifying Foci and Enhances Progression of Aortic Valve Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:463–470.
165. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:843–850.
166. Steinbeck MJ, Appel WH, Verhoeven AJ, Karnovsky MJ. NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *J Cell Biol*. 1994;126:765–772.
167. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S, Oshita A, Mogi M, Higaki J, Horiuchi M. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2006;29:457–466.
168. Ohashi M, Runge MS, Faraci FM, Heistad DD. MnSOD deficiency increases endothelial dysfunction in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2331–2336.
169. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:554–561.
170. Fukai T, Galis ZS, Meng XP, Parthasarathy S, Harrison DG. Vascular expression of extracellular superoxide dismutase in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1998;101:2101–2111.
171. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Brody EN. Oxidative stress in severe acute illness. *Redox Biol*. 2015;4:340–345.
172. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103–1111.
173. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, Wiedermann CJ, Oberthaler S, Xu Q, Witztum JL, Tsimikas S. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1788–1795.
174. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353:46–57.

175. Zarkovic N. 4-hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. *Mol Aspects Med.* 2003;24:281–291.
176. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11:81–128.
177. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381–1478.
178. Kettle AJ, Albrett AM, Chapman AL, Dickerhof N, Forbes LV, Khalilova I, Turner R. Measuring chlorine bleach in biology and medicine. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840:781–793.
179. McCord JM, Fridovich I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem.* 1968;243:5753–5760.
180. Milne GL, Sanchez SC, Musiek ES, Morrow JD. Quantification of F2-isoprostanes as a biomarker of oxidative stress. *Nat Protoc.* 2007;2:221–226.
181. Bartesaghi S, Ferrer-Sueta G, Peluffo G, Valez V, Zhang H, Kalyanaraman B, Radi R. Protein tyrosine nitration in hydrophilic and hydrophobic environments. *Amino Acids.* 2007;32:501–515.
182. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, Savarese G, Vaudo G, Siepi D, Paltriccina R, Mannarino E. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2007;17:436–441.
183. Shchukin IV, D'iachkov VA, Seleznev EI, Danilova EA, Pikatova EA, Medvedeva EA. [Molecular mechanisms of effects of rosuvastatin on systemic oxidative stress and endogenous inflammation in patients with atherosclerosis]. *Kardiologija.* 2008;48:41–45.
184. Yeum K-J, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys.* 2004;430:97–103.
185. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103–1111.
186. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, Gasparovic AC, Cuadrado A, Weber D, Poulsen HE, Grune T, Schmidt HHHW, Ghezzi P. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23:1144–1170.
187. Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:360–367.
188. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2413–2426.
189. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED, on behalf of the DEClIDE AVR (Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness-Aortic Valve Replacement) Research Team. Long-Term Safety and Effectiveness of Mechanical Versus Biologic Aortic Valve Prostheses in Older Patients: Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation.* 2013;127:1647–1655.
190. Briand M. Metabolic Syndrome Is Associated With Faster Degeneration of Bioprosthetic Valves. *Circulation.* 2006;114:I-512-I-517.
191. Schoen FJ, Levy RJ. Heart valve bioprostheses: antiminerization. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1992;6 Suppl 1:S91-93; discussion S94.

192. Houel R, Le Besnerais P, Soustelle C, Kirsch M, Hillion ML, Loisanche D. Lack of durability of the Mitroflow valve does not affect survival. *J Heart Valve Dis.* 1999;8:368–374; discussion 374-375.
193. Suri RM, Michelena HI, Burkhart HM, Greason KL, Daly RC, Dearani JA, Park SJ, Joyce LD, Stulak JM, Sundt TM, Li Z, Schaff HV. A prospective, randomized comparison of 3 contemporary bioprosthetic aortic valves: should hemodynamic performance influence device selection? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1387–1395, 1398; discussion 1395-1397.
194. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJM, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW, Councils of the American Association for Thoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:732–738.
195. ISTHMUS Investigators. The Italian study on the Mitroflow postoperative results (ISTHMUS): a 20-year, multicentre evaluation of Mitroflow pericardial bioprosthesis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2011;39:18–26; discussion 26.
196. SorinGroup web site. <http://www.livanova.sorin.com/products/cardiac-surgery/aortic/mitroflow-with-prt>.
197. Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation.* 2000;102:III5-9.
198. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:2054–2060.
199. Dalmau MJ, María González-Santos J, López-Rodríguez J, Bueno M, Arribas A, Nieto F. One year hemodynamic performance of the Perimount Magna pericardial xenograft and the Medtronic Mosaic bioprosthesis in the aortic position: a prospective randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:345–349.
200. 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;36:1131–1141.
201. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003;108:983–988.
202. Jamieson WRE, Koerfer R, Yankah CA, Zittermann A, Hayden RI, Ling H, Hetzer R, Dolman WB. Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis — clinical performance☆☆☆. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:818–824.
203. Minami K, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, Koertke H, Körfer R. Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement: 19 years experience with 1,516 patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1699–1705.
204. Nielsen PH, Hjortdal V, Modrau IS, Jensen H, Kimose H-H, Terp K, Poulsen SH, Smerup M, Nielsen SL. Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: a single-centre experience in 2393 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2016;49:1705–1710.
205. Yankah CA, Pasic M, Musci M, Stein J, Detschades C, Siniawski H, Hetzer R. Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: durability results up to 21 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:688–696.

206. Van Buuren S, Brand JPL, Groothuis-Oudshoorn CGM, Rubin DB. Fully conditional specification in multivariate imputation. *J Stat Comput Simul.* 2006;76:1049–1064.
207. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496–509.
208. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res.* 2011;46:399–424.
209. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* [Internet]. 2011 [cited 2016 Feb 6];45. Available from: <http://doc.utwente.nl/78938/>
210. Kohl M, Plischke M, Leffondré K, Heinze G. PSHREG: a SAS macro for proportional and nonproportional subdistribution hazards regression. *Comput Methods Programs Biomed.* 2015;118:218–233.
211. Blasco-Lucas A, Permanyer E, Pérez M-L, Gracia-Baena JM, Ríos R, Casós K, Galiñanes M. Effect of bioprostheses anti-calcification treatment: comparative follow-up between Mitroflow LX and Magna pericardial xenografts using a propensity score-weighted analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24:335–341.
212. 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;90:144-152.e1–3.
213. Frater RW, Furlong P, Cosgrove DM, Okies JE, Colburn LQ, Katz AS, Lowe NL, Ryba EA. Long-term durability and patient functional status of the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis in the aortic position. *J Heart Valve Dis.* 1998;7:48–53.
214. Yankah CA, Schubel J, Buz S, Siniawski H, Hetzer R. Seventeen-year clinical results of 1,037 Mitroflow pericardial heart valve prostheses in the aortic position. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:172–179; discussion 179-180.
215. Sjögren J, Gudbjartsson T, Thulin LI. Long-term outcome of the MitroFlow pericardial bioprosthesis in the elderly after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:197–202.
216. Walker DK, Scotten LN, Brownlee RT. The Mitroflow pericardial heart valve. In vitro assessment over a range of sizes in aortic and mitral positions. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;19:131–138.
217. Loisançe DY, Mazzucotelli JP, Bertrand PC, Deleuze PH, Cachera JP. Mitroflow pericardial valve: long-term durability. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:131–136.
218. Mazzucotelli JP, Bertrand PC, Loisançe DY. Durability of the Mitroflow pericardial valve at ten years. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:S303-304.
219. Joshi V, Prosser K, Richens D. Early prosthetic valve degeneration with Mitroflow aortic valves: determination of incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:36–40.
220. 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.
221. Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, Pattier S, Cuffe C, Michel M, Serfaty J-M, Mugniot A, Périgaud C, Carton HF, Al Habash O, Baron O, Roussel JC. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation.* 2014;130:2012–2020.

222. Alvarez JR, Sierra J, Vega M, Adrio B, Martinez-Comendador J, Gude F, Martinez-Cereijo J, Garcia J. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:842–846.
223. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20:86–100.
224. Monboisse JC, Borel JP. Oxidative damage to collagen. *EXS*. 1992;62:323–327.
225. Nsaibia MJ, Mahmut A, Mahjoub H, Dahou A, Bouchareb R, Boulanger M-C, Després J-P, Bossé Y, Arsenault BJ, Larose E, Pibarot P, Mathieu P. Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration. *Heart*. 2016;102:1915–1921.
226. Lee S, Levy RJ, Christian AJ, Hazen SL, Frick NE, Lai EK, Grau JB, Bavaria JE, Ferrari G. Calcification and Oxidative Modifications Are Associated With Progressive Bioprosthetic Heart Valve Dysfunction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 29];6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005648>
227. Towler DA. Oxidation, inflammation, and aortic valve calcification peroxide paves an osteogenic path. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:851–854.
228. Heistad DD, Wakisaka Y, Miller J, Chu Y, Pena-Silva R. Novel aspects of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2009;73:201.
229. Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:338–349.
230. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJM, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW, Councils of the American Association for Thoracic Surgery, Society of Thoracic Surgeons, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:732–738.
231. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11:309–342.
232. Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, Yasuda T, Kohno M, Abe Y. Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2011;34:1041–1045.
233. Christian AJ, Lin H, Alferiev IS, Connolly JM, Ferrari G, Hazen SL, Ischiropoulos H, Levy RJ. The susceptibility of bioprosthetic heart valve leaflets to oxidation. *Biomaterials*. 2014;35:2097–2102.
234. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12:351–360.
235. Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, González-Lafuente L, Corbacho-Alonso N, Martínez P, Calvo-Bonacho E, Alvarez-Llamas G, Barderas MG, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. Lifetime cardiovascular risk is associated with a multimarker score of systemic oxidative status in young adults independently of traditional risk factors. *Transl Res*. 2019;212:54–66.
236. Brunelli E, La Russa D, Pellegrino D. Impaired Oxidative Status Is Strongly Associated with Cardiovascular Risk Factors. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–11.
237. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*. 1996;273:59–63.

238. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part II. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11:383–399.
239. Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862:398–406.
240. Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862:398–406.
241. Parenica J, Nemeč P, Tomandl J, Ondrasek J, Pavkova-Goldbergova M, Tretina M, Jarkovsky J, Littnerova S, Poloczek M, Pokorny P, Spinar J, Cermakova Z, Miklik R, Malik P, Pes O, Lipkova J, Tomandlova M, Kala P. Prognostic Utility of Biomarkers in Predicting of One-Year Outcomes in Patients with Aortic Stenosis Treated with Transcatheter or Surgical Aortic Valve Implantation. *PLoS ONE*. 2012;7:e48851.
242. Kapelouzou A, Tsourelis L, Kaklamanis L, Degiannis D, Kogerakis N, Cokkinos DV. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;2015:49.
243. Au V, Madison SA. Effects of singlet oxygen on the extracellular matrix protein collagen: oxidation of the collagen crosslink histidinohydroxylysineonorleucine and histidine. *Arch Biochem Biophys*. 2000;384:133–142.
244. Shishehbor MH. Association of Nitrotyrosine Levels With Cardiovascular Disease and Modulation by Statin Therapy. *JAMA*. 2003;289:1675.
245. Luchsinger BP, Rich EN, Gow AJ, Williams EM, Stamler JS, Singel DJ. Routes to S-nitroso-hemoglobin formation with heme redox and preferential reactivity in the beta subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:461–466.
246. Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10:1185–1198.
247. Haunschild J, Scharnowski S, Mende M, von Aspern K, Misfeld M, Mohr F-W, Borger MA, Etz CD. Aortic root enlargement to mitigate patient–prosthesis mismatch: do early adverse events justify reluctance?†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56:335–342.
248. Miceli A, Santarpino G, Pfeiffer S, Murzi M, Gilmanov D, Concistré G, Quaini E, Solinas M, Fischlein T, Glauber M. Minimally invasive aortic valve replacement with Perceval S sutureless valve: early outcomes and one-year survival from two European centers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2838–2843.
249. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Madonna F, Meuris B, Haverich A, Shrestha M, Cavalier Trial Investigators. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)†. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016;49:978–986.
250. Dedeilias P, Baikoussis NG, Prappa E, Asvestas D, Argiriou M, Charitos C. Aortic valve replacement in elderly with small aortic root and low body surface area; the Perceval S valve and its impact in effective orifice area. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 2];11. Available from: <http://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-016-0438-7>
251. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, Misfeld M, Folliguet T, Haverich A, Laborde F. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016;49:234–241.

252. Rubino AS, Santarpino G, De Praetere H, Kasama K, Dalén M, Sartipy U, Lahtinen J, Heikkinen J, Deste W, Pollari F, Svenarud P, Meuris B, Fischlein T, Mignosa C, Biancari F. Early and intermediate outcome after aortic valve replacement with a sutureless bioprosthesis: Results of a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:865–871; discussion 871.
253. Fischlein T, Pfeiffer S, Pollari F, Sirch J, Vogt F, Santarpino G. Sutureless Valve Implantation via Mini J-Sternotomy: A Single Center Experience with 2 Years Mean Follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:467–471.
254. Shrestha M, Folliguet TA, Pfeiffer S, Meuris B, Carrel T, Bechtel M, Flameng WJ, Fischlein T, Laborde F, Haverich A. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of European trials. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1294–1300.
255. Hanke T, Charitos EI, Paarmann H, Stierle U, Sievers H-H. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2013;44:e295-301.
256. Kadir I, Walsh C, Wilde P, Bryan A, Angelini G. Comparison of exercise and dobutamine echocardiography in the haemodynamic assessment of small size mechanical aortic valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:692–697.
257. Mannacio V, De Amicis V, Vosa C. Prosthetic aortic valve evaluation: Should the assessment of hemodynamic performance during exercise complete the analysis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:1307.
258. Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, Ghorayeb G, Haverich A, Shrestha M. Sutureless perceval aortic valve replacement: results of two European centers. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1483–1488.
259. Flameng W, Herregods M-C, Hermans H, Van der Mieren G, Vercaalsteren M, Poortmans G, Van Hemelrijck J, Meuris B. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1453–1457.
260. Rubino AS, Biancari F, Caruso V, Lavanco V, Privitera F, Rinaldi I, Sanfilippo M, Millan G, D’Urso LV, Castorina S, Mignosa C. Hemodynamic assessment of Perceval sutureless bioprosthesis by dobutamine stress echocardiography. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2018;35:64–70.
261. Minardi G, Pergolini A, Zampi G, Pulignano G, Pero G, Sbaraglia F, Pino PG, Cioffi G, Musumeci F. St. Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna valves for the treatment of aortic stenosis: comparison of early Doppler-echocardiography and hemodynamic performance. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* 2013;80:126–132.
262. Dalmau MJ, María González-Santos J, López-Rodríguez J, Bueno M, Arribas A, Nieto F. One year hemodynamic performance of the Perimount Magna pericardial xenograft and the Medtronic Mosaic bioprosthesis in the aortic position: a prospective randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:345–349.
263. Minardi G, Pulignano G, Del Sindaco D, Sordi M, Pavaci H, Pergolini A, Zampi G, Moschella Orsini F, Gaudio C, Musumeci F. Early Doppler-echocardiography evaluation of Carpentier-Edwards Standard and Carpentier-Edwards Magna aortic prosthetic valve: comparison of hemodynamic performance. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:37.
264. Eichinger WB, Botzenhardt F, Keithahn A, Guenzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Exercise hemodynamics of bovine versus porcine bioprostheses: A prospective randomized comparison of the mosaic and perimount aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1056–1063.

265. Pibarot P, Dumesnil JG, Briand M, Laforest I, Cartier P. Hemodynamic performance during maximum exercise in adult patients with the Ross operation and comparison with normal controls and patients with aortic bioprostheses. *Am J Cardiol.* 2000;86:982–988.
266. Hanke T, Charitos EI, Paarmann H, Stierle U, Sievers H-H. Haemodynamic performance of a new pericardial aortic bioprosthesis during exercise and recovery: comparison with pulmonary autograft, stentless aortic bioprosthesis and healthy control groups. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2013;44:e295-301.
267. Di Eusanio M, Saia F, Pellicciari G, Phan K, Ferlito M, Dall'Ara G, Di Bartolomeo R, Marzocchi A. In the era of the valve-in-valve: is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in sutureless valves feasible? *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4:214–217.
268. Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, Fleissner F, Haverich A. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:778–782.
269. Tasca G, Vismara R, Mangini A, Romagnoni C, Contino M, Redaelli A, Fiore GB, Antona C. Comparison of the Performance of a Sutureless Bioprosthesis With Two Pericardial Stented Valves on Small Annuli: An In Vitro Study. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:139–144.
270. Belluschi I, Moriggia S, Giacomini A, Del Forno B, Di Sanzo S, Blasio A, Scafuri A, Alfieri O. Can Perceval sutureless valve reduce the rate of patient-prosthesis mismatch?†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:1093–1099.
271. Tasca G, Vismara R, Mangini A, Romagnoni C, Contino M, Redaelli A, Fiore GB, Antona C. Comparison of the Performance of a Sutureless Bioprosthesis With Two Pericardial Stented Valves on Small Annuli: An In Vitro Study. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:139–144.
272. Cerillo AG, Amoretti F, Mariani M, Cigala E, Murzi M, Gasbarri T, Solinas M, Chiappino D. Increased Gradients After Aortic Valve Replacement With the Perceval Valve: The Role of Oversizing. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:121–128.
273. Baert J, Astarci P, Noirhomme P, de Kerchove L. The risk of oversizing with sutureless bioprosthesis in small aortic annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:270–272.
274. Shalabi A, Spiegelstein D, Sternik L, Feinberg MS, Kogan A, Levin S, Orlov B, Nachum E, Lipey A, Raanani E. Sutureless Versus Stented Valve in Aortic Valve Replacement in Patients With Small Annulus. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:118–122.
275. Blasco-Lucas A, Rabasa JM, Ortiz D, Miralles A. Early Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Bioprosthesis: Will the New Anticalcification Treatment Change Anything? *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2017;70:1152.
276. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343–1356.
277. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil H a. W, Oxford Fruit and Vegetable Study Group. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;359:1969–1974.

15. ANEXOS

15.1. ANEXO I. Publicaciones.

Effect of bioprostheses anti-calcification treatment: comparative follow-up between Mitroflow LX and Magna pericardial xenografts using a propensity score-weighted analysis. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery

Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 24 (2017) 335–341
doi:10.1093/icvts/iww378 Advance Access publication 31 December 2016

ORIGINAL ARTICLE

Cite this article as: Blasco-Lucas A, Permanyer E, Pérez M-L, Gracia-Baena JM, Ríos R, Casós K *et al.* Effect of bioprostheses anti-calcification treatment: comparative follow-up between Mitroflow LX and Magna pericardial xenografts using a propensity score-weighted analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2017;24:335–41.

Effect of bioprostheses anti-calcification treatment: comparative follow-up between Mitroflow LX and Magna pericardial xenografts using a propensity score-weighted analysis

Arnau Blasco-Lucas*, Eduard Permanyer, María-Llanos Pérez, Juan Manuel Gracia-Baena, Remedios Ríos, Kelly Casós and Manuel Galinanes†

Department of Cardiac Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

* Corresponding author: Department of Cardiac Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34-609629482; fax: +34-932607612; e-mail: arnaublasco@hotmail.com (A. Blasco-Lucas).

Received 7 June 2016; received in revised form 12 October 2016; accepted 19 October 2016

Abstract

OBJECTIVES: The efficacy of anti-calcification treatment of bioprosthetic heart valves remains unclear. The aim of this study was to compare the clinical outcomes between Mitroflow LX valve, without anti-calcification treatment, and the Carpentier-Edwards Perimount Magna (P-Magna), with anti-calcification treatment.

METHODS: Between 2005 and 2012, 625 consecutive patients underwent aortic valve replacement either with a Mitroflow LX ($n = 329$) or a P-Magna ($n = 296$). Variables regarding patient-related risk factors and operative data were accounted for an inverse probability of treatment weighting analysis. Then, adjusted survival outcomes and the rate of structural valve disease (SVD) were assessed for each group.

RESULTS: Mean follow-up times were 4.1 ± 2.29 years and 3.9 ± 2.63 years, respectively ($P = 0.34$). Adjusted overall survival rate was higher in the P-Magna group than in the Mitroflow LX group at 8 years (69.1% vs 51.9%, respectively) [HR = 1.44, 95% CI: 1.01 to 2.06; $P = 0.0467$]. Similarly, the 8-year cardiac-related survival rate was also higher in the P-Magna group [HR = 1.99, 95% CI: 1.19 to 3.32; $P = 0.0083$]. One patient (0.8%) with P-Magna and 23 patients (18.5%) with Mitroflow LX group developed SVD (0.24% per patient-year vs 4.5% per patient-year, respectively; $P < 0.001$). At 5 and 8 years, valve-related survival rates did not differ significantly between both groups [HR = 1.67, 95% CI: 0.95 to 2.95; $P = 0.075$].

CONCLUSIONS: The P-Magna prosthesis showed significantly better overall and cardiac-related survival than the Mitroflow LX. The higher early SVD and reoperation rates seen with the Mitroflow LX prosthesis did not impact negatively on valve-related survival.

Keywords: Mitroflow • Magna • Aortic bioprosthesis • Anti-calcification treatment • Degeneration

INTRODUCTION

In the last decade, there has been a shift towards the use of bioprosthetic valves over mechanical valves because of low thrombogenicity of the former, that allows patients to avoid lifetime anticoagulation [1]. However, bioprosthetic valves are composed of altered biological tissue that may undergo degenerative processes characterized by calcification of cusp tissue, leading to structural valve deterioration (SVD) and a reduction of their durability [2].

The role of anti-calcification treatments to improve the durability of cardiac valve bioprostheses has been thoroughly investigated experimentally [2, 3]. However, the Mitroflow LX aortic valve prosthesis that has been extensively used, does not have anti-calcification treatment and, so far, there are few data

comparing both clinical outcomes and SVD of this prosthesis with others stent-mounted pericardial xenografts receiving anti-calcification treatment [4, 5]. Therefore, the aim of the present study was to compare midterm outcomes and the incidence of SVD of 2 worldwide used aortic bioprostheses, the Mitroflow LX model, without anti-calcification treatment, and the Carpentier-Edwards Perimount Magna (P-Magna), with anti-calcification treatment.

METHODS

Patients and surgery

We identified all patients (18 years of age or older) undergoing aortic valve replacement in whom a Mitroflow LX prosthesis (Sorin Group, Inc.) or a Carpentier-Edwards P-Magna (Edwards

†Member of the Translink European Network (dedicated to structural valve deterioration).

Lifesciences, Irvine, CA) prosthesis were implanted in our institution between 1 January 2005 and 30 November 2012. Study approval was obtained from the institutional ethics committee, which waived the requirement for informed patient consent due to the retrospective design of this study.

Patients with concomitant coronary artery bypass grafting were included but those with double valve replacement or other associated major cardiac procedures were excluded from the study. The type of bioprosthesis implanted was selected according to the surgeon's preference.

Antiaggregation was initiated within the first 48 h after the operation with 100 mg of acetylsalicylic acid, and oral anticoagulation treatment was prescribed only under specific indications, mainly atrial fibrillation or flutter.

Clinical and echocardiographic follow-up was performed in the first 3 months after hospital discharge, and then annually by the referring cardiologist. However, beyond the first postoperative echocardiogram patients did not follow a routine echocardiographic protocol.

Between August and November 2014, a devised questionnaire was used to get the information for a clinical follow-up performed by phone contacts with patients, completed with recorded information from family physicians and cardiologists. Recorded echocardiographic data were also obtained during the same period of time.

Morbidity and mortality were reported following the recommended guidelines [6].

Structural valve disease definition

SVD was defined according to doppler-echocardiographic evidence of aortic valve cusps deterioration, with mean transprosthetic gradient > 40 mmHg or intraprosthesis aortic regurgitation > 3/4, regardless of the patient symptoms [7]. Patients with a documented previous bioprosthetic endocarditis were not included.

The projected effective orifice area index (EOAi) for each patient was calculated using the normal reference values of the EOA of the 2 bioprostheses [8–10] and the patient's body surface area [11]. A patient-prosthesis mismatch (PPM) was defined as an $EOAi \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [12].

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean and standard deviation when their distribution was approximately normal, and as median, first (Q1) and third (Q3) quartiles otherwise. Categorical variables are presented as frequencies and percentages.

When data were missing for some of the variables, mainly history of hypertension (23%), multiple imputation by chained equation was used to create 20 multiple imputed datasets.

Then, a propensity score method was used to reduce the bias caused by differences between the 2 groups, and was estimated using a logistic regression model. Inverse probability of treatment weighting (IPTW), which is a less common approach than matching or stratification in the propensity score methodology [13], was used instead of matching due to the relatively small number of included patients that might result in discarded data. This approach has been shown to be particularly suitable when the outcome is a time to event measure [14]. Variables included in the propensity score estimation were age at surgical procedure, gender, history of

hypertension, diabetes, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, smoking status, obesity, preoperative New York Heart Association (NYHA) functional class, associated coronary artery bypass grafting, additive EuroSCORE, valve prosthesis size, PPM and intervention year. Weights were stabilized to avoid extreme values and increase precision in the estimates [15]. Propensity scores and IPTWs were generated for each imputed data set.

Comparisons between groups were carried out with chi-square tests for categorical variables and t-tests or Wilcoxon score tests for continuous variables for each imputed data set. In order to account for competing risks in the estimation of survival outcomes, proportional subdistribution hazard (Fine-Gray) models were used. These models are useful for medical prognosis, as they model the absolute risk of an event [16]. Multiple imputations were carried out in R 3.0.2 using the *mice* package [17]. The rest of the analyses were performed with SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Study population

A total of 664 patients underwent aortic valve replacement with either Mitroflow LX or P-Magna aortic bioprostheses; 39 patients who underwent double valve replacement were excluded from the study, giving a final total cohort of 625 patients, of which 329 patients received a Mitroflow LX prosthesis (size 19 to 27) and 296 a P-Magna prosthesis (size 19 to 25).

As shown in Table 1, the Mitroflow LX group presented with older patients, more percentage of women, more probability of high blood pressure and more tobacco history. Associated coronary artery disease was similar in both groups, however, preoperative native aortic valve endocarditis, as primary indication for aortic valve replacement, was slightly higher in the P-Magna group. Patients who received a Mitroflow LX had more probabilities to achieve the surgery with a worse NYHA functional class than those who received a P-Magna valve. With respect to the operative data, the Mitroflow LX group had higher expected mortality scores regarding EuroSCORE I (ESC I) registry, received a smaller aortic bioprosthesis (mainly of size 19), and consequently presented more PPM, all with a significant difference.

However, as seen in Table 1, after applying a propensity score with the IPTW analysis, patient and operative characteristics were well balanced across both bioprosthetic valve type groups.

Patients follow-up

Mean follow-up of the whole cohort was 4.05 ± 2.47 years (3.9 ± 2.63 years for Mitroflow LX and 4.1 ± 2.29 years for P-Magna; $P = 0.34$), for a total follow-up of 2531 patient-year. Twelve patients in the Mitroflow LX group and 24 patients in the P-Magna group were lost at follow-up, giving a follow-up rate of the whole cohort of 94%. The follow-up completeness was 96%.

UNADJUSTED SURVIVAL OUTCOMES

Early and late mortality

Fifteen patients in the P-Magna group and 23 in the Mitroflow LX group died within 30 days of the operation, giving an early

Table 1: Patients' characteristics before and after propensity score with imputed data^a

Variables	Baseline		P-value	After IPTW ^b		P-value
	P-Magna (N = 296)	Mitroflow LX (N = 329)		P-Magna (N = 298)	Mitroflow LX (N = 327)	
Age, years	73.4 ± 8.9	75.4 ± 6.2	0.001	74.6 ± 7.6	74.8 ± 6.9	0.693
Female, n (%)	99 (33.4)	166 (50.5)	<0.001	129 (43.3)	139 (42.5)	0.936
High blood pressure, n (%)	195 (65.9)	246 (74.8)	0.026	208 (69.8)	237 (72.5)	0.538
Risk factors						
Diabetes mellitus, n (%)	86 (29.1)	91 (27.7)	0.667	82 (27.5)	87 (26.6)	0.880
Tobacco history, n (%)	119 (40.2)	89 (27.1)	<0.001	101 (33.9)	113 (34.6)	0.959
Hypercholesterolaemia, n (%)	145 (49)	170 (51.7)	0.513	150 (50.3)	161 (49.2)	0.916
Hypertriglyceridemia, n (%)	51 (17.2)	47 (14.3)	0.355	52 (17.4)	48 (14.7)	0.489
Obesity, n (%) ^c	61 (20.6)	79 (24)	0.334	79 (26.5)	90 (27.5)	0.934
Renal failure, n (%) ^d	72 (24.3)	94 (28.6)	0.297	65 (21.8)	68 (20.8)	0.905
COPD, n (%)	29 (9.8)	40 (12.2)	0.417	39 (13.1)	38 (11.6)	0.731
LVEF <50%, n (%)	48 (18.3)	52 (18.6)	0.923	65 (21.8)	68 (20.8)	0.905
NYHA functional class						
NYHA I, n (%)	70 (23.6)	19 (5.8)	<0.001	42 (14.1)	46 (14.1)	1
NYHA II, n (%)	113 (38.2)	141 (42.9)		119 (39.9)	132 (40.4)	
NYHA III, n (%)	104 (35.1)	141 (42.9)		117 (39.9)	128 (39.1)	
NYHA IV, n (%)	10 (3.4)	29 (8.8)		20 (6.7)	21 (6.4)	
Associated CAD, n (%)	115 (38.9)	148 (45)	0.141	117 (39.3)	142 (43.4)	0.430
Preoperative endocarditis, n (%)	26 (8.8)	14 (4.3)	0.049	20 (6.7)	14 (4.3)	0.383
Operative data						
Associated CABG, n (%)	74 (25)	93 (28.2)	0.418	77 (25.8)	87 (26.6)	0.873
Additive EuroSCORE	6.77 ± 2.44	7.7 ± 2.55	<0.001	7.24 ± 2.65	7.25 ± 2.46	0.967
Logistic EuroSCORE ^e	5.85 (4.07–8.66)	7.95 (5.19–13.2)	<0.001	6.57 (4.7–10.5)	7.27 (4.8–11.2)	0.253
CPB time, min ^f	88.4 (75.2–111.7)	86.8 (72.1–110.1)	0.245	88.05 (75.9–109.5)	87.72 (72.4–110.2)	0.428
Cross clamp time, min ^f	65.25 (54.4–80.6)	64.4 (53.5–79.7)	0.479	64.94 (54.3–79.2)	65.03 (54.2–79.4)	0.760
Valve prosthesis size						
19 mm, n (%)	35 (11.8)	68 (20.7)	<0.001	59 (19.8)	58 (17.7)	0.858
21 mm, n (%)	126 (42.6)	139 (42.2)		116 (38.9)	131 (40.1)	
23 mm, n (%)	97 (32.8)	106 (31.2)		98 (32.9)	104 (31.8)	
25–27 mm, n (%)	38 (19.3)	16 (4.9)		25 (8.4)	34 (10.4)	
PPM, n (%)	45 (15.2)	111 (33.7)	<0.001	75 (25.1)	82 (25.1)	1

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; NYHA: New York Heart Association Functional Classification; LVEF: left ventricle ejection fraction; CAD: coronary artery disease; CABG: coronary artery bypass grafting; CBP: Cardiopulmonary bypass; PPM: Patient-prosthesis mismatch.

^aPlus-minus values are means ± SD.

^bIPTW: inverse probability of treatment weighting.

^cObesity was defined as body mass index >30.

^dRenal failure was defined as serum creatinine level >1.2 mg/dl.

^eData expressed as median (Q1–Q3).

overall mortality rate of 5.9% (observed vs expected ratio = 0.88 for logistic EuroSCORE).

There were 53 late deaths in the P-Magna group and 95 in the Mitroflow LX group. The cause of late death was cardiac-related in 27 (50.9%) and 62 (65.2%) cases [1.99% per patient-year (p/y) vs 4.23% per p/y, respectively; $P=0.001$], valve-related in 23 (43.3%) and 47 (49.4%) cases [1.69% per p/y vs 3.31% per p/y; $P=0.014$], and non-cardiac in 26 (49%, 1.9% per p/y) and 33 (34.7%, 2.2% per p/y) cases in the P-Magna and the Mitroflow LX groups, respectively. Causes of late death are depicted in Table 2. Cancer was the commonest cause for non-cardiac death (25 cases–42.3%).

WEIGHTED-ADJUSTED COMPARISONS

Adjusted overall survival

As seen in Fig. 1A, after adjusting with the propensity score analysis, the cumulative overall survival rate remained higher in the

P-Magna group than in the Mitroflow LX group at 5 years (80.4% vs 73.4%, respectively) and at 8 years (69.1% vs 51.9%, respectively) [HR = 1.44, 95% confidence interval (CI): 1.01 to 2.06; $P=0.0467$]. Similarly, Fig. 1B shows that the cardiac-related survival rate was also higher in the P-Magna group at 5 years (90.9% vs 85.1%) and at 8 years (88.1% vs 72.1%) resulting in a HR of 1.99 [95% CI: 1.19 to 3.32; $P=0.0083$]. Regarding the valve-related survival rates depicted in Fig. 1C, they tended to be higher in the P-Magna group either at 5 years (92.3% vs 87.4%) or at 8 years (89.5% vs 79.9%), however, the difference did not reach statistical significance [HR = 1.67, 95% CI: 0.95 to 2.95; $P=0.075$].

Adjusted valve-related morbidity

Table 3 demonstrates that patients in the Mitroflow LX group underwent reoperation more often than those in the P-Magna group (4% vs 1.3%, respectively); but adjusted valve-related morbidity remained similar in the 2 study groups for the rest of the

Table 2: Leading causes of late death for both study groups

	P-Magna (N = 296) n	Mitroflow LX (N = 329) n
Valve-related death		
Embolism	4	4
Bleeding	3	2
Endocarditis	5	10
Structural valve deterioration	0	4
Sudden, unexplained death	11	27
Cardiac death		
Heart failure	2	12
Complete heart block	1	1
Acute coronary syndrome	1	2
Non-cardiac death		
Cancer	8	17
Sepsis	4	6
Pneumonia	2	3
Chronic kidney disease	0	4
Others	12	3
Total late deaths	53	95

variables. Interestingly, even after adjusting for IPTW, patients in the Mitroflow LX group were significantly in a worse NYHA functional class than in the P-Magna group at the time of follow-up.

Echocardiographic follow-up and SVD

The last available echocardiogram performed in or outside our institution before redo surgery, death or end of follow-up was taken into account for echocardiographic follow-up. Echocardiographic examinations obtained within the first 6 months after the operation were not considered to avoid confounding haemodynamic conditions related to the postoperative period.

Of the whole cohort, 246 patients (39.3%) underwent trans-thoracic echocardiographic and doppler study during the follow-up period; 124 (50.4%) of Mitroflow LX group and 122 (49.5%) of P-Magna group.

The mean time period between the prosthetic valve implantation and the last available echocardiogram was 3.42 years and 4.12 years for the P-Magna and Mitroflow LX groups, respectively.

Among the 246 patients, 24 (9.7%) were diagnosed with SVD, 1 patient (0.8%) from the P-Magna group and 23 patients (18.5%) from the Mitroflow LX group (0.24% per p/y vs 4.5% per p/y, $P < 0.001$). Fig. 2 shows that the 5- and 8-year cumulative probabilities of SVD were 6.5% (95% CI 1.9 to 10.8) and 16.9% (7.6 to 25.2) for the Mitroflow LX, respectively, and 0% for the P-Magna.

In the SVD group, 4 patients (4/24, 16.6%) died with SVD as the main cause of death. Among the remaining 20 surviving patients with SVD, 8 (40%) were symptomatic and successfully underwent redo surgery, and the other 12 were not yet referred to the heart team evaluation at the date of data collection.

There were 29 cases (11.7%) of non-SVD (all of them paravalvular leaks), 16 (13.1%, 3.83% per p/y) in the P-Magna group and 13 (10.4%, 2.5% per p/y) in the Mitroflow LX group ($P = 0.27$), 6 of which were regurgitations $\geq 3/4$ (2.4%, 0.6% per p/y).

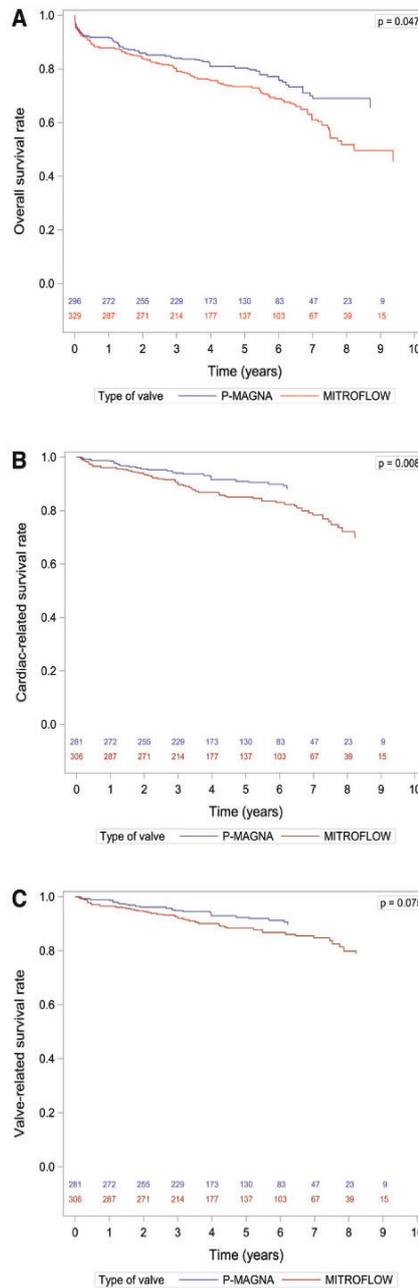


Figure 1: Adjusted Kaplan-Meier estimates of overall survival (A), cardiac-related survival (B) and valve-related survival (C). The number of patients at risk for both types of prostheses is shown at the bottom of the chart

Downloaded from https://academic.oup.com/iccvt/article-abstract/24/3/335/2769371 by guest on 17 October 2019

Table 3: Valve-related morbidity and functional class of patients after propensity score with imputed data

	P-Magna (N = 298) n (%)	Mitroflow LX (N = 327) n (%)	P-value
Reoperation	4 (1.3)	13 (4)	0.043
Postoperative endocarditis	6 (2)	12 (3.7)	0.23
Thromboembolic events	9 (3)	9 (2.8)	0.716
Bleeding events	12 (4)	9 (2.8)	0.354
Postoperative NYHA functional class			
NYHA I	109 (36.6)	142 (43.4)	<0.001
NYHA II	91 (30.5)	46 (14.1)	
NYHA III	23 (7.7)	24 (7.3)	
NYHA IV	75 (25.2)	115 (35.2)	

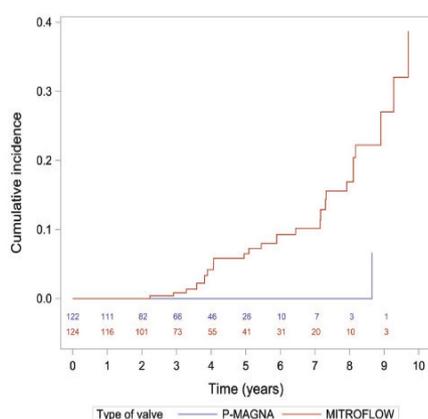
**Figure 2:** Cumulative incidence of SVD for the 2 study groups during the follow-up period, showing a higher rate of bioprosthesis degeneration in the Mitroflow group. The number of patients at risk for both types of prostheses is shown at the bottom of the chart

Table 4 shows the characteristics of patients in the Mitroflow LX group with or without the diagnosis of SVD. Patients in the SVD group were more likely to be females than in the No-SVD group (78.3% vs 51.5%; $P=0.019$). Multivariate analysis, including the variables PPM and female sex showed the latter as the only independent factor associated with SVD in the Mitroflow LX group [HR = 1.17, 95% CI 0.09 to 2.24, $P=0.03$].

DISCUSSION

Although a potential causal connection between antimicrobial treatment and SVD has been made before [18], this report attempts to clarify this issue and also the clinical consequences between 2 stent-mounted pericardial xenografts which have the anticalcification treatment as one of their main differences.

The Mitroflow models A11, A12 and the early LX, in contrast to the P-Magna and other bioprostheses in clinical use, did not have calcium mitigation therapy incorporated into the manufacturing process. The early results with the A11 in the 1980s were

encouraging due mainly to its favourable haemodynamics in small aortic valve annulus [19]; however, some reports were concerned on its durability [20, 21].

In the late 1990s, a comparison of the older model Mitroflow A11 bovine pericardial valve with the Carpentier Edwards Standard Porcine valve during a 7-year period showed a higher rate of SVD with the Mitroflow valve (5.1% vs 2.3% per p/y), although the valve-related mortality was similar [22]. After this, the same concern on prosthesis durability was reported for the Mitroflow model A12 [23, 24]. In a more recent study comparing the Model A12 vs the Carpentier-Edwards Perimount (mainly the Magna) valve, the type of bioprosthesis was not shown to be a predictor of worse long-term survival, although a higher probability of SVD at 10-year follow-up was found with the Mitroflow valve [5].

An early structural deterioration (first 5 years after implantation) has also been reported for the models A12 and LX, ranging from 5% to 8.4% [25, 26].

In our study, the 5-year cumulative probability of SVD was 6.7% in the Mitroflow LX group, which is consistent with the frequency of 3.5% SVD in the first 6 years reported by Joshi *et al.* [24], and 8.4% SVD in the first 5 years seen by Sénage *et al.* [26]; both studies using Mitroflow A12 and LX models. It is interesting to note, that while the first study did not show an effect on survival outcomes as a consequence of accelerated SVD, the latest showed an increased risk of death of 7.7. We did not see a significant impact on valve-related survival outcomes, even though the survival rate tended to be higher in the P-Magna than in the Mitroflow LX group at 8 years follow-up (89.5% vs 79.9%, respectively, HR 1.67; $P=0.075$).

In contrast with the Mitroflow LX results, we observed a lower early SVD rate of 0.8% in the P-Magna group at 5 years follow-up, similar to that reported by Bourguignon *et al.* [7].

There are a number of prosthesis-related factors that may contribute to the SVD like the valve design, the agent used to cross-link the tissue or the origin of the tissue itself [27], in addition to other patient-related factors such as the age of recipients, certain cardiovascular risk factors, and the PPM [28]. In the present study, the source of the valve tissue for both prostheses, Mitroflow LX and P-Magna, was the bovine pericardium, and the 2 populations were well balanced using a propensity score method. It is known that antimicrobial treatments play a major role in the bioprostheses failure, and it may be the most important factor for the higher incidence of SVD observed in patients with a Mitroflow LX prosthesis.

Table 4: Patients' characteristics in the Mitroflow LX bioprosthesis group with imputed data

	SVD (N = 23)	No-SVD (N = 101)	P-value
Age, years, mean (SD)	73.1 (4.9)	73.5 (7.5)	0.355
Female, n (%)	18 (78.3)	52 (51.5)	0.019
High blood pressure, n (%)	15 (65.2)	75 (74.3)	0.370
Risk factors			
Diabetes mellitus, n (%)	6 (26.1)	24 (23.8)	0.870
Tobacco history, n (%)	3 (13)	25 (24.8)	0.256
Hypercholesterolaemia, n (%)	14 (60.9)	57 (56.4)	0.677
Hypertriglyceridemia, n (%)	3 (13)	13 (12.9)	0.789
Obesity, n (%) ^a	6 (26.1)	30 (29.7)	0.672
Renal failure, n (%) ^b	4 (17.4)	18 (17.8)	0.643
Patient-prosthesis mismatch, n (%)	11 (47.8)	34 (33.7)	0.194
Valve prosthesis size			
19 mm, n (%)	9 (39.1)	18 (17.8)	0.077
21 mm, n (%)	10 (43.5)	41 (40.6)	
23 mm, n (%)	4 (17.4)	39 (38.6)	
25 mm, n (%)	0	3 (3)	

^aObesity was defined as body mass index >30.

^bRenal failure was defined as a serum creatinine level >1.2 mg/dl.

Although all our patients diagnosed with SVD had an evident deterioration of the aortic valve cusps, these results should be taken with caution since a systematic echocardiographic follow-up from the early postoperative echocardiogram was not performed in our institution. Moreover, higher gradients related to PPM in the early postoperative period may predispose to an eventual SVD [27].

Limitations

The main limitations of this study are the relatively short follow-up time, and the lack of echocardiographic information from all the cohort, therefore, it is possible that the number of patients with SVD could have been underestimated.

CONCLUSIONS

Here, we have demonstrated higher rates of overall and cardiac-related mortality in patients who received a Mitroflow LX prosthetic heart valve. Patients with a Mitroflow LX valve were more likely to present SVD, however, we could not conclude that these higher rates of valvular dysfunction impacted negatively on the survival. Further follow-up of our cohort of patients may be required to answer the latter question.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge Xavier Vidal for his assistance on the statistical analysis, and the cardiac surgeons of the Department of Cardiac Surgery at Hospital Universitari Vall d'Hebron who performed the heart surgery.

Funding

This work was supported by the European Union Seventh Framework Program [603049], TransLink project.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS *et al.* Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database. *Circulation* 2013;127:1647–55.
- [2] Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1072–80.
- [3] Flameng W, Meuris B, Yperman J, De Visscher G, Herijgers P, Verbeken E. Factors influencing calcification of cardiac bioprostheses in adolescent sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:89–98.
- [4] Suri RM, Michelena HI, Burkhart HM, Greason KL, Daly RC, Dearani JA *et al.* A prospective, randomized comparison of 3 contemporary bioprosthetic aortic valves: should hemodynamic performance influence device selection? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1387–95.
- [5] Nielsen PH, Hjortdal V, Modrau IS, Jensen H, Kimose H-H, Terp K *et al.* Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: a single-centre experience in 2393 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1705–10.
- [6] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL *et al.* Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:732–8.
- [7] Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo A-L, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May M-A *et al.* Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015;99:831–7.
- [8] Dalmau MJ, María González-Santos J, López-Rodríguez J, Bueno M, Arribas A, Nieto F. One year hemodynamic performance of the Perimount Magna pericardial xenograft and the Medtronic Mosaic bioprosthesis in the aortic position: a prospective randomized study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007;6:345–9.

- [9] Ugur M, Suri RM, Daly RC, Dearani JA, Park SJ, Joyce LD *et al.* Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1940-6.
- [10] Jamieson WRE, Forgie WR, Hayden RI, Langlois Y, Ling H, Stanford EA *et al.* Hemodynamic performance of mitroflow aortic pericardial bioprosthesis-optimizing management for the small aortic annulus. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:69-75.
- [11] 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.
- [12] Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983-8.
- [13] Deb S, Austin PC, Tu JV, Ko DT, Mazer CD, Kiss A *et al.* A review of propensity-score methods and their use in cardiovascular research. *Can J Cardiol* 2016;32:259-65.
- [14] Austin PC. The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Stat Med* 2013;32:2837-49.
- [15] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar Behav Res* 2011;46:399-424.
- [16] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
- [17] Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Software* 2011;45:1-67. Available from: <http://doc.utwente.nl/78938/>.
- [18] Flameng W, Rega F, Vercauteren M, Herijgers P, Meuris B. Antimineralization treatment and patient prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1219-24.
- [19] Walker DK, Scotten LN, Brownlee RT. The mitroflow pericardial heart valve. In vitro assessment over a range of sizes in aortic and mitral positions. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;19:131-8.
- [20] Loisançe DY, Mazzucotelli JP, Bertrand PC, Deleuze PH, Cachera JP. Mitroflow pericardial valve: long-term durability. *Ann Thorac Surg* 1993;56:131-6.
- [21] Mazzucotelli JP, Bertrand PC, Loisançe DY. Durability of the Mitroflow pericardial valve at ten years. *Ann Thorac Surg* 1995;60:5303-4.
- [22] Houel R, Le Besnerais P, Soustelle C, Kirsch M, Hillion ML, Loisançe D. Lack of durability of the Mitroflow valve does not affect survival. *J Heart Valve Dis* 1999;8:368-374-375.
- [23] Minami K, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, Koertke H, Körfer R. Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement: 19 years experience with 1,516 patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1699-705.
- [24] Joshi V, Prosser K, Richens D. Early prosthetic valve degeneration with Mitroflow aortic valves: determination of incidence and risk factors. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014;19:36-40.
- [25] Alvarez JR, Sierra J, Vega M, Adrio B, Martinez-Comendador J, Gude F *et al.* Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9:842-6.
- [26] Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, Pattier S, Cuffe C, Michel M *et al.* Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation* 2014;130:2012-20.
- [27] Flameng W, Herregods M-C, Vercauteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:2123-9.
- [28] Briand M. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation* 2006;114:1-512-17.

Degeneración estructural precoz de la prótesis aórtica Mitroflow: ¿cambiará algo con el nuevo tratamiento anticalcificante? Revista Española de Cardiología

Rev Esp Cardiol. 2017;70(12):1152-1153

Cartas al Editor

Degeneración estructural precoz de la prótesis aórtica Mitroflow: ¿cambiará algo con el nuevo tratamiento anticalcificante?



Early Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Bioprosthesis: Will the New Anticalcification Treatment Change Anything?

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo publicado en la Revista por Díaz et al.¹ acerca de la degeneración estructural de la prótesis biológica aórtica Mitroflow. Los autores presentan una serie amplia de pacientes intervenidos de recambio valvular aórtico con la prótesis Mitroflow en sus últimas versiones sin tratamiento anticalcificante, 12A y LX, en las que se ha hallado una alta incidencia acumulada de degeneración estructural valvular (DEV).

Aunque varias publicaciones ya habían advertido de la probable degeneración precoz de estas bioprótesis, fue en 2014 el grupo francés de Sénage et al.² el que mostró con rigurosidad científica una elevada incidencia acumulada de DEV con las mismas versiones en los primeros 5 años tras el implante, que llegaba a alcanzar el 8,4%. Además, el mismo trabajo mostró un preocupante patrón de degeneración acelerada en un porcentaje nada desdeñable de los casos con DEV, definido como un aumento del gradiente > 25 mmHg en tan solo 12 meses, muy poco habitual en la franja de edad > 65 años.

Posteriormente, la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento francesa iniciaba una investigación al respecto. Su resolución³, publicada en septiembre de 2016, reconocía la existencia de una degeneración precoz de la prótesis Mitroflow, pero recomendó no retirarla del mercado debido a que seguía siendo una opción para los pacientes con anillo muy pequeño.

El gobierno británico, por su parte, ha ido más allá y ha recomendado localizar a todos los pacientes portadores de una prótesis modelo LX de reducido tamaño (19 o 21 mm), con mayor riesgo de DEV, para una evaluación clínica y ecocardiográfica precoz (dentro de los primeros 5 años tras el implante)⁴.

Los resultados del trabajo de Díaz et al.¹ no solo corroboran una elevada incidencia de casos de DEV en los primeros 5 años tras el implante, sino que además explican un perfil exponencial de nuevos casos en los años de seguimiento posteriores. Estos resultados son equiparables a la serie publicada también recientemente en otro centro de gran volumen de nuestro país con la versión Mitroflow LX exclusivamente⁵.

En julio de 2011 en Europa, y más tarde en enero de 2013 en nuestro país, se empezó a comercializar la nueva versión de la prótesis Mitroflow (modelo DL), a la que se añadía un tratamiento anticalcificante basado en un lavado de fosfolípidos del tejido pericárdico tras su fijación con glutaraldehído, llamado PRT. Posteriormente, tras algunas modificaciones de diseño, pero sin cambios en el tejido biológico tratado, pasó a recibir el nombre de CROWN PRT.

En nuestro centro se empezó a implantar la Mitroflow PRT (DL) a principios de 2013 y, a pesar de las buenas expectativas

publicadas por Mosquera et al.⁶ del grupo de A Coruña, que encontraron una reducción significativa de la DEV con el nuevo tratamiento, nosotros ya hemos tenido 2 casos de degeneración precoz de la válvula de un total de 110 implantes. Ambas eran de 23 mm de diámetro, y solo 1 presentó un gradiente máximo posoperatorio ligeramente > 30 mmHg.

Y como se dice coloquialmente que «más vale prevenir que curar», la mejor actitud ante la aparición de estudios como el que nos concierne es escoger bien a qué pacientes se va a implantar la prótesis, valorar si tienen los factores de riesgo de DEV que se han ido identificado (desajuste paciente-prótesis, diámetro protésico de 19 mm, edad, síndrome metabólico, etc.), y esperar que la nueva versión de la válvula que nos ofrecen mejore los resultados.

Arnau Blasco-Lucas*, José Manuel Rabasa, Daniel Ortiz y Albert Miralles

Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: arnaulasco@gmail.com (A. Blasco-Lucas).

On-line el 19 de julio de 2017

BIBLIOGRAFÍA

- Díaz R, Hernández-Vaquero D, Silva J, et al. Real Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Prosthesis: Competing Risk Analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1074-1081.
- Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, et al. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation*. 2014;130:2012-2020.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Recommandations sur l'utilisation des valves cardiaques chirurgicales biologiques Mitroflow 19 mm de la société LivaNova [citado 18 Jun 2017]. Disponible en: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/365452066c90e45e306b3b2283a30d9.pdf.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Biological replacement pericardial aortic heart valve: Mitroflow LX (sizes 19 mm and 21 mm)—risk of early structural valve deterioration [citado 18 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/biological-replacement-pericardial-aortic-heart-valve-mitroflow-lx-sizes-19mm-and-21mm-risk-of-early-structural-valve-deterioration>.
- Blasco-Lucas A, Permyer E, Pérez ML, et al. Effect of bioprostheses anticalcification treatment: comparative follow-up between Mitroflow LX and Magna pericardial xenografts using a propensity score-weighted analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24:335-341.
- Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Velasco-García C, et al. Impacto del tratamiento anticalcificación en la durabilidad de la bioprótesis Mitroflow y factores de riesgo para el deterioro valvular estructural. *Cir Cardiovasc*. 2017;24:63-70.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.01.035>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.07.007>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.06.021>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

15.2. ANEXO II. Cartas Comité ético. Estudios I y II



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF066
ID-RTF067

VALL D'HEBRON UNIVERSITY HOSPITAL CLINICAL RESEARCH ETHICS OF COMMITTEE AND RESEARCH PROJECT COMMISSION REPORT

Mrs. MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretary of the Clinical Research Ethics Committee at the Hospital Universitari Vall d'Hebron from Barcelona,

CERTIFIES

The Hospital Universitari Vall d'Hebron Clinical Research Ethics Committee, in which the research project commission is integrated, met in regular session No 216 last 20/12/2013 and evaluated the research project PR(IR)314/2013, dated 01/12/2013, entitled "*Defining the role of xeno-directed and autoimmune events in patients receiving animal-derived bioprosthetic heart valves*" whose principal investigator Dr. Manuel Galiñanes Hernández, Cardiac Surgery Service of our center.

And after issuing an approved conditional report at that meeting and subsequently evaluate the documentation received in response to this report

The result of the evaluation was as follows:

APPROVED

The Committee in its composition as in the SOP (Standard Operating Procedure) meets GCP (CPMP/ICH/135/95) and Royal Decree 223/2004, and its current composition is:

Chain person: Gallego Melcón, Soledad. Doctor
Vice President Bagó Granell, Joan. Doctor
Secretary: Navarro Sebastián, Mireia. Chemist
Vocals: Amado Guirado, Ester. Primary care Pharmaceutics
Armada Gil, Lluís. Doctor
Azpiroz Vidaur, Fernando. Doctor
Catalán Ramos, Arantxa.



Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona



Cucurull Folgera, Esther. Physician Pharmacologist
Latorre Arteché, Francisco. Doctor
De Torres Ramírez, Inés M. Doctor
Ferreira González, Ignacio. Doctor
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Nurse
Fuentes Camps, Inmaculada. Physician Pharmacologist
Guardia Massó, Jaume. Doctor
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Law University Profesor
Laporte Roselló, Joan Ramon. Physician Pharmacologist
Miró Muixi, Isabel. Doctor
Montoro Ronsano, J. Bruno. Hospital Pharmacologist
Rodríguez Gallego, Alexis. Physician Pharmacologist
Segarra Sarries, Joan. Lawyer
Solé Orsola, Marta. Nurse
Suñé Martín, Pilar. Hospital Pharmacologist
Vargas Blasco, Víctor. Doctor
Vilca Yenglé, Luz María. Doctor

At the meeting of the Clinical Research Ethics Committee fulfilled the quorum provisions of law.

In the case of a project to evaluate where a member is a researcher / collaborator, he will be absent from the meeting during discussion of the project.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT> (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA, serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2014.01.28 17:02:00 +01'00'

Mrs. Mireia Navarro
Secretary of the Clinical Research Ethics Committee
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona, 24th January 2014

Comité ético. Estudio III



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF080

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 218 el pasado 28 de febrero de 2014 y evaluó el proyecto de investigación PR(IR)323/2013 presentado con fecha 01/12/2013, titulado "*Comparación del perfil hemodinámico entre las prótesis valvulares biológicas aórticas transcatóter (TAVI), "Sutureless" (SU-AVR) y "Stentless" (SAVR)*" que tiene como investigador principal al Dr. Manuel Galiñanes Hernández del Servicio de Cirugía Cardíaca de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química



Institut Català
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona



Vocales: Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
Armada Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
Miró Muixi, Isabel. Médico
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Segarra Sarries, Joan. Abogado
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yenglé, Luz María. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 11 de Marzo de 2014

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT> (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2014.03.13 14:26:18 +01'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria

15.3. ANEXO III. Plantillas consentimientos informados.

Extracción de sangre para la determinación del estrés oxidativo

	<p>HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL PROYECTO Definición del papel de la reacción inmune y del estrés oxidativo/nitroso en el deterioro de las válvulas cardíacas protésicas de origen animal - TRANSLINK</p>
<p>Área de aplicación: Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Vall d'Hebron</p>	
<p>Apellidos:.....</p>	
<p>Nombre:.....Fecha:</p>	
<p>LUGAR PARA PEGAR ETIQUETA CON LA FILIACIÓN DEL PACIENTE</p>	
<p>Objetivos:</p>	
<p>Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es investigar si la implantación de una válvula de origen animal (bovina, porcina o equina) provoca una respuesta inmune/oxidativa y a la vez investigar los posibles mecanismos que nos lleven a reducir esta respuesta involucrada en el deterioro de la válvula.</p>	
<p>Beneficios:</p>	
<p>Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, los resultados de los estudios sobre este tema podrían beneficiar en un futuro a otros pacientes sometidos a un recambio valvular en cirugía cardíaca.</p>	
<p>Procedimientos del estudio:</p>	
<p>El proyecto de investigación se realizará de acuerdo con las directrices de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Si decide participar en este estudio, se le pedirá que venga a la consulta al inicio del estudio para la realización de una analítica de sangre junto con un ecocardiograma (tiempo 0).</p>	
<p>Durante el transcurso de la intervención quirúrgica programada como parte de su tratamiento, se le tomará una pequeña muestra de tejido cardíaco (válvula nativa) (13 mm³ aproximadamente) que no supondrá molestias adicionales. Además se le pedirá la realización de visitas control al 1 mes y luego a los 6, 24 y 42 meses después de su</p>	

intervención quirúrgica los cuales se tendrá que acompañar con una analítica de sangre y ecocardiograma.

Descripción del proceso:

- Se le informará sobre los objetivos del proyecto de investigación: para que se emplearán las muestras y se les responderá a las dudas que pueda plantear.
- No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por las muestras y datos proporcionados y éstas no tendrán valor comercial.
- Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante será anónima para los investigadores.
- Los productos obtenidos de las muestras y los datos asociados a las mismas se archivarán y quedarán custodiados, por un mínimo de cinco años, en las instalaciones del Laboratorio Terapia Reparadora del Corazón – Vall d’Hebron Institut de Recerca - Hospital Universitario Vall d’Hebron (VHIR).
- Los análisis biomédicos realizados serán tratados estadísticamente, exclusivamente para fines de investigación biomédica de acuerdo a lo descrito anteriormente.
- La información será almacenada en soporte informático. Los datos registrados serán tratados estadísticamente, de forma codificada, para los fines de investigación científica que se describen anteriormente.

Molestias y posibles riesgos:

La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre. La toma de muestra de tejido cardíaco no supondrá ningún riesgo adicional de su intervención quirúrgica programada debido a que forma parte de su tratamiento. El presente proyecto intentaría aprovechar esa muestra que se obtiene en condiciones normales, sin que exista un incremento en el riesgo quirúrgico.

Lugar de realización del análisis:

La investigación biomédica con sus muestras biológicas se realizará en las instalaciones debidamente acondicionadas del Laboratorio Terapia Reparadora del Corazón - Vall d’Hebron Institut de Recerca. Hospital Universitario Vall d’Hebron (VHIR).

La titularidad de la custodia de sus muestras será compartida por los investigadores responsables del proyecto **“Definición del papel de la reacción inmune y del estrés oxidativo/nitroso en el deterioro de las válvulas cardíacas protésicas de origen animal – TRANSLINK”**

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser

identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por Dr. Manuel Galiñanes Hernández. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de Laboratorio de Terapia Reparadora del Corazón, Institut de Recerca, del Hospital Universitario Vall d'Hebron, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Uso futuro de las muestras:

Las muestras obtenidas serán utilizadas única y exclusivamente para el desarrollo de este proyecto y no se realizará ningún otro estudio de ninguna índole por tanto una vez finalizado el proyecto las muestras serán eliminadas según normativa de riesgos laborales. Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Manuel Galiñanes Hernández, jefe de cirugía cardíaca del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Tel. 93-4894038).

Implicaciones de la información obtenida en el estudio:

Si decide participar en el estudio, es posible que en el análisis de sus muestras biológicas se obtenga información relevante para su salud o la de su familia. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará. Asimismo, usted tiene derecho a conocer cualquier información relevante para su salud obtenida como consecuencia de la participación en el estudio. Cualquier información relevante para su salud le será comunicada personalmente por el Dr. Galiñanes. En el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Derecho de revocación del consentimiento:

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada. Si cambia de opinión después de dar sus muestras biológicas para el estudio, puede pedir que se destruya sus muestras; para ello puede contactar con el Dr. Manuel Galiñanes Hernández, jefe de cirugía cardíaca del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Tel. 93-4894038).

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	<p>Consentimiento Informado pacientes proyecto Definición del papel de la reacción inmune y del estrés oxidativo/nitroso en el deterioro de las válvulas cardíacas protésicas de origen animal - TRANSLINK</p>
---	---

Área de aplicación: Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Vall d'Hebron
--

Declaración del donante:

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios genéticos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exige la ley).
- Que la donación de la muestra y aportación de datos es totalmente voluntaria
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas en el Hospital Universitario Vall d'Hebron.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios biomédicos para los que se han utilizado mis muestras biológicas.
- Que tengo derecho de acceso a los datos personales asociados a mis muestras.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.
- Que acepto participar en el estudio propuesto.
- Que doy mi consentimiento para el almacenamiento de mis muestras biológicas en el laboratorio de cardiología experimental del Vall d'Hebron Institut de Recerca.
- Que doy mi consentimiento para el uso de las muestras en proyectos de investigación biomédica aunque no se me haya informado, pero que dicha investigación haya sido aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica (o CEIC) del Hospital Universitario Vall d'Hebron u otros comités que se establezcan según la legislación vigente.

1. Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos:

Sí No

Firma del donante.

Barcelona, a, de del 20.....

Si el paciente está tutelado:

Firma del tutor o representante legal:

.....
DNI.....

Muchas gracias por su colaboración. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut de Recerca de Barcelona.

Declaración del médico/enfermera (etc.) de que ha informado debidamente al donante.

Nombre del Personal autorizado HUVH: Sr./ Sra.

.....

Firma: DNI

Ecocardiografía de estrés con dobutamina para el perfil hemodinámico

- Título del estudio: Comparación del perfil hemodinámico entre una bioprótesis valvular aórtica con soporte (*stented*) versus una sin sutura (*sutureless*) mediante ecocardiografía de estrés con dobutamina

- Código del Estudio: PR(IR)323/2013

- Enmarcado en el proyecto: Identificación de factores que promueven la degeneración de las bioprótesis valvulares aórticas

- Modelo para la firma del paciente.

Yo (nombre y apellidos)

He hablado con ARNAU BLASCO LUCAS (nombre del investigador)

- Comprendo que el estudio se basa en evaluar el grado de apertura y el paso de sangre a través de la bioprótesis valvular aórtica de la cual soy portador/a, lo que se llama en términos médicos el “perfil hemodinámico de la válvula”. Y que la mejor forma para ello es realizar una ecocardiografía de estrés con dobutamina, fármaco que se administrará por una vía periférica en la mano, y que hace aumentar la fuerza de contracción del corazón y el número de latidos por minuto.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- Comprendo que la participación del paciente es voluntaria, y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que esto afecte a la relación y seguimiento específico con mi médico habitual.

- Podré solicitar los resultados de la prueba, que también podrá ser valorada por el cardiólogo/a habitual con fines asistenciales.

- Acepto que los datos registrados durante esta investigación puedan ser almacenados informáticamente para el objetivo de esta investigación por parte de la organización

- Acepto que las personas encargadas de la investigación tengan acceso a mis datos registrados en el historial clínico (tanto a nivel hospitalario como a nivel de asistencia primaria)

Firma del representante:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

15.4. ANEXO IV. Plantilla cuestionario telefónico Estudio I

**CUESTIONARIO TELEFÓNICO PRÓTESIS BIOLÓGICAS
MITROFLOW/EDWARDS**

Nombre paciente:

Núm. teléfono:

NHC:

Exitus: Si

No

- Han vuelto a intervenirle de la válvula del corazón? No Si
Fecha:
- Ha sufrido alguna infección de la válvula protésica del corazón? No Si
Fecha:
- Le duele el pecho al andar o realizar algún tipo de esfuerzo? No Si
Fecha:

Si la respuesta anterior es afirmativa, preguntar:

- Le duele en reposo sin andar ni hacer ningún tipo de esfuerzo **(CCS IV)**?
- Al subir los escalones de un 1 piso aproximadamente o al andar una manzana **(CCS III)** ?
- Al hacer esfuerzo o ejercicio moderado (andar rápido durante tiempo prolongado, subir una cuesta...) **(CCS II)** ?
- Sólo aparece con ejercicio muy intenso (como correr) **(CCS I)**
- Nota cansancio con sensación de falta de aire al andar o realizar algún tipo de esfuerzo?

Sí

No **(NYHA I)**

Si la respuesta anterior es afirmativa, preguntar:

- Falta de aire en reposo, al atarse los zapatos o agacharse para recoger algo del suelo, sin andar ni hacer ningún tipo de esfuerzo **(NYHA IV)**?

- Al subir los escalones de un 1 piso aproximadamente, o al hacer las tareas

de casa **(NYHA III)** ?

- Al hacer esfuerzo o ejercicio moderado (andar rápido durante tiempo prolongado...). Confortable en reposo. Ligera limitación a la actividad física ordinaria **(NYHA II)**?

- o Ha padecido algún episodio de embolia o hemorragia cerebral? No Si
Fecha:

- o Ha sufrido algún tipo de hemorragia en alguna parte del organismo? No Si
Fecha:

Si la respuesta anterior es afirmativa, y cumple los requisitos abajo anotados, indicar brevemente que tipo de hemorragia y/o su localización:

ACLARACIONES A TENER EN CUENTA

La hemorragia cerebral se pregunta como un evento cerebral, pero se computará como un episodio hemorrágico/sangrado.

Las hemorragias secundarias a un trauma de alta energía o tras un procedimiento quirúrgico no se computarán como episodios hemorrágicos; sí lo harán, aquellas producidas tras un trauma menor o de manera espontánea (tanto internas como externas).

Los eventos (sangrado, trombosis, alteración estructural, etc.) producidos tras una endocarditis de la válvula protésica no se computarán en los ítems de morbilidad.

15.5. ANEXO V. ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1.** RELACIONES ANATÓMICAS ENTRE LA VÁLVULA AÓRTICA Y LAS OTRAS VÁLVULAS CARDÍACAS Y ESTRUCTURAS CIRCUNDANTES. *REPRODUCIDO DE CARDIAC SURGERY IN THE ADULT, 3RD EDITION: EDITED BY LAWRENCE H. COHN. 2007 NEW YORK, NEW YORK. MCGRAW-HILL PROFESSIONAL.* 18
- FIGURA 2.** RELACIÓN ENTRE LOS VELOS AÓRTICOS Y LAS ESTRUCTURAS SUYACENTES. *REPRODUCIDO DE CARDIAC SURGERY IN THE ADULT, 3RD EDITION: EDITED BY LAWRENCE H. COHN. 2007 NEW YORK, NEW YORK. MCGRAW-HILL PROFESSIONAL.* 18
- FIGURA 3.** MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD Y PROGRESIÓN EN EL TIEMPO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA CALCIFICADA. *REPRODUCIDO DE OTTO CM, PRENDERGAST B. AORTIC-VALVE STENOSIS – FROM PATIENTS AT RISK TO SEVERE VALVE OBSTRUCTION. N ENGL J MED 2014;371:744-756.* 20
- FIGURA 4.** CAMBIOS ANATÓMICOS DEBIDO A LA ESTENOSIS AÓRTICA. *REPRODUCIDO DE OTTO CM, PRENDERGAST B. AORTIC-VALVE STENOSIS. FROM PATIENTS AT RISK TO SEVERE VALVE OBSTRUCTION. N ENGL J MED 2014;371:744-756.* 24
- FIGURA 5.** MEDICIONES FÍSICAS DE LAS BIOPRÓTESIS CONVENCIONALES PARA LA POSICIÓN AÓRTICA. 32
- FIGURA 6.** IAO, GOA Y EOA EN LAS BIOPRÓTESIS VALVULARES AÓRTICAS. EAO: ÁREA DEL ORIFICIO INTERNO; GOA: ÁREA GEOMÉTRICA DEL ORIFICIO; EOA: ÁREA EFECTIVA DEL ORIFICIO. *REPRODUCIDO DE DURKO AP, HEAD SJ, PIBAROT P, ATLURI P, BAPAT V, CAMERON DE, ET AL. CHARACTERISTICS OF SURGICAL PROSTHETIC HEART VALVES AND PROBLEMS AROUND LABELING: A DOCUMENT FROM THE EACTS, THE STS, AND THE AATS VALVE LABELLING TASK FORCE. EUR J CARDIOTHORAC SURG. 2019;55(6):1025-36.* 34
- FIGURA 7.** GRÁFICO QUE MUESTRA LA TENDENCIA TEMPORAL DE LOS GRADIENTES TRANSPROTÉSICOS MEDIOS DE PACIENTES SOMETIDOS A RVAO ESTRATIFICADO POR LOS QUE SERÁN REINTERVENIDOS POR DEV (EVENTUAL EXPLANT FOR SVD) VERSUS LOS NO REINTERVENIDOS (LÍNEA ROJA, "OTHER"). *REPRODUCIDO DE JOHNSTON DR, SOLTESZ EG, VAKIL N, RAJESWARAN J, ET AL. LONG-TERM DURABILITY OF BIOPROSTHETIC AORTIC VALVES: IMPLICATIONS FROM 12,569 IMPLANTS. ANN THORAC SURG 2015;99(4):1239-47.* 37
- FIGURA 8.** REPRESENTACIÓN DE DIFERENTES TIPOS DE BIOPRÓTESIS AÓRTICAS. STENTED (CON STENT Y NECESIDAD DE SUTURA QUIRÚRGICA) PORCINAS Y BOVINAS, STENTLESS (SIN STENT) PORCINAS Y BOVINAS, SUTURELESS (SIN SUTURA) Y PRÓTESIS TRANSCATÉTER. *REPRODUCIDO DE RODRIGUEZ-GABELLA T, VOISINE P, PURI R, PIBAROT P, RODÉS-CABAU J. AORTIC BIOPROSTHETIC VALVE DURABILITY: INCIDENCE, MECHANISMS, PREDICTORS, AND MANAGEMENT OF SURGICAL AND TRNCATHETER VALVE DEGENERATION. J AM COLL CAR. 2017;70(8):1013-28.* 40
- FIGURA 9.** LA FIGURA MUESTRA LA FÓRMULA BIOQUÍMICA Y ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA DE GUTARALDHEÍDO (A), Y LA REACCIÓN DE POLIMERIZACIÓN (AGRUPACIÓN DE MONÓMEROS O COMPUESTOS DE BAJO PESO MOLECULAR A POLÍMEROS O MOLÉCULAS DE GRAN TAMAÑO) DEL MISMO, MOSTRANDO UN ALDHEÍDO EN EL EXTREMO DE CADA UNIDAD (B). *REPRODUCIDO DE KIERNAN J. FORMALDHEYDE, FORMALIN, PARAFORMALDHEYDE AND GLUTARALDHEYDE: WHAT THEY ARE AND WHAT THEY DO. MICROSC TODAY. 2000;00-1:8-12.* 42
- FIGURA 10.** A) MECANISMO DE MINERALIZACIÓN B) BIOPRÓTESIS DE PERICARDIO BOVINO DEGENERADA. SE PUEDEN OBSERVAR LOS NÓDULOS DE CALCIO ACUMULADOS TANTO A NIVEL DE LOS VELOS COMO DE LAS COMISURAS, ASÍ COMO ZONAS DEL VELO LIBRES DE CALCIFICACIÓN MACROSCÓPICA (FOTOTECA PROPIA DEL AUTOR). 49

- FIGURA 11.** ESTE MODELO CONSIDERA FACTORES DEL HUÉSPED, FACTORES RELACIONADOS CON EL IMPLANTE Y EL ESTRÉS MECÁNICO, E INDICA ZONAS DONDE SE INICIARÍA LA MINERALIZACIÓN DEBIDO AL AUMENTO DEL CALCIO INTRACELULAR EN CÉLULAS Y FRAGMENTOS CELULARES RESIDUALES DEL TEJIDO BIOPROTÉSICO. TAMBIÉN RESALTA LA PRESENCIA DE FÓSFOROS EN LOS FOSFOLÍPIDOS DE MEMBRANA Y ÁCIDOS NUCLEICOS COMO UNA CONTRIBUCIÓN CLAVE AL INICIO DE LA MINERALIZACIÓN, ASÍ COMO EL POSIBLE ROL DE LA CALCIFICACIÓN INDEPENDIENTE DEL COLÁGENO. LA DEFORMACIÓN MECÁNICA PROBABLEMENTE ACELERE TANTO EL DEPÓSITO COMO EL CRECIMIENTO DE CRISTALES CÁLCICOS. REPRODUCIDO DE SCHOEN FJ, LEVY RJ. CALCIFICATION OF TISSUE HEART VALVE SUBSTITUTES: PROGRESS TOWARD UNDERSTANDING AND PREVENTION. *ANN THORAC SURG* 2005;79:1072-80 50
- FIGURA 12.** PORCENTAJE LIBRE DE EXPLANTE POR DEV (SVD EN INGLÉS) PARA UN PACIENTE AL QUE SE LE IMPLANTÓ LA BIOPRÓTESIS A LAS EDADES DE 45, 55, 65 O 75 AÑOS (LAS LÍNEAS DISCONTINUAS INDICAN LOS INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 68 % PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS ESTIMADOS). REPRODUCIDO DE BANBURY MK, COSGROVE DM 3RD, ET AL. AGE AND VALVE SIZE EFFECT ON THE LONG-TERM DURABILITY OF THE CARPENTIER-EDWARDS AORTIC PERICARDIAL BIOPROSTHESIS *ANN THORAC SURG* 2001;72(3):753-7. 56
- FIGURA 13.** LA FIGURA MUESTRA LOS ELECTRONES DE LA ÓRBITA EXTERNA DEL A) ION SUPERÓXIDO, B) ION HIDROXILO E C) HIDRÓXIDO. LOS ELECTRONES APAREADOS SE MUESTRAN EN VERDE Y LOS NO APAREADOS EN ROJO. REPRODUCIDO DE TRACHOOTHAM D, ALEXANDRE J, HUANG P. TARGETING CANCER CELLS BY ROS-MEDIATED MECHANISMS: A RADICAL THERAPEUTIC APPROACH? *NAT REV DRUG DISCOV.* 2009 JUL;8(7):579–91. 65
- FIGURA 14.** ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA HOMEOSTASIS CELULAR "REDOX". LAS MAYORES FUENTES DE RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (ROS), EN ROJO, INCLUYEN LA CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO MITOCONDRIAL (MITO-ETC), EL SISTEMA DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO (ER), Y EL COMPLEJO DE PROTEÍNAS TRANSMEMBRANA NADPH OXIDASAS (NOX). REPRODUCIDO DE TRACHOOTHAM D, ALEXANDRE J, HUANG P. TARGETING CANCER CELLS BY ROS-MEDIATED MECHANISMS: A RADICAL THERAPEUTIC APPROACH? *NAT REV DRUG DISCOV.* 2009 JUL;8(7):579–91. 68
- FIGURA 15.** FUENTES Y RESPUESTAS CELULARES DE LOS RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (ROS). REPRODUCIDO DE FINKEL T, HOLBROOK NJ. OXIDANTS, OXIDATIVE STRESS AND THE BIOLOGY OF AGEING. *NATURE.* 2000;408(6809):239–47. 69
- FIGURA 16.** ESTIMACIONES DE LAS CURVAS KAPLAN-MEIER DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL (A), SUPERVIVENCIA RELACIONADA CON LOS EVENTOS CARDÍACOS (B), Y SUPERVIVENCIA RELACIONADA CON LA VÁLVULA (C). EL NÚMERO DE PACIENTES A RIESGO PARA LOS DOS TIPOS DE BIOPRÓTESIS SE MUESTRAN EN LA PARTE BAJA DEL GRAFICO. 98
- FIGURA 17.** INCIDENCIA ACUMULADA DE DEV PARA LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO 100
- FIGURA 18.** BOXPLOTS Y DENSIDADES DE DISTRIBUCIÓN ENTRE LOS GRUPOS BIOPRÓTESIS CON DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR (DEV) Y CONTROL PARA CADA UNO DE LOS TRES MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO: (A) CAPACIDAD TOTAL ANTIOXIDANTE (TAC), (B) MALONDIALDHEÍDO (MDA) Y (C) NITROTIROSINA. 118
- FIGURA 19.** BOXPLOTS Y DENSIDADES DE DISTRIBUCIÓN ENTRE LOS TRES GRUPOS, GRUPO CONTROL INTERVENIDO DE BYPASS CORONARIO (BYPASS), GRUPO CONTROL PORTADOR DE PRÓTESIS MECÁNICA (PROT. MECÁNICA) Y GRUPO A ESTUDIO CON PACIENTES PORTADORES DE BIOPRÓTESIS CON DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR (DEV) PARA CADA UNO DE LOS TRES MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO: (A) CAPACIDAD TOTAL ANTIOXIDANTE (TAC), (B) MALONDIALDHEÍDO (MDA) Y (C) NITROTIROSINA. 120
- FIGURA 20.** DIAGRAMA QUE MUESTRA EL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES DE AMBOS GRUPOS, LOS FALLECIDOS Y LOS PACIENTES EXCLUIDOS POR LAS DISTINTAS CAUSAS INDICADAS Y POR

- LAS CONTRAINDICACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LA ECOCARDIOGRAFÍA CON ESTRÉS FARMACOLÓGICO. 135
- FIGURA 21.** BOXPLOTS COMPARATIVOS DEL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC) Y PINZAMIENTO AÓRTICO (TIEMPO DE CLAMPAJE EN EL GRÁFICO) ENTRE LOS DOS GRUPOS DE PRÓTESIS, INDICANDO LOS QUE TENÍAN CIRUGÍA CORONARIA ASOCIADA (CABG ASOCIADO). 138
- FIGURA 22.** BOXPLOT QUE MUESTRA LOS MESES POSTOPERATORIOS EN QUE SE REALIZARON LAS ECOCARDIOGRAFÍAS DE ESTRÉS DE LA MUESTRA TOTAL. LAS LÍNEAS DISCONTINUAS MUESTRAN EL INTERVALO DE TIEMPO ÓPTIMO EN MESES (6-60 MESES) EN EL QUE DEBERÍAN REALIZARSE LAS ECOCARDIOGRAFÍAS DE ESTRÉS POSTOPERATORIO PARA LA EVALUACIÓN DEL PERFIL HEMODINÁMICO. 139
- FIGURA 23.** EVOLUCIÓN DE LOS VALORES QUE TOMA EL GRADIENTE TRANSPROTÉSICO MEDIO EN MMHG EN CADA UNA DE LAS 4 EVALUACIONES, (PREOPERATORIO, ALTA, REPOSO Y ESTRÉS) SEGÚN EL TIPO DE PRÓTESIS DEL PACIENTE. 140
- FIGURA 24.** EVOLUCIÓN DEL ÁREA EFECTIVA DEL ORIFICIO VALVULAR INDEXADA (EOAI) EN LAS DIFERENTES EVALUACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS (PREOPERATORIAMENTE, NO SE REALIZÓ EL EOAI EN EL ALTA, REPOSO Y ESTRÉS) SEGÚN EL GRUPO DE PRÓTESIS Y EN REFERENCIA A LOS NIVELES QUE DEFINEN LA DESPROPORCIÓN PRÓTESIS-PACIENTE. LÍNEA DISCONTINUA VERDE (EOAI = 0.65), VALORES POR DEBAJO DE ESTA LÍNEA MARCARON PPM SEVERA. LÍNEA DISCONTINUA MORADA (EOAI = 0.85), VALORES POR ENCIMA DE ESTA LÍNEA INDICAN AUSENCIA DE PPM RELEVANTE, Y VALORES ENTRE AMBAS LÍNEAS INDICAN PPM MODERADA (EOAI = 0.65 – 0.85). 142
- FIGURA 25.** BOXPLOT DEL VALOR DEL DVI EN REPOSO Y EN ESTRÉS ENTRE LOS PACIENTES QUE TIENEN PPM MODERADA (EOAI = 0.65 – 0.85 CM²/M²) Y LOS QUE TIENEN PPM SEVERA (EOAI < 0.65 CM²/M²). LA LÍNEA DISCONTINUA INDICA EL VALOR DVI = 0.25, VALORES POR DEBAJO ESTA LÍNEA MARCAN OBSTRUCCIÓN GRAVE AL FLUJO. 143

15.6 ANEXO VI. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. GRADACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA GRAVEDAD DE LA EVAC	23
TABLA 2. RECOMENDACIONES PAR LA INTERVENCIÓN EN LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA	25
TABLA 3. TIPOS DE DISFUNCIÓN DE UNA BIOPRÓTESIS	43
TABLA 4. DEGENERACIÓN ESTRUCTURAL VALVULAR	45
TABLA 5. DEFINICIÓN Y GRADOS DE DEV	46
TABLA 6. CAMBIOS PRODUCIDOS POR LA FIJACIÓN, PRESERVACIÓN E IMPLANTE DE LAS BIOPRÓTESIS	53
TABLA 7. PRINCIPALES RADICALES LIBRES QUE CONTRIBUYEN AL ESTRÉS OXIDATIVO Y NITROSO:	66
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANTES Y DESPUÉS DE APLICAR LA PUNTUACIÓN DE PROPENSIÓN CON DATOS IMPUTADOS ^A .	94
TABLA 9. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE PARA AMBOS GRUPOS	95
TABLA 10. MORBILIDAD RELACIONADA CON LA VÁLVULA DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO	96
TABLA 11. MORBILIDAD RELACIONADA CON LA VÁLVULA Y CLASE FUNCIONAL DE LOS PACIENTES DESPUÉS DE LA PUNTUACIÓN POR PROPENSIÓN CON DATOS IMPUTADOS.	99
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN EL GRUPO MITROFLOW CON DATOS IMPUTADOS.	101
TABLA 13. PERFIL HEMODINÁMICO Y CLASE FUNCIONAL NYHA EN EL SEGUIMIENTO	102
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DE CADA GRUPO Y DEL GLOBAL	115
TABLA 15. EOAs Y GRADIENTES TRANSPROTÉSICOS MEDIOS DE LA VÁLVULA PERCEVAL.	129
TABLA 16. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN AMBOS GRUPOS	136
TABLA 17. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN ESTRÉS Y REPOSO PARA AMBAS PRÓTESIS	139
TABLA 18. VELOCIDAD MÁXIMA, GRADIENTES Y EOA ENTRE AMBOS GRUPOS EN REPOSO	141
TABLA 19. VELOCIDAD MÁXIMA, GRADIENTES Y EOA ENTRE AMBOS GRUPOS EN ESTRÉS	141
TABLA 20. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN REPOSO/ESTRÉS ENTRE LOS GRUPOS MAGNA-EASE Y PERCEVAL	
M	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.