

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres
bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a
medio plazo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lourdes Montero Cruces

Directores

Fernando José Reguillo Lacruz

Manuel Carnero Alcázar

Luis Carlos Maroto Castellanos

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO IN-VIVO DE TRES
BIOPRÓTESIS CARDIACAS: ANÁLISIS COMPARATIVO Y RESULTADOS A
MEDIO PLAZO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

LOURDES MONTERO CRUCES

DIRECTORES:

Fernando José Reguillo Lacruz

Manuel Carnero Alcázar

Luis Carlos Maroto Castellanos

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO IN-VIVO DE TRES BIOPRÓTESIS CARDIACAS: ANÁLISIS COMPARATIVO Y RESULTADOS A MEDIO PLAZO

AUTOR:

LOURDES MONTERO CRUCES

TUTOR:

Fernando José Reguillo Lacruz

DIRECTORES:

Fernando José Reguillo Lacruz

Manuel Carnero Alcázar

Luis Carlos Maroto Castellanos

Madrid, 2021

AGRADECIMIENTOS:

A lo largo de este trabajo he contado con la ayuda de muchas personas a las que debo mi gratitud. Quiero agradecer a los directores de la tesis, al Dr Fernando José Reguillo Lacruz por el enorme apoyo prestado, por sus consejos durante todo el periodo de formación y por haberme ayudado a crecer tanto profesional como personalmente.

Al Dr. Manuel Carnero Alcázar creador de la idea de este trabajo, por su estímulo constante, su inestimable ayuda en múltiples aspectos y por el esfuerzo realizado para que este trabajo se haya podido llevar a cabo.

Al Dr. Luis Carlos Maroto Castellanos, Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico San Carlos, por su dedicación, por ser una fuente de inspiración y de conocimientos, y por su colaboración imprescindible en este proyecto.

No puedo dejar de dar las gracias a todo el equipo de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico San Carlos, y en especial a mis compañeros residentes que me acompañaron en el día a día.

A toda mi familia, a mis padres, a mi hermana y por supuesto a mi pareja. Quería hacer una mención especial a mis abuelos Francisco Cruces Olmedo y Heliodora Lobo Asensio por ser la luz que me guía.

La inteligencia busca, pero quien encuentra es el corazón.

George Sand (1804-1876)

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
1. RESUMEN.....	5
1.1 RESUMEN.....	5
1.2 SUMMARY.....	8
2. INTRODUCCIÓN.....	13
2.1 CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA	13
2.2 ETIOLOGÍA.....	14
2.2.1 ESTENOSIS AÓRTICA.....	14
2.2.2 INSUFICIENCIA AÓRTICA.....	22
2.3 DIAGNÓSTICO.....	24
2.4 CRITERIOS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	26
2.5 TIPOS DE PRÓTESIS.....	32
2.5.1 PRÓTESIS MECÁNICAS	36
2.5.2 PRÓTESIS BIOLÓGICAS	43
2.6 RECOMENDACIONES.....	51
2.7 CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™.....	53
2.7.1 DISEÑO DE LA PRÓTESIS CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™.....	55
2.8 CROWN PRT™	56
2.8.1 DISEÑO DE LA PRÓTESIS CROWN PRT™	57
2.9 TRIFECTA™.....	58
2.9.1 DISEÑO DE LA PRÓTESIS TRIFECTA™	58

3.	JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	62
4.	HIPÓTESIS	65
5.	OBJETIVOS	68
5.1	<i>OBJETIVO GENERAL</i>	68
5.2	<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	68
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	71
6.1	<i>MUESTRA</i>	71
6.2	<i>PERIODO DEL ESTUDIO</i>	71
6.3	<i>RECOGIDA DE DATOS</i>	72
6.4	<i>TAMAÑO MUESTRAL</i>	72
6.5	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</i>	73
6.6	<i>CRONOGRAMA DE VISITAS</i>	74
6.7	<i>TÉCNICA QUIRÚRGICA</i>	76
6.8	<i>ANTICOAGULACIÓN/ANTIAGREGACIÓN EN EL POSTOPERATORIO</i>	79
6.9	<i>INFORMACIÓN ANALIZADA</i>	79
6.10	<i>EFICACIA HEMODINÁMICA</i>	86
6.11	<i>SEGURIDAD CLÍNICA</i>	87
6.12	<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	87
6.13	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	88
6.14	<i>CONFLICTO DE INTERESES</i>	89
7.	RESULTADOS	92

7.1	<i>CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS.....</i>	92
7.2	<i>HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS PREOPERATORIOS.....</i>	95
7.3	<i>CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS.....</i>	97
7.4	<i>EVENTOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO.....</i>	99
7.5	<i>HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO.....</i>	100
7.6	<i>HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS AL MES POSTOPERATORIO.....</i>	102
7.7	<i>HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS A LOS 6 MESES DE LA INTERVENCIÓN.....</i>	104
7.8	<i>HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS A LOS 12 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN.....</i>	106
7.9	<i>ANÁLISIS POR SUBGRUPOS.....</i>	114
7.10	<i>EVENTOS POSTOPERATORIOS A LOS 12 MESES.....</i>	122
7.11	<i>SUPERVIVENCIA A LOS 12 MESES.....</i>	124
8.	DISCUSIÓN.....	130
8.1	<i>INTRODUCCIÓN.....</i>	130
8.2	<i>CARACTERÍSTICAS BASALES.....</i>	136
8.3	<i>CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS.....</i>	138
8.4	<i>RESULTADOS.....</i>	139
8.5	<i>LIMITACIONES.....</i>	145
9.	CONCLUSIONES.....	149
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	153

11. ANEXOS	172
11.1 ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	172
11.2 ANEXO 2: INFORME DICTAMEN PROTOCOLO FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HCSC.....	195
11.3 ANEXO 3: LISTADO DE TABLAS	196
11.4 ANEXO 4: LISTADO DE GRÁFICAS.....	197
11.5 ANEXO 5: LISTADO DE FIGURAS.....	199

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAA: Ácido acetilsalicílico

ACV: Accidente cerebrovascular

BNP: Péptido natriurético cerebral

CABG: Coronary artery bypass grafting

CE: Certificación Europea

CEC: Circulación extracorpórea

Cm: Centímetros

CPK: Creatinina quinasa

DTDVI: Diámetro telediastólico ventrículo izquierdo

DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

EEUU: Estados Unidos

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FEV1: Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada

HCSC: Hospital Clínico San Carlos

HTP: Hipertensión pulmonar

IAM: Infarto agudo de miocardio

IOT: Intubación orotraqueal

INE: Instituto Nacional de Estadística

mmHg: Milímetros de mercurio

NYHA: Clasificación de la insuficiencia cardiaca por la New York Heart Association

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAPm: Presión arterial pulmonar media

STS score: Escala de riesgo de la Sociedad de Cirujanos Torácicos Americana.

TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

TAVI: Transcatheter aortic valve implantation

Tn: Troponina

TC: Tomografía computarizada

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VTDVI: Volumen telediastólico ventrículo izquierdo

VTSVI: Volumen telesistólico ventrículo izquierdo

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

RESUMEN

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La sustitución valvular aórtica es el procedimiento quirúrgico cardíaco más frecuentemente realizado en España. La causa más común en nuestro medio de valvulopatía aórtica es la estenosis aórtica degenerativa.

En la actualidad, el único tratamiento eficaz para parar la progresión de la estenosis aórtica, mejorar los síntomas y prolongar la esperanza de vida es la sustitución valvular por una prótesis. Existen dos tipos de prótesis valvulares cardíacas, las biológicas y las mecánicas, cada una de ellas con diferentes indicaciones de implante. Debido a la tendencia creciente de la población mayor de 65 años se está extendiendo el uso de bioprótesis con el fin de disminuir el riesgo hemorrágico y trombótico asociado al uso de prótesis mecánicas.

A día de hoy existen pocas comparaciones adecuadas en la literatura científica entre las distintas prótesis biológicas comercializadas.

HIPÓTESIS

Las características hemodinámicas de las bioprótesis aórticas *Carpentier Perimount Magna EaseTM*, *Crown PRTTM* y *TrifectaTM* difieren y esto podría suponer un riesgo desigual de eventos clínicos.

OBJETIVOS

Comparar el comportamiento hemodinámico cuantificado por ecocardiograma in vivo al año del implante de tres prótesis biológicas aórticas comercializadas (*Carpentier Perimount Magna EaseTM*, *Crown PRTTM* y *TrifectaTM*).

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra de este estudio proviene del ensayo clínico "BEST-VALVE". Se trata de un ensayo clínico fase IV de intervención aleatorizado con ciego del analista, con tres productos ya comercializados y aprobados para la indicación del estudio con marca CE, realizando una asignación aleatoria del tipo de prótesis aórtica biológica que recibieron 154 pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica en el Hospital Clínico San Carlos.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 154 pacientes. Se implantó una prótesis *Carpentier Perimount Magna EaseTM* en 48 pacientes (31.2%), una prótesis *Crown PRTTM* en 51 pacientes (32.1%) y una prótesis *TrifectaTM* en 55 pacientes (35.7%).

En el ecocardiograma realizado a los 12 meses tras la intervención se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los gradientes medios y máximos de los diferentes grupos. En el análisis por subgrupos la mediana del gradiente máximo y medio aórtico era mayor para el grupo de

pacientes a los que se les había implantado una prótesis *Crown PRT™* con respecto a los pacientes con una prótesis *Trifecta™*.

Estas diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes prótesis a estudio se observaron en pacientes que recibieron una prótesis pequeña con un tamaño menor o igual a 21mm y en pacientes con un anillo aórtico medido con el medidor universal menor o igual a 22mm.

La supervivencia al mes, a los 6 meses y a los 12 meses fue del 98.7%, 94.8% y 92.8% y la supervivencia libre del evento combinado al mes, a los 6 meses y a los 12 meses fue del 94.1%, 88.2% y del 85.5%.

CONCLUSIONES

- Las características hemodinámicas in vivo cuantificadas a medio plazo de las tres bioprótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Crown PRT™* y *Trifecta™* difieren.
- El gradiente medio aórtico y gradiente máximo aórtico a los 12 meses tras la intervención difieren entre los tres grupos de estudio, siendo menores para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™*.

1.2 SUMMARY

INTRODUCTION

Aortic valve replacement is the most frequently performed cardiac surgical procedure in Spain. Currently, the most common cause of this valvular heart disease is degenerative aortic stenosis.

The only approved medical treatment to stop the progression of aortic stenosis, improve symptoms and prolong life expectancy is aortic valve replacement with a prosthesis. There are two types of prostheses, biological and mechanical, each one with different indications for implantation. Due to an increase in the elderly population over of 65 years, the use of bioprosthesis is becoming more common in order to reduce the hemorrhagic and thrombotic risk associated with the use of mechanical prosthesis.

Nowadays, there are few adequate comparisons in the scientific literature among the different biological prosthesis comercialized.

HYPOTHESIS

The hemodynamic behavior of *Carpentier Perimount Magna EaseTM*, *Crown PRTTM* and *TrifectaTM* aortic bioprosthesis differ and this could suppose an unequal risk of clinical events.

OBJECTIVES

Compare the hemodynamic behavior quantified by echocardiogram in vivo after one year of implantation of three biological aortic prostheses (*Carpentier Perimount Magna EaseTM*, *CrownPRTTM* and *TrifectaTM*).

MATERIAL AND METHODS

The sample for this estudy comes frome the “BEST-VALVE” clinical trial, which is phase IV in a clinical trial of randomized intervention with observer-blind analysis with three products already commercialized and approved for the indication of the study with CE mark, making a random assignment of the type of biological aortic prosthesis that will be implanted in 154 patients undergone to an aortic valve replacement at San Carlos Clinical Hospital.

RESULTS

A total of 154 patients were included. The *Carpentier Perimount Magna EaseTM* prosthesis was implanted in 48 patients (31.2%), the *Crown PRTTM* prosthesis was implanted in 51 patients (32.1%) and the *TrifectaTM* was implanted in 55 patients (35.7%).

In the echocardiogram performed 12 months after the surgery, stadistically significant differences were observed between the median of the mean and the peak aortic gradients of the different groups. In the subgroup analysis, the median of the mean and peak aortic gradient was higher for the group of patients who

had a *Crown PRT™* prosthesis implanted compared to the patients with a *Trifecta™* prosthesis.

Statistically significant differences were found between the different prostheses under study in patients who received a small prosthesis with a size less than or equal to 21mm and in patients with an aortic annulus measured with an universal meter less than or equal to 22mm.

Survival at one month, 6 months and 12 months was 98.7%, 94.8% and 92.8% and event-free survival at one month, 6 months and 12 months was 94.1%, 88.2% and 85.5%.

CONCLUSIONS

- The hemodynamic behavior of *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Crown PRT™* and *Trifecta™* aortic bioprostheses differ.
- The mean and peak aortic gradient one year after the intervention differs between the three groups and they were lower for the *Trifecta™* prosthesis than for the *Crown PRT™* prosthesis.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA

La sustitución valvular aórtica es el procedimiento quirúrgico cardiaco más frecuentemente realizado en Europa y Norte América¹. En nuestro país es la cirugía cardiaca mayor más frecuente, observándose en la última década un ligero aumento del número de cirugías valvulares aórticas aisladas¹⁻³.

En Europa la valvulopatía aórtica supone más del 50% del total de enfermedades valvulares, de manera que la estenosis aórtica constituye el 43% del total de valvulopatías y la insuficiencia aórtica el 13%^{4,5}.

A nivel mundial se realizan unas 280.000 sustituciones valvulares aórticas al año^{6,7}. Solo en Estados Unidos la valvulopatía aórtica afecta a más de 5.2 millones de personas, principalmente mayores de 65 años, y se llevan a cabo más de 67.500 sustituciones valvulares aórticas al año⁸⁻¹⁰. En España desde el 2003 al 2011 se llevaron a cabo 8804 sustituciones valvulares aórticas según el Primer Informe del Registro Español de Cirugía Cardiovascular del Adulto del 2013¹¹. En España en 2018 se realizaron un total de 34318 procedimientos de cirugía cardiovascular en España, de los cuales, 4962 se trataban de sustituciones valvulares aórticas aisladas y 1513 cirugías de sustitución valvular aórtica combinada con cirugía coronaria¹².

La mortalidad observada tras la sustitución valvular aórtica en 2017 en España fue del 3.05%, con una tendencia a disminuir en los últimos 10 años².

La población española está envejeciendo, de manera que se prevé en los próximos años que más del 30% de la población será mayor de 65 años. Como resultado, el número de pacientes con lesión valvular aórtica se incrementará en las próximas décadas, de manera que en Europa y Estados Unidos el número de pacientes mayor de 75 años con indicación de tratamiento quirúrgico por estenosis aórtica se duplicará para el año 2050¹³⁻¹⁵.

2.2 ETIOLOGÍA

La sustitución valvular aórtica está indicada en el tratamiento de la estenosis y de la insuficiencia aórtica severa. Debido a que la patología valvular aórtica más frecuente es la estenosis aórtica es ésta por tanto la indicación principal de sustitución valvular aórtica en aproximadamente el 76-85% de los pacientes^{16,17}.

2.2.1 ESTENOSIS AÓRTICA

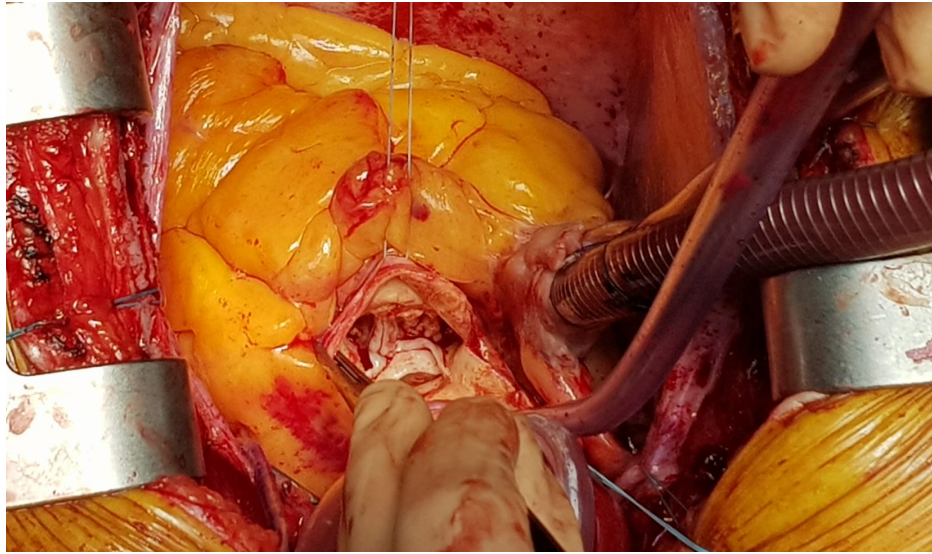
La estenosis valvular aórtica fue descrita en 1663 por primera vez por Lazare Riviere. En 1900 Monckeberg describió la calcificación valvular aórtica como un proceso degenerativo pasivo asociado a la fiebre reumática o al proceso de envejecimiento, durante el cual el calcio se adhiere a la superficie valvular para formar nódulos de calcio^{18,19}.

Dentro de las diferentes causas de estenosis aórtica encontramos la estenosis aórtica congénita, la enfermedad reumática o la enfermedad degenerativa. En las últimas décadas se han producido cambios en relación a la

etiología de las valvulopatías de manera que en la actualidad la enfermedad degenerativa es la más frecuente en adultos, sobre todo en mayores de 65 años¹⁷. La prevalencia de estenosis aórtica se incrementa con la edad. La prevalencia en la población entre 50-60 años es del 0.2%, mientras que la población mayor de 80 años presenta una prevalencia de estenosis aórtica cercana al 10%²⁰.

La estenosis aórtica degenerativa sobre una válvula tricúspide (*Figura 1*), antes considerada consecuencia del proceso normal de envejecimiento, es un proceso biológico celular activo¹⁹. El proceso de degeneración de la válvula aórtica tricúspide ocurre generalmente entre la séptima y octava década de la vida, y se trata de una enfermedad crónica y progresiva con un largo periodo de latencia²¹. La estenosis aórtica ocurre como el resultado de un proceso inflamatorio provocado por el daño endotelial debido al aumento del estrés mecánico que conlleva a la penetración de lípidos, fibrosis, calcificación y engrosamiento de los velos²⁰⁻²². Tras el daño endotelial por el estrés mecánico en los velos, los mismos lípidos implicados en el proceso de aterosclerosis, en particular la lipoproteína A y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), comienzan a infiltrar la válvula^{8,22}. La inflamación conduce a la infiltración de células inmunitarias como los linfocitos T y los macrófagos, que podrían ser resultado de la disfunción endotelial.

Figura 1: Válvula aórtica tricúspide degenerativa

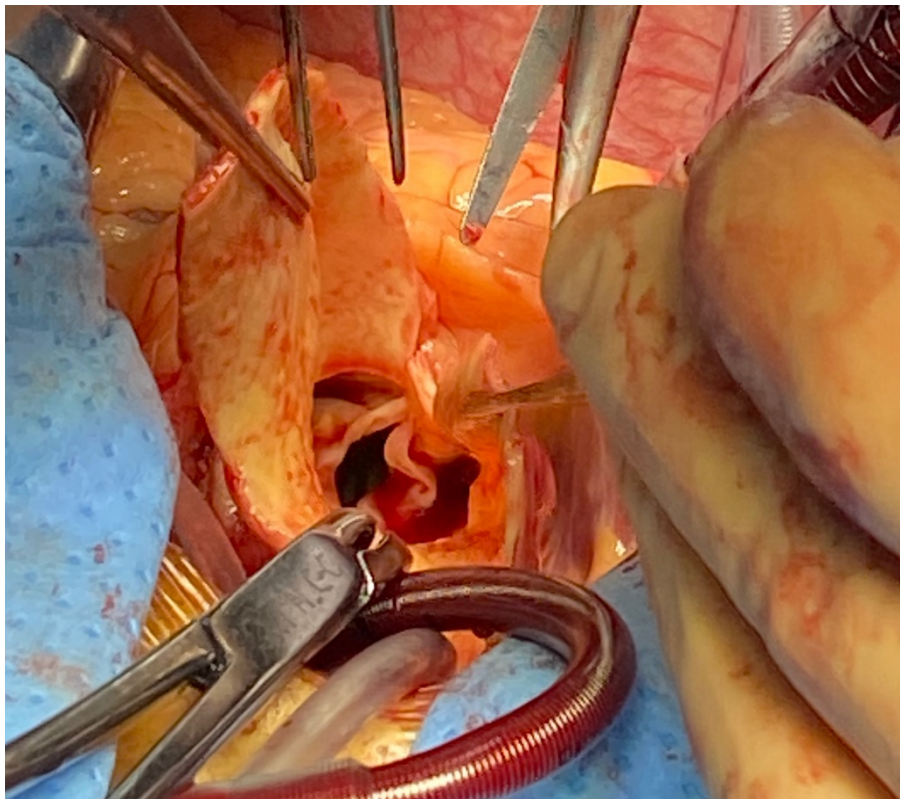


Fuente: producción propia.

Entre los factores de riesgo asociados con una mayor incidencia de estenosis aórtica encontramos el sexo masculino, el tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, y las cifras elevadas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad^{22,23}.

La calcificación valvular se puede desarrollar sobre una válvula aórtica tricúspide estructuralmente normal o sobre una válvula aórtica bicúspide (*Figura 2*). El 1-2% de la población nace con una válvula aórtica bicúspide, de manera que es la etiología más frecuente en pacientes menores de 65 años. Además, se considera la patología congénita más frecuente y predomina en el sexo masculino en una proporción 3:1²⁴⁻²⁸.

Figura 2: Válvula aórtica bicúspide

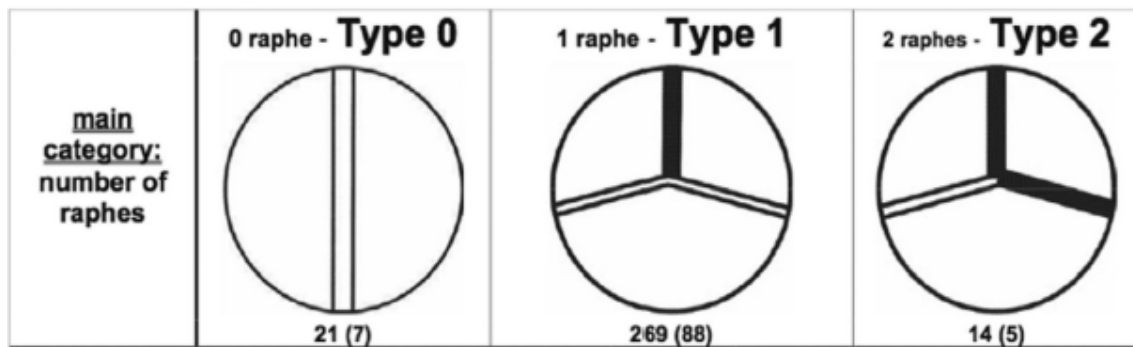


Fuente: producción propia.

Existe una gran heterogeneidad en la morfología de la válvula aórtica bicúspide. Coexisten varios sistemas de clasificación de los diferentes tipos de válvulas aórticas bicúspides en función de la orientación de los velos, la posición de las comisuras o la presencia o ausencia de rafe. La clasificación más utilizada es la clasificación de Sievers (*Figura 3*), la cual clasifica la válvula aórtica bicúspide en tres grupos en función del número de rafes, la posición de las cúspides y el estado funcional de la válvula. El Tipo 0 se trata de una válvula aórtica bicúspide pura que no presenta rafe (7%), el tipo 1 presenta un rafe (88%) y el tipo 2 presenta dos rafes (5%). La clasificación de Sabet et al. define tres fenotipos de válvula aórtica bicúspide: la válvula aórtica bicúspide más frecuente

que se caracteriza por la fusión del seno coronario izquierdo y el derecho (71%), seguido de la fusión del seno no coronario con el coronario derecho (15%) y más raramente de la fusión del seno coronario izquierdo y el no coronario (3%)²⁹.

Figura 3: Clasificación Sievers tipos de válvulas aórticas bicúspides



Nota. Recuperado de “Bicuspid Aortic Valve Associated Aortopathy: A Primer for Cardiac Anesthesiologist”. Lenihan M, J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(2):325-334.

A lo largo del ciclo cardiaco, las estructuras que componen las válvulas cardiacas son expuestas a cambios constantes en la fuerza hemodinámica como resultado de la diferencia de presión entre la sístole y la diástole⁸. En el caso de válvulas aórticas bicúspides, el riesgo de calcificación y de aneurismas aórticos es mayor debido al estrés hemodinámico anormal en la pared aórtica producido por un flujo turbulento excéntrico a través de los velos²⁹. Se ha demostrado que los pacientes con válvulas aórticas bicúspides desarrollan estenosis aórtica severa dos décadas antes que el resto de la población: quinta o sexta década frente a la séptima u octava década en pacientes con válvulas aórtica tricúspides³⁰. Los procesos que conducen a una estenosis de la válvula aórtica bicúspide son similares a los señalados en las válvulas aórticas tricúspides²¹.

Los cambios histopatológicos observados en las válvulas aórticas bicúspides derivados en una necrosis quística de la media se producen por un procesamiento anormal de la proteína de la matriz extracelular fibrilina 1, un aumento de las metaloproteinasas de la matriz y una mayor represión de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas, que conllevan a un aumento de la apoptosis de las células vasculares del músculo liso afectando negativamente a la integridad estructural y flexibilidad de la aorta^{25-28,31}.

Las válvulas aórticas bicúspides presentan en un 75% estenosis y en un 15% insuficiencia valvular²⁷. Se asocian más frecuentemente que el resto de la población a la dilatación de la aorta ascendente que puede ocurrir en el 20-30% de los pacientes y al desarrollo de disecciones aórticas^{31,32}. Además, las válvulas aórticas bicúspides se asocian con otros defectos congénitos como son la coartación de aorta, síndrome de Shone, síndrome de Williams, síndrome de Turner, síndrome de Loays-Dietz y corazón izquierdo hipoplásico entre otros^{25,26,28}. Las mutaciones más frecuentemente relacionadas con la válvula aórtica bicúspide se localizan en el regulador transcripcional NOTCH1 y en el gen ACTA2^{28,29}.

Las válvulas aórticas unicúspides, son malformaciones congénitas que producen generalmente síntomas graves desde la infancia^{21,33}.

La valvulopatía reumática con afectación aórtica es poco frecuente en países desarrollados debido al tratamiento agresivo de las infecciones

estreptocócicas en los últimos años^{20,34}. Sin embargo, sigue siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo, donde afecta predominantemente a adultos jóvenes, y que sigue estando presente debido a las secuelas de la fiebre reumática. Suele acompañarse de valvulopatía mitral, y macroscópicamente se observa principalmente fusión comisural, engrosamiento y retracción de los velos valvulares³⁴.

La estenosis aórtica presenta un periodo subclínico prolongado definido como esclerosis aórtica en la cual el grado de calcificación es insignificante¹⁷⁻²⁰. Con respecto a la fisiopatología de la progresión de la esclerosis aórtica, en pacientes asintomáticos es un proceso variable e impredecible, aunque generalmente es un progreso lento^{35,36}. La tasa de progresión de la obstrucción del flujo de leve a severo puede variar desde varios años a más de una década³³. El aumento medio de la velocidad aórtica se estima de 0.3 m/s anualmente y la disminución del área valvular de 0.1cm al año^{2,36}. Se han determinado varios factores relacionados con la progresión de la estenosis aórtica, como son el sexo masculino, el tabaco, la dislipemia, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la enfermedad arterial coronaria³⁶. El deterioro progresivo de la válvula aórtica desde una fase temprana de esclerosis aórtica similar al proceso de aterosclerosis hasta la estenosis aórtica severa con aumento de gradientes conlleva un proceso de sobrecarga ventricular izquierda y consecuentemente hipertrofia ventricular izquierda. Aunque el 50% de los pacientes con estenosis aórtica severa no presentan síntomas en el momento del diagnóstico, la clásica triada de la estenosis aórtica que consiste en el desarrollo de insuficiencia

cardíaca, síncope y angina, está asociada a un peor pronóstico con una peor supervivencia^{36,37}.

La severidad de la estenosis aórtica, el grado de calcificación, resultados positivos en la prueba de esfuerzo y la hipertrofia del ventrículo izquierdo se han relacionado con una mayor velocidad de desarrollo de síntomas³⁶.

El empeoramiento progresivo de la obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo conduce a una hipertrofia compensatoria del ventrículo izquierdo. El aumento de la función sistólica del ventrículo izquierdo ayuda a mantener presiones sistémicas adecuadas. Sin embargo, la hipertrofia ventricular puede conducir a una disfunción diastólica y a una mayor resistencia al llenado del ventrículo izquierdo. A medida que avanza la valvulopatía, los mecanismos compensatorios pueden volverse insuficientes para mantener una buena función sistólica de manera que el deterioro de la función sistólica junto con la aparición de disfunción diastólica, conducen a la clínica de insuficiencia cardíaca^{20,21}.

El 35% de los pacientes con estenosis aórtica presentan angina como síntoma inicial³⁸. La angina se produce cuando la demanda de oxígeno del miocardio excede al suministro de oxígeno en situaciones de estrés y al mismo tiempo la hipertrofia miocárdica conlleva a un aumento de la presión sistólica, de la presión telediastólica y del tiempo de eyección cardíaco que explicaría el

aumento del consumo de oxígeno y por tanto la aparición de angina incluso en ausencia de enfermedad arterial coronaria^{20,24}.

El síncope se produce por un episodio de hipotensión arterial por una disminución del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares periféricas. En los pacientes con estenosis aórtica severa no se produce un aumento del gasto cardiaco tras el ejercicio debido a la obstrucción del flujo, de manera que se produce una hipoperfusión periférica, cardiaca y cerebral causante del síncope^{20,24}.

La supervivencia media tras el desarrollo de síntomas sin intervención quirúrgica es de 2 a 3 años³⁰. Los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa presentan un mejor pronóstico, con un riesgo de muerte súbita menor al 1% al año³⁶. Sin embargo, a los 5 años tras el diagnóstico de estenosis aórtica severa en pacientes asintomáticos, dos tercios de los pacientes habrán desarrollado síntomas y un 75% habrán sido sometidos a una cirugía de sustitución valvular o habrán fallecido³⁶. En pacientes asintomáticos el factor predictivo de mortalidad y de necesidad de sustitución valvular aórtica más importante identificado es la velocidad máxima del chorro aórtico³⁹.

2.2.2 INSUFICIENCIA AÓRTICA

La prevalencia en Estados Unidos de insuficiencia aórtica es del 0.5% y aumenta con la edad¹⁴.

Las etiologías principales de insuficiencia aórtica crónica en Europa abarcan la enfermedad primaria de las estructuras valvulares o subvalvulares, así como las anomalías de la raíz aórtica y aorta ascendente. La válvula aórtica bicúspide y la enfermedad degenerativa, incluyendo la ectasia del anillo aórtico, son las causas más comunes en países desarrollados. Otras causas menos frecuentes incluyen la enfermedad reumática, la enfermedad mixomatosa y algunas vasculitis. Las causas de insuficiencia aórtica aguda incluyen la endocarditis infecciosa, la disección aórtica y la rotura traumática⁴⁰.

La válvula aórtica bicúspide, se asocia más con estenosis aórtica que con insuficiencia aórtica en el adulto, y se asocia a una progresión más rápida de la enfermedad⁵.

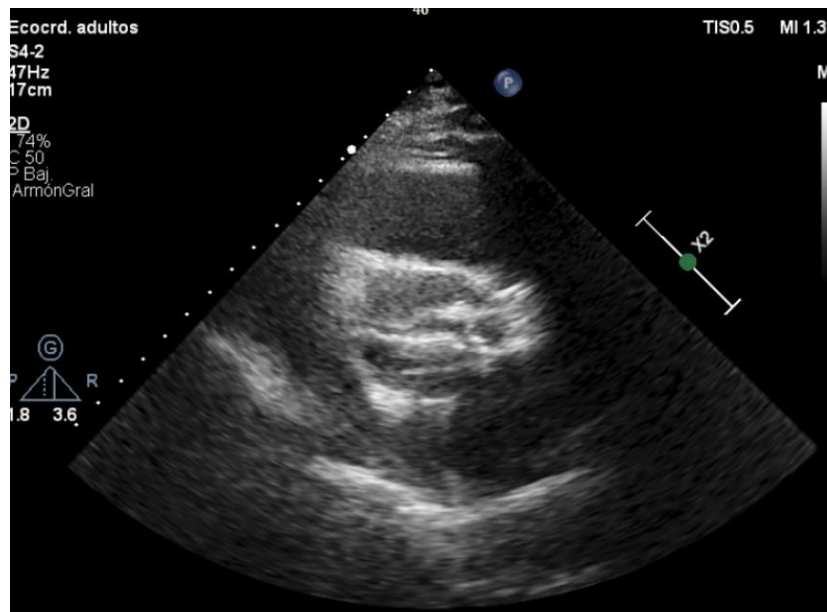
La regurgitación de la válvula aórtica produce una sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y un aumento de la presión sistólica que contribuyen al desarrollo de hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo³³.

El manejo conservador de la insuficiencia aórtica moderada-severa presenta una tasa de supervivencia a los 5 y 10 años del 75% y 50% respectivamente. Una vez aparecen los síntomas, hay un rápido detrimento del estado funcional, con una supervivencia media de 4 años tras el inicio de angina y de 2 años tras los primeros episodios de insuficiencia cardíaca, si no se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico adecuado⁴⁰.

2.3 DIAGNÓSTICO

La ecocardiografía es la técnica diagnóstica más utilizada para valorar la valvulopatía aórtica (*Figura 2*), permitiendo confirmar la presencia de esta patología, además de evaluar la severidad de la misma, el mecanismo y su etiología. Además, permite valorar la presencia de otras patologías concomitantes, visualizar la raíz aórtica y aorta ascendente y valorar la función del ventrículo izquierdo y el grosor de la pared ventricular¹.

Figura 4: Ecocardiograma transtorácico plano paraesternal eje corto donde se visualiza una válvula aórtica bicúspide calcificada



Fuente: Producción propia.

La gravedad de la estenosis aórtica puede clasificarse en 4 categorías^{1,41}:

- Estenosis aórtica de alto gradiente: caracterizada por un área valvular $< 1\text{cm}^2$ y un gradiente medio $> 40\text{mmHg}$.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardíacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

- Estenosis aórtica con bajo flujo y bajo gradiente con FEVI deprimida: caracterizada por un área valvular $< 1\text{cm}^2$, un gradiente medio $< 40\text{mmHg}$, FEVI $< 50\%$ y un índice volumen-latido $\leq 35\text{ ml/m}^2$.
- Estenosis aórtica con bajo flujo y gradiente y FEVI conservada: caracterizada por un área valvular $< 1\text{cm}^2$ y un gradiente medio $< 40\text{mmHg}$, FEVI $\geq 50\%$ y un índice volumen- latido $\leq 35\text{ ml/m}^2$.
- Estenosis aórtica con flujo normal, gradiente bajo y FEVI conservada: caracterizada por un área valvular $< 1\text{cm}^2$, gradiente medio $< 40\text{mmHg}$, FEVI $< 50\%$ y un índice volumen-latido $> 35\text{ ml/m}^2$.

En pacientes con estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente, se recomienda realizar un ecocardiograma de estrés con dosis bajas de dobutamina para descartar una estenosis aórtica pseudosevera y determinar la reserva de flujo contráctil para evaluar la gravedad y riesgo preoperatorio^{1,42}. Con la dobutamina aumenta la reserva de flujo contráctil y el volumen de eyección del ventrículo izquierdo y en presencia de una estenosis aórtica severa, este aumento del flujo se asocia a un incremento de los gradientes valvulares manteniéndose un área valvular menor de 1cm^2 . En pacientes con estenosis aórtica pseudosevera, el aumento de la contractilidad y del flujo genera un aumento del área valvular por encima de 1cm^2 y los gradientes valvulares se mantienen bajos⁴².

En pacientes asintomáticos se recomienda realizar una prueba de esfuerzo y/o ecocardiograma de estrés, sin embargo, en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática debe evitarse la prueba de esfuerzo¹.

La resonancia magnética y el TC son técnicas de imagen no invasivas que nos pueden ayudar a la evaluación de la gravedad así como a la planificación quirúrgica^{1,33}.

Los métodos diagnósticos invasivos como el cateterismo cardiaco pueden ser necesarios en pacientes con evaluaciones ecocardiográficas no concluyentes para obtener la confirmación diagnóstica con datos basados en los gradientes valvulares, gasto cardiaco y área valvular⁴³. También está indicado la realización de coronariografía para descartar enfermedad coronaria en pacientes con angina, evidencia de isquemia, varones mayores de 40 años y mujeres postmenopáusicas^{1,35}.

2.4 CRITERIOS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

La estenosis aórtica severa sintomática, asintomática con disfunción ventricular o con síntomas durante la prueba de esfuerzo tiene una indicación clase I de cirugía de sustitución valvular aórtica según las últimas guías europeas (*Tabla 1*)^{1,20}.

Tabla 1:Indicaciones quirúrgicas de la estenosis aórtica

Indicaciones de cirugía	Clase	Nivel
ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA SINTOMÁTICA		
Pacientes sintomáticos con alto gradiente (gradiente medio $\geq 40\text{mmHg}$ ó velocidad pico $\geq 4\text{m/s}$).	I	B
Pacientes sintomáticos con estenosis aórtica severa de bajo flujo y gradiente ($< 40\text{mmHg}$) con FEVI reducida y evidencia de reserva de flujo que excluye la estenosis aórtica severa pseudograve.	I	C
Considerar cirugía en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica severa de bajo flujo y gradiente ($< 40\text{mmHg}$) con FEVI normal.	Ila	C
Considerar la cirugía en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica de bajo flujo y gradiente con FEVI reducida sin reserva de flujo, particularmente si se confirma su gravedad mediante la determinación de calcio por TC.	Ila	C
No realizar la intervención en pacientes con comorbilidades graves cuando no sea posible que la intervención mejore la calidad de vida o la supervivencia.	III	C

Indicaciones de cirugía	Clase	Nivel
PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA		
La sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y FEVI < 50% que no se debe a otra causa.	I	C
La sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y resultados anormales en la prueba de esfuerzo que muestran síntomas.	I	C
Debe considerarse la sustitución en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y resultados anormales en la prueba de esfuerzo con disminución de la presión arterial por debajo de los valores basales.	IIa	C
<p>Debe considerarse la sustitución valvular aórtica en pacientes asintomáticos con FEVI normal, si alteraciones en la prueba de esfuerzo siempre que tenga bajo riesgo quirúrgico y tenga presente algunos de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenosis aórtica grave definida por una velocidad máxima > 5.5m. - Calcificación valvular grave y tasa de progresión de velocidad máxima ≥ 0.3m/s/año. - Cifras de BNP significativamente elevadas (más de 2 veces el valor normal corregido por edad y sexo), 	IIa	C

Indicaciones de cirugía	Clase	Nivel
confirmadas por mediciones repetidas y que no se explican por ninguna otra causa. - Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar sistólica en reposo > 60mmHg confirmada de manera invasiva) que no se explica por otra causa.		
CIRUGÍA CONCOMITANTE VÁLVULAR AÓRTICA DURANTE OTRO PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO CARDIACO O DE LA AORTA ASCENDENTE		
La sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a revascularización coronaria o cirugía de aorta ascendente o de otra válvula.	I	C
Debe considerarse la sustitución valvular aórtica en pacientes con estenosis aórtica moderada sometidos a cirugía de revascularización coronaria o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula tras la valoración por el equipo de cardiología.	Ila	C

Nota. Adaptado de "ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease", Falk V, Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52(4):616-664.

La presencia de insuficiencia aórtica severa sintomática y la presencia de disfunción ventricular en pacientes asintomáticos son indicaciones de clase I de cirugía en el caso de pacientes con insuficiencia aórtica (*Tabla 2*)¹.

Tabla 2: Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia aórtica

Indicaciones de cirugía	Clase	Nivel
Pacientes sintomáticos.	I	B
Pacientes asintomáticos con FEVI ≤ 50%.	I	B
Pacientes que van a ser sometidos a cirugía coronaria, de aorta ascendente u otra valvulopatía.	I	C
Discusión Heart Team de pacientes seleccionados en los que la reparación valvular sea factible.	I	C
Debe considerarse la cirugía en pacientes asintomáticos con FEVI >50% con dilatación severa ventrículo izquierdo: DTDVI >70mm ó DTSVI >50mm.	Ila	B

Nota. Adaptado de “ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease”, Falk V, Eur J Cardiothirac Surg. 2017;52(4):616-664.

En el caso de pacientes con Síndrome de Marfan y aneurisma de aorta ascendente > 50mm está indicada la cirugía con una recomendación clase I nivel C.

La AHA (American Heart Association) en su guía de manejo de las valvulopatías describe 4 estadios para los pacientes con estenosis aórtica. El estadio A se trata de pacientes en riesgo de estenosis aórtica, en la cual se identifican pacientes con una válvula aórtica bicúspide con esclerosis valvular. Se clasifican en el estadio B aquellos pacientes con estenosis aórtica progresiva, es decir, con evidencia ecocardiográfica de estenosis aórtica leve o moderada.

El estadio C hace referencia a pacientes con estenosis aórtica severa hemodinámicamente significativa y el estadio D a pacientes sintomáticos⁴⁴.

La mortalidad y las complicaciones postoperatorias tras la intervención son muy variables y relacionadas con diferentes factores, por lo que en la evaluación preoperatoria de los pacientes es importante definir el riesgo quirúrgico asociado. Para predecir la mortalidad y morbilidad tras los procedimientos quirúrgicos cardiacos se han desarrollado diferentes escalas de riesgos multivariantes basados en la historia clínica de cada paciente y el estado funcional.

El EuroSCORE I (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) utilizado desde 1999, fue una escala diseñada específicamente para predecir el riesgo quirúrgico de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca coronaria, y posteriormente se fue ampliando a otras intervenciones cardiacas. Deriva de una base de datos europea de 20.000 pacientes sometidos a cirugía cardiaca a finales de 1995 en 128 hospitales diferentes en la que se analizaron 97 factores de riesgo⁴⁵⁻⁴⁷. Ha sido ampliamente utilizada a nivel mundial durante años, sin embargo, en la última década el EuroSCORE I ha perdido su capacidad de calibración debido a una tendencia a sobreestimar la mortalidad sobre todo en pacientes de bajo riesgo e infraestimar la mortalidad de pacientes de alto riesgo⁴⁵⁻⁴⁸. La mayoría de los pacientes incluidos en el modelo utilizado en el EuroSCORE I se trataban de pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica y sólo el 10% eran mayores de 75 años. Debido a

esto, el modelo del EuroSCORE I es más preciso para pacientes jóvenes sometidos a cirugía coronaria y muestra una peor precisión en pacientes octogenarios sometidos a sustitución valvular aórtica⁴⁹.

En la actualidad, la estratificación del riesgo quirúrgico en pacientes con valvulopatía aórtica se realiza principalmente mediante el EuroSCORE II y el STS score (Escala de la Society of Thoracic Surgeons) que permiten una mejor discriminación del riesgo quirúrgico y predicción del resultado postoperatorio⁵⁰⁻⁵¹. El EuroSCORE II se publicó en 2012 con el fin de superar las limitaciones del EuroSCORE I⁴⁵⁻⁴⁷. Se ha demostrado que en pacientes que van a ser sometidos a una cirugía de sustitución valvular aórtica el STS score es el que mejor predice el riesgo de mortalidad debido a que permite obtener una estimación directa de la mortalidad por un sistema multivariable de regresión logística⁵⁰.

A pesar de ser escalas de riesgo ampliamente validadas, poseen algunas limitaciones debido a que fueron realizadas en poblaciones específicas y no discriminan el tipo de abordaje quirúrgico⁵⁰⁻⁵¹.

2.5 TIPOS DE PRÓTESIS

No existe tratamiento médico aprobado para parar la progresión de la valvulopatía aórtica, sin embargo, la sustitución de la válvula enferma por una prótesis es capaz de mejorar los síntomas y prolongar la esperanza de vida de los pacientes⁵².

Para ello, se puede realizar una sustitución valvular quirúrgica por una prótesis o se puede implantar una prótesis por vía transcatéter.

Las indicaciones de implante de TAVI han ido cambiando a lo largo de los últimos años. En las guías europeas de manejo de las valvulopatías publicadas en 2012 se indicaba el implante de válvulas aórticas transcatéter en pacientes con elevado riesgo quirúrgico, con elevada comorbilidad o EuroSCORE II >20%⁵³⁻⁵⁴. En 2016, se publicó el ensayo clínico aleatorizado PARTNER 2, realizado sobre 2032 pacientes, que demostraba que los pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo quirúrgico intermedio a los que se les implantaba una válvula aórtica transcatéter expandible con balón presentaban una tasa de supervivencia a los 24 meses no inferior a los pacientes sometidos a una cirugía de sustitución valvular aórtica con una tasa similar de accidente cerebrovascular⁵⁵.

Dicho artículo resultó en la publicación de unas nuevas guías europeas de manejo de las valvulopatías en 2017 en las cuales se indicaba con una clase de recomendación I y nivel de evidencia B considerar el implante de una TAVI en pacientes de riesgo intermedio con un EuroSCORE II > a 4% o con otros factores de riesgo asociados¹.

A lo largo de estos últimos años se han ido realizando diferentes ensayos clínicos comparando los resultados del implante de TAVI frente a la cirugía convencional. Es a principios del 2019 cuando se publicó el estudio PARTNER

3, realizado sobre 1000 pacientes aleatorizados, en el que se comparaba la tasa de mortalidad, accidente cerebrovascular y reingreso en pacientes con estenosis aórtica severa de bajo riesgo quirúrgico sometidos a cirugía valvular o implante de TAVI expandible con balón⁵⁶. Es entonces cuando se produjo un cambio con respecto a la indicación de TAVI frente a la cirugía convencional debido a las conclusiones extraídas de dicho ensayo en el cual se observó una tasa de mortalidad, de accidente cerebrovascular y de rehospitalización al año significativamente menor para el grupo de pacientes al que se les implantó una TAVI⁵⁶.

Además, Pompa et al. en 2019 publicaron los resultados del ensayo clínico EVOLUT en el cual se evaluó la no inferioridad de la TAVI autoexpandible comparado con la sustitución valvular aórtica convencional en pacientes con estenosis aórtica severa de bajo riesgo quirúrgico con respecto al riesgo de muerte y accidente cerebrovascular discapacitante a los 24 meses⁵⁷.

Es en el mismo año cuando se publicaron los resultados a 5 años del ensayo clínico NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention) que comparó los resultados de pacientes de bajo riesgo quirúrgico a los que se les implantó una TAVI autoexpandible frente a aquellos sometidos a cirugía convencional y en el cual no se obtuvieron diferencias con respecto a la mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio. El grupo TAVI presentó mayor incidencia de leak paravalvular e implante de marcapasos definitivo⁵⁸.

Recientemente dos metaanálisis han sido publicados basados en ensayos clínicos aleatorizados de pacientes sometidos a TAVI frente a sustitución valvular aórtica. En uno de ellos basado en 7 ensayos clínicos aleatorizados se evidenció que la TAVI presentaba una mortalidad por todas las causas a los 30 días y al año menor que la sustitución valvular aórtica⁵⁹. El otro metaanálisis obtuvo un riesgo de muerte cardiovascular al año significativamente menor para el grupo TAVI en comparación con la sustitución valvular aórtica (RR=0.56; IC 95%: 0.33 - 0.95; p=0.03). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos para la mortalidad al año por todas las causas (RR=0.67; IC 95%: 0.42 - 1.07; p=0.10)⁶⁰. No se observaron diferencias con respecto a la tasa de accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio, pero la TAVI se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia aórtica e implante de marcapasos permanente como ya se había comprobado anteriormente⁶⁰.

A principios del 2020 se publicaron los resultados a 5 años del ensayo clínico PARTNER 2, en el cual no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia de muerte por cualquier causa y accidente cerebrovascular entre el grupo TAVI frente a cirugía convencional en pacientes con riesgo intermedio. Sin embargo, el grupo TAVI presentó más incidencia de leak paravalvular leve, moderado y severo, más incidencia de rehospitalización y de reintervención sobre la válvula aórtica⁶¹⁻⁶².

Debido a los resultados obtenidos en estos ensayos, se ha producido un cambio con respecto a la indicación de TAVI en pacientes con bajo riesgo. De

manera que actualmente en EEUU y Alemania el implante de TAVI supera a la sustitución valvular aórtica convencional en número de procedimientos⁶³. Sin embargo, hay que tener en cuenta que de acuerdo con las guías de manejo de las valvulopatías la opción de tratamiento debe basarse en una evaluación individual de la técnica quirúrgica idónea y se deben sopesar los riesgos y beneficios para cada modalidad terapéutica^{1,63}.

La valvuloplastia con balón en pacientes con estenosis aórtica severa puede considerarse como tratamiento puente a la cirugía o al implante de una TAVI en pacientes inestables, como técnica paliativa para reducir los síntomas en pacientes de alto riesgo o durante el proceso diagnóstico^{1,20}.

Es en 1952 cuando se llevó a cabo la primera sustitución valvular aórtica por una prótesis y desde entonces el procedimiento quirúrgico, así como el diseño de las prótesis, han ido mejorando significativamente a lo largo del tiempo^{64,65}.

Con respecto a los tipos de prótesis valvulares cardiacas encontramos las prótesis mecánicas y biológicas.

2.5.1 PRÓTESIS MECÁNICAS

Desde la primera prótesis mecánica de bola enjaulada desarrollada por Hufnagel en 1952 (*Figura 5-1*) e implantada en la aorta torácica descendente en un paciente con enfermedad de la válvula aórtica se han ido introduciendo

diferentes tipos de prótesis monodisco y bidisco metálicas hasta llegar a las prótesis utilizadas en la actualidad⁶⁴⁻⁶⁷.

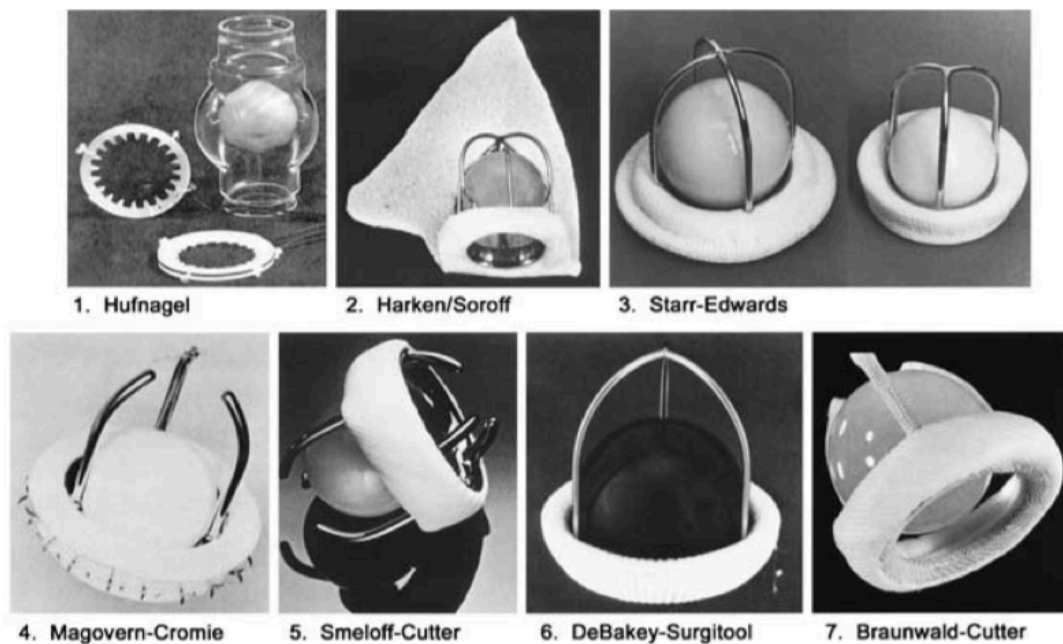
Se han implantado mas de 200 prótesis de bola enjaulada en pacientes con insuficiencia aórtica severa, reportándose alguna de ellas una duración de hasta 30 años tras el implante⁶⁶. Posteriormente en 1960 el Dr. Harken (*Figura 5-2*) desarrolló una nueva prótesis de bola enjaulada de posición anular, pero esta vez estaba constituida por una doble jaula de acero inoxidable para evitar que la bola pudiera impactar en la pared de la aorta torácica de los pacientes⁶⁴⁻⁶⁷.

En ese mismo año M. Lowell Edwards, ingeniero de profesión, fabricó una prótesis formada por una jaula de metacrilato con una bola de silicona. A finales de ese mismo año, la jaula fue remplazada por una de metal de estelite que es una aleación de cobalto y cromo que aumentaba la resistencia⁶⁴⁻⁶⁷. Desde 1961 hasta 1980 estas prótesis *Starr-Edwards* (*Figura 5-3*) han ido evolucionando y modificando la extensión del teflón anular, la distancia entre la jaula y la bola, y el material que recubría la jaula^{32,66}. Las prótesis de bola mitral *Starr-Edwards* han evolucionado de manera similar a las aórticas^{32,66}.

En 1960, el Dr. George Magovern (*Figura 5-4*) desarrolló un tipo de prótesis aórtica de bola que incorporaba un método de fijación sin suturas que permitía una mayor rapidez de implante^{64,66}.

La prótesis de bola de *Smeloff-Cutter* (Figura 5-5) fabricada en 1964 estaba formada por un doble juego de jaulas que permitía a la bola de silicona descansar en la base durante el cierre de la prótesis^{32, 64,66}.

Figura 5: Prótesis mecánicas de bola enjaulada



Nota. Recuperado de “Mechanical heart valves: 50 Years of evolution”, Vicent L, Ann Thorac Surg. 2003;76:S2230-9.

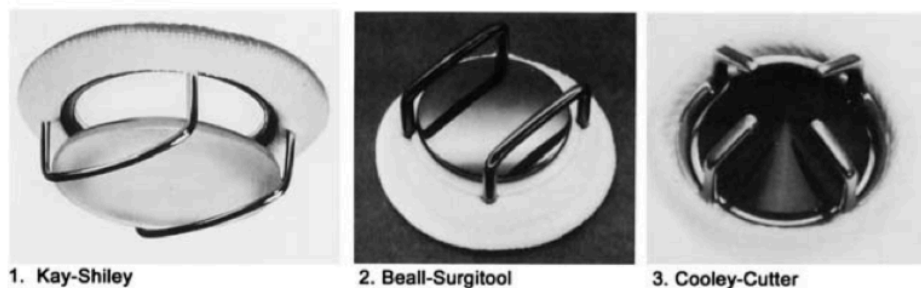
Posteriormente en 1967 se presentó la prótesis de bola *DeBakey-Surgitool* (Figura 5-6), que en 1969 fue remplazada por una prótesis con una bola formada por carbón pilarítico^{64,66}. Tras el implante de prótesis de bola enjaulada las complicaciones tromboembólicas eran frecuentes, por lo que para reducir estas complicaciones se desarrollaron prótesis de bola enjaulada cubiertas de tela. En 1968 el Dr. Braunwald (Figura 5-7) trabajó en una prótesis de bola enjaulada recubierta de tela de Polipropileno cuyos resultados iniciales

fueron muy buenos. Posteriormente se presentaron casos de desgaste de la bola de silicona y formación de trombos en la prótesis por lo que fue retirada en 1979^{32, 64,66}.

Es a finales de la década de 1960 cuando se introdujeron las prótesis de disco no basculantes. *Kay-Shiley* (Figura 6-1) es la primera prótesis mitral de disco sin inclinación fabricada a partir de 1965^{32,64,66}.

En 1967, se presentó la prótesis de disco de teflón de *Beall-Surgitool* (Figura 6-2) que fue sustituida por un disco pilarítico en 1971. En ese mismo año apareció también la prótesis de disco bicónico de *Cooley-Cutter* (Figura 6-3)^{64,66}.

Figura 6: Prótesis mecánicas de disco no basculante



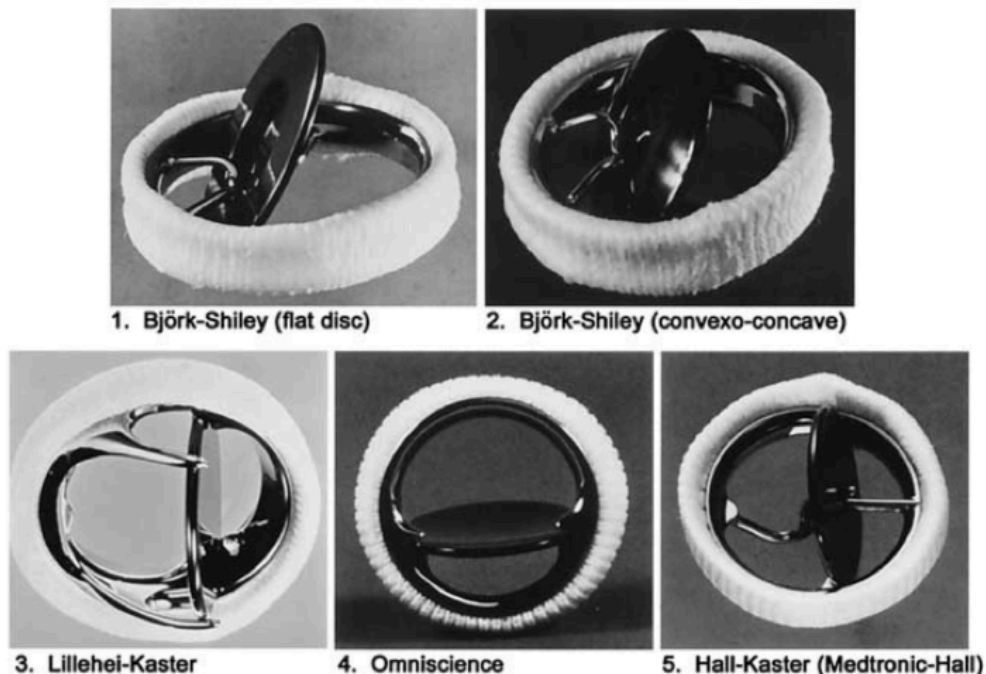
Nota. Recuperado de "Mechanical heart valves: 50 Years of evolution", Vicent L, Ann Thorac Surg. 2003;76:S2230-9.

A mediados de la década de los 60, aparecieron las prótesis monodisco basculante y bidisco de carbón pilarítico, que ofrecían unos mejores resultados hemodinámicos con menos complicaciones tromboembólicas que las prótesis de bola enjaulada y las prótesis de disco no basculante. El Dr. Viking Bjork

desarrolló la primera prótesis de disco basculante en 1969 que presentaba una inclinación de 60° (Figura 7-1). La primera prótesis *Bjork-Shiley* (Figura 7-2) de disco basculante convexo-cóncavo fue implantada en 1976 presentando buenos resultados hemodinámicos. Posteriormente presentaron fracturas en la estructura de la misma generando insuficiencia valvular severa, motivo por el cual fueron retiradas en 1986^{32,64,66,67}.

Otras prótesis monodisco oscilante fabricadas fueron la prótesis *Lillehei-Kaster*, *Omniscience*, *Omnicarbon* y la prótesis de *Hall-Kaster* que sigue siendo utilizada sin modificación desde 1977 (Figura 7-3, 7-4, 7-5)^{32,64,66}.

Figura 7 : Prótesis mecánicas monodisco



Nota. Recuperado de “Mechanical heart valves: 50 Years of evolution”, Vicent L,
Ann Thorac Surg. 2003;76:S2230-9.

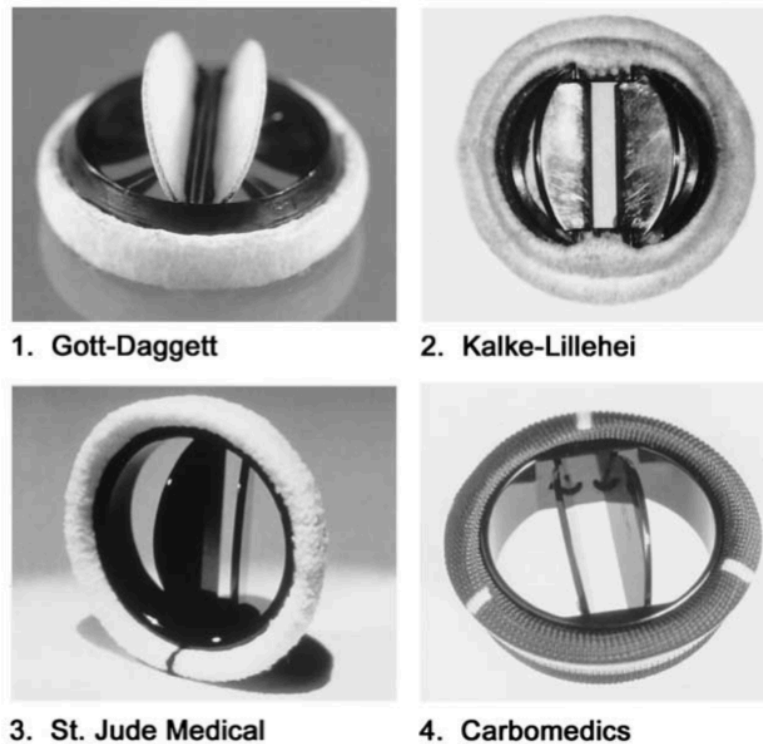
La primera prótesis bidisco fue comercializada en 1963 aunque ganaron popularidad principalmente a mediados de los años 80. La prótesis bidisco *Gott-Dagget* (Figura 8-1) proporcionaban un perfil más bajo que el resto de prótesis, sin embargo presentaban mayor riesgo de trombosis en la zona de coaptación de los discos^{32, 64,66}. En 1968 apareció la prótesis bidisco rígida de *Lillehei-Kalke* (Figura 8-2)^{32, 64,66}.

La primera prótesis bidisco de *St. Jude Medical* (Figura 8-3) fue implantada en 1977. Estaba constituida por dos discos semilunares de carbón pilorítico que se abrían hasta 85° y se cerraban a 30°. Desde entonces la prótesis no ha sufrido prácticamente cambios a lo largo de los años, a excepción de los cambios en el anillo de sutura y en el diseño de la carcasa para aumentar el tamaño del orificio de las prótesis de los tamaños más pequeños. Actualmente, se trata de la prótesis más implantada a nivel mundial^{32, 64,66}.

La prótesis bidisco *Carbomedics* (Figura 8-4), fabricada por el Dr. Bokros en 1986, presentaba un diseño similar a la prótesis *St. Jude* con la diferencia que la carcasa de la prótesis podía girarse dentro del anillo de sutura^{32,64,66}.

Otras prótesis bidisco comercializadas son la prótesis *Medtronic ATS*, prótesis *OnX* y la prótesis *Sorin Bicarbon*³².

Figura 8: Prótesis mecánicas bidisco



Nota. Recuperado de “Mechanical heart valves: 50 Years of evolution”, Vicent L, Ann Thorac Surg. 2003;76:S2230-9.

Las prótesis mecánicas actuales, fabricadas a partir de carbón pirolítico sobre un andamio de titanio, tienen una durabilidad mayor que las biológicas. Precisan del tratamiento con anticoagulantes orales de manera continua para mantener un INR de 2.5 (+/-0.5) o en el caso de que el paciente presente factores de riesgo cardioembólicos tales como fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda, tromboembolismo previo o un estado de hipercoagulabilidad, un INR de 3 (+/-0.5). En distintos estudios realizados se encontraron que las tasas de hemorragia y tromboembolismo eran más elevadas que en los pacientes portadores de una bioprótesis^{1,32,68-70}.

2.5.2 PRÓTESIS BIOLÓGICAS

Es en 1960 cuando se comercializaron las primeras prótesis biológicas, surgidas para intentar disminuir las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas derivadas de las prótesis mecánicas^{64,65}. Las prótesis biológicas pueden ser homoinjertos o xenoinjertos, pudiéndose estos últimos fabricarse a partir de pericardio bovino, equino o de válvulas nativas porcinas. Además, las bioprótesis pueden estar soportadas por un stent (bioprótesis soportadas) o no (bioprótesis stentless)³².

Las primeras sustituciones valvulares se realizaron por Donald Ross en 1962 por homoinjertos valvulares, es decir, por válvulas aórticas de cadáver criopreservadas y distribuidas por bancos de tejidos mediante técnicas quirúrgicas de alta complejidad⁶⁷.

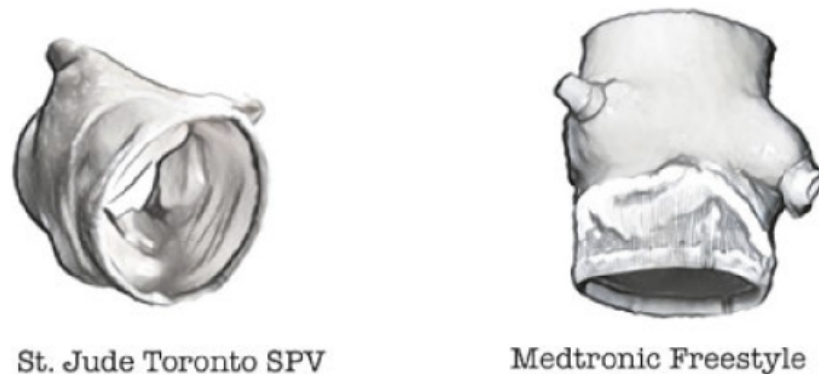
Debido a la dificultad de preservación y la falta de disponibilidad suficiente de homoinjertos de cadáver se desarrollaron los xenoinjertos.

Los autoinjertos son tejidos biológicos del propio paciente. El más utilizado es el procedimiento de Ross que consiste en el remplazo de la válvula aórtica por el autoinjerto pulmonar⁷¹.

Con respecto a las bioprótesis stentless, es en 1965 cuando Binet implantó las primeras prótesis valvulares sin stent fabricadas de aorta porcina, *Toronto SPV SJM (Figura 9)*, que debido a su durabilidad limitada a los 10 años

fueron retiradas del mercado⁷². *Medtronic freestyle* (Figura 9) es otra bioprótesis aórtica sin stent de primera generación que continúa en el mercado actualmente debido a su durabilidad a largo plazo^{31,32,67,71}.

Figura 9: Bioprótesis sin stent de primera generación



Nota. Recuperado de "The evolution of surgical valves", Russo M, Cardiovasc Med. 2017;20(12): 285-292.

Las bioprótesis stentless de segunda generación que solo requerían de una línea de sutura incluyen la bioprótesis *Criolife-O'Brien*, *Edwards Prima valve*, *Shelhigh Super stentless* de pericardio porcino y *Sorin Pericarbon Freedom* formada de pericardio bovino^{32,71}.

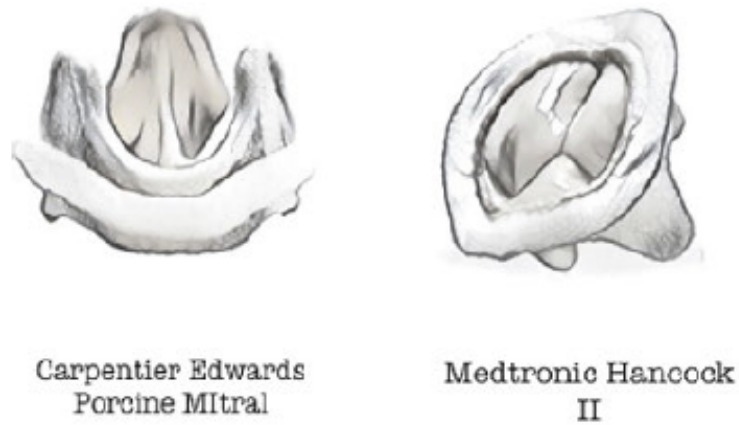
Medtronic 3F Aortic bioprosthesis constituida por pericardio equino, y *Sorin Freedom Solo* constituida por pericardio porcino y bovino, llegaron como bioprótesis stentless de tercera generación para simplificar la técnica quirúrgica y disminuir el tiempo de implante^{31,32,71}.

El entusiasmo por las prótesis sin stent culmina a finales de la década de 1990 debido a los estudios publicados que demostraban la no superioridad de las prótesis sin stent con respecto a las prótesis soportadas con stent³².

Con respecto a las bioprótesis con soporte, la primera generación de bioprótesis con stent la forman las prótesis *Medtronic Hancock Standard porcine* y *Carpentier-Edwards Standard porcine*. Estas bioprótesis soportadas se caracterizaban por la utilización de velos porcinos fijados a alta presión con glutaraldehído. Diferentes estudios han demostrado que las prótesis porcinas presentan una alta tasa de degeneración precoz a pesar de las diferentes técnicas antiminerilizantes con una incidencia de deterioro estructural sobre el 40% a los 18 años, así como un elevado riesgo de trombosis obstructiva^{67,73-76}.

La segunda generación de bioprótesis con stent la forman las prótesis *Medtronic Hancock II porcine*, *Medtronic Intact porcine valve* y *Carpentier-Edwards Supraannular valve* (Figura 10) formadas por pericardio porcino fijados con glutaraldehído a baja presión y es a mediados de 1970 cuando se comienzan a incluir prótesis de pericardio bovino como *Carpentier-Edwards Perimount* y *Pericarbon*. Esta segunda generación está constituida por una serie de bioprótesis con mejoría del perfil hemodinámico, implante supraanular y menor tasa obstructiva que la generación anterior^{67,77}.

Figura 10: Bioprótesis con stent segunda generación



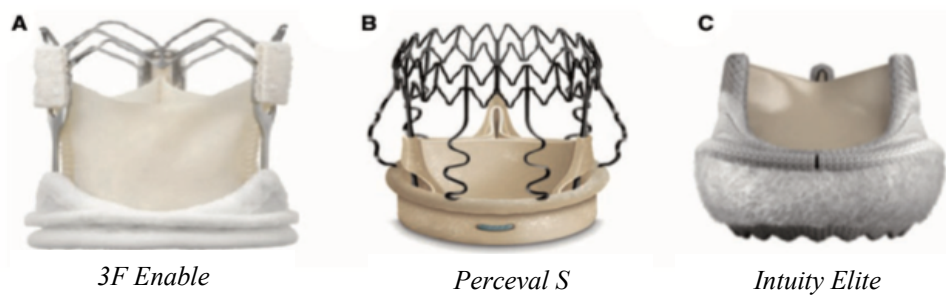
Nota. Recuperado de “The evolution of surgical valves”, Russo M, Cardiovasc Med. 2017;20(12): 285-292.

Las prótesis de tercera generación, *Medtronic Mosaic porcine valve*, *Epic valve*, *Carpentier-Edwards Magna* y su evolución posterior *Carpentier-Edwards Magna Ease*, *Mitroflow pericardial aortic valve™*, *Crown PRT™* y *Trifecta SJ™* constituyen el grupo de prótesis con stent utilizadas en la actualidad^{67,77}.

Las prótesis comentadas anteriormente se tratan de prótesis con sutura, sin embargo, también existen prótesis aórticas sin sutura o suturless que nacen como evolución a las prótesis biológicas y como alternativa a las prótesis transcatóter. Estas prótesis formadas por pericardio bovino están realizadas a partir de una prótesis biológica autoexpandible o de rápido despliegue y están indicadas en pacientes con riesgo quirúrgico medio-alto. Presentan un excelente rendimiento hemodinámico con la ventaja de la facilidad de implante mediante un abordaje mínimamente invasivo y la reducción en los tiempos quirúrgicos debido al rápido despliegue de la prótesis bajo visión directa¹³. Las dos únicas

prótesis comercializadas son la prótesis *Perceval S* (*LivaNova Group*), que se trata de una prótesis autoexpandible, y la prótesis de despliegue rápido *Intuity Elite* (*Edwards Lifesciens*). Una tercera prótesis *Medtronic 3F Enable* comercializada en 2010 fue retirada en 2015 por la baja inserción en el mercado⁷⁸. Según el Registro Español de intervenciones cardiovasculares del 2018, las prótesis biológicas suturless representaron un 15.9% del total de prótesis biológicas utilizadas¹². En la *Figura 11* observamos las prótesis biológicas sin sutura.

Figura 11: Bioprótesis sin sutura



Nota. Adaptado de “Sutureless aortic bioprosthesis”, Martínez J, *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2017;25:114–21.

Shrestha et al. publicaron en su estudio multicéntrico europeo con 5 años de seguimiento una tasa de supervivencia global al año y a los 5 años del 92.1% y del 74.1% para la prótesis *Perceval S*⁷⁹.

Meco et al. publicaron un metaanálisis comparando la sustitución valvular aórtica por prótesis sin sutura frente al implante de TAVI en pacientes de alto

riesgo, observándose unos mejores resultados a corto y medio plazo para las prótesis suturless⁸⁰. Takagi et al.⁸¹ realizaron un metaanálisis de estudios comparativos de prótesis suturless frente a TAVI, en el cual se observó que la sustitución valvular aórtica por prótesis sin sutura se asociaba con una menor tasa de mortalidad precoz y una menor tasa de regurgitación aórtica paravalvular.

Borger et al.⁸² publicaron un estudio multicéntrico aleatorizado comparando prótesis convencionales implantadas mediante esternotomía media frente a la prótesis sin sutura *Intuity* implantada mediante miniesternotomía media. En los resultados se obtuvieron un menor tiempo de isquemia y mejores resultados hemodinámicos en el postoperatorio inmediato para la prótesis sin sutura, con tiempos similares de circulación extracorpórea.

Mujtaba et al.⁸³ en su estudio retrospectivo realizado con 763 pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica con prótesis *Perceval L* ó *Carpentier Perimount Magna Ease*, presentaron menores tiempos de pinzamiento aórtico e isquemia y menor incidencia de sangrado postoperatorio para los pacientes intervenidos por una prótesis suturless.

Gotzman et al.⁸⁴ compararon pacientes operados de sustitución valvular aórtica por prótesis convencional y pacientes con prótesis sin sutura *Perceval L* e *Intuity*. Se obtuvieron menores tiempos de bomba e isquemia para las prótesis sin sutura, con gradientes medios e incidencia de leaks comparables en ambos

grupos, sin diferencias en la tasa de implante de marcapasos ni en la tasa de mortalidad.

Tasca et al.⁸⁵ presentaron un mejor comportamiento hemodinámico para las prótesis sin sutura frente a las bioprótesis convencionales con stent en pacientes con anillo aórtico pequeño.

Se recomienda antiagregar a los pacientes con prótesis biológicas aórticas durante 3 meses con una clase de recomendación IIa y podría considerarse anticoagulación oral durante los 3 primeros meses con una clase de recomendación IIb en aquellos pacientes que no tienen otra indicación de anticoagulación¹.

Las prótesis biológicas tienen la desventaja de que se deterioran estructuralmente debido a la calcificación de los tejidos biológicos que la conforman, lo que exige su recambio a través de una nueva intervención al cabo de unos 10-15 años aproximadamente, mostrando tasas de reintervención más elevadas que las prótesis mecánicas^{1,86}.

El uso de pericardio bovino, los nuevos tratamientos anticalcificantes del pericardio y el nuevo diseño de los injertos biológicos de tercera generación han prolongado la vida útil de las bioprótesis, presentando una supervivencia libre de deterioro estructural en las últimas prótesis comercializadas de más del 65% a los 18 años^{1,7,52}. Sin embargo, se sabe que la degeneración temprana de la

prótesis en algunos pacientes se produce independientemente del diseño de la prótesis⁷.

El manejo de fármacos anticoagulantes en el postoperatorio de todos los pacientes sometidos a una cirugía cardiaca es controvertido y sujeto a continua discusión, principalmente en la franja de edad adulta debido a la importancia de equilibrar el riesgo hemorrágico y tromboembólico de los mismos^{17,87}.

Un problema frecuente en la sustitución valvular aórtica es la aparición de mismatch en pacientes con anillo aórtico pequeño debido a la desproporción entre el área efectiva del orificio y la superficie corporal del paciente produciendo gradientes anormalmente elevados en una prótesis normofuncionante y normoimplantada⁸⁸⁻⁹¹. Tras la sustitución valvular aórtica, la prevalencia de mismatch severo varía entre el 2 al 20%⁸⁹⁻⁹¹. El riesgo de aparición del mismo es tres veces mayor en prótesis biológicas que en metálicas debido a que por razones estructurales las prótesis biológicas ofrecen un área efectiva del orificio valvular menor que las prótesis mecánicas⁸⁹. Se estima que el área del orificio valvular efectivo indexado (cociente entre el área valvular efectiva y la superficie corporal del paciente) debe de ser de al menos $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para proveer un flujo transvalvular adecuado y se considera la presencia de un mismatch grave si el área efectiva del orificio indexada es igual o menor a $0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. La aparición de mismatch está asociada con una mayor mortalidad perioperatoria, mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca y una menor supervivencia a largo plazo⁸⁹.

Con todo ello, en la actualidad las prótesis biológicas de pericardio bovino con stent de tercera generación son las prótesis más empleadas debido a su mayor durabilidad y mejor comportamiento hemodinámico⁷³.

Con respecto al diseño, las prótesis biológicas con stent y con sutura de tercera generación de pericardio bovino constan de un anillo de sutura de teflón montado sobre un armazón metálico que a su vez da soporte a los velos. Los tres velos aórticos fabricados de pericardio bovino se encuentran suturados en el armazón de titanio y en el anillo.

Las prótesis biológicas están fabricadas en diferentes tamaños, generalmente de 19mm a 29mm. Estas medidas se corresponden con el diámetro máximo del orificio interno del armazón (stent) metálico. El diámetro externo se corresponde con el diámetro máximo del anillo de sutura y el diámetro interno corresponde al de la circunferencia mínima delimitada por los tres velos.

2.6. RECOMENDACIONES

Según las guías europeas de manejo de las valvulopatías se recomienda el implante de prótesis biológicas en mayores de 65 años, prótesis mecánicas en menores de 60 y entre los 60 y 65 años ambas opciones son igual de válidas¹. Las guías americanas AHA/ACC del 2014 recomendaban aumentar la edad de las bioprótesis a mayores de 70 años. Sin embargo, un documento de consenso publicado en 2017 reduce a 50-60 años el límite de edad a partir del cual es razonable el uso de prótesis biológicas^{44,53}.

Más allá del rango de edad las guías hacen hincapié en realizar una elección individualizada, atendiendo tanto las preferencias de cada paciente, como su esperanza de vida, comorbilidades y riesgos asociados¹. Los estudios realizados comparando ambos tipos de prótesis mostraron tasas similares de supervivencia^{1,52}.

A causa del progresivo envejecimiento de la población y a que las prótesis cardiacas de elección en este subgrupo de población son las prótesis biológicas por su menor riesgo hemorrágico y tromboembólico, se ha propiciado un incremento importante en el uso de bioprótesis en las últimas décadas y, debido a la mejora en el deterioro estructural de las mismas en las nuevas generaciones de prótesis biológicas, se ha generalizado este incremento en el resto de rangos de edad de la población^{65,68}. Un estudio realizado en Suecia con 4545 pacientes entre 50 y 69 años sometidos a cirugía de sustitución valvular aórtica entre 1997 y 2003 mostraba que en un 60% de los pacientes se utilizaron prótesis mecánicas y en un 40% biológicas. Además, observó un aumento del uso de prótesis biológicas de un 17% entre 1997 y el 2002 a un 58% entre el 2006 y el 2013⁶. En los Estados Unidos en las últimas décadas se ha observado un aumento de un 11.5% a un 51.6% de prótesis biológicas en posición aórtica y en España se ha documentado en los últimos años una tendencia creciente del uso de bioprótesis de manera que en el 2017 las prótesis mecánicas utilizadas sólo representaban un 34% del total de prótesis valvulares empleadas y en 2018 un 31%^{2,12,52}.

Tres de las prótesis más comúnmente implantadas en el momento de realizar el estudio en el mundo occidental fueron la bioprótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* (Edwards LifeSciences, Irvine, Calif), *Crown PRT™* (Sorin Group, Saluggia, Italy) y *Trifecta™* (Abbott, Illinois, EEUU). Las tres prótesis están fabricadas a partir de pericardio bovino y son de implantación supra anular, es decir, el soporte de teflón de los injertos asienta sobre el remanente del anillo aórtico nativo.

Existe una evidencia científica muy limitada que justifique la selección de una determinada prótesis sobre otra en base a datos de eficacia hemodinámica y seguridad clínica a corto, medio o largo plazo. La mayor parte de la información referente a estos aspectos procede de los propios fabricantes o de estudios pequeños, con un seguimiento limitado y patrocinados por las propias empresas distribuidoras.

A continuación, describimos algunas de las características más relevantes en el diseño, comportamiento hemodinámico y clínico de estas tres prótesis cardiacas.

2.7 CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™

Carpentier Perimount Magna Ease™ es una bioprótesis comercializada por Edwards LifeSciences (Irvine, Calif, EEUU) en 2010 como evolución de una prótesis previa (*Carpentier Perimount Magna™*) que obtuvo la certificación CE en 2009. La modificación del diseño consiguió rebajar el perfil protésico y ampliar

el orificio interno y además, recibió un nuevo tratamiento anticalcificante más efectivo que el de la prótesis original. Se trata de una prótesis con una excelente hemodinámica y con una fácil implantabilidad⁹²⁻⁹³.

Carpentier Perimount Magna™ es una de las prótesis biológicas más implantadas en el mundo desde 1981 y ha demostrado un buen comportamiento hemodinámico y una excelente durabilidad a largo plazo detectando en estudios realizados una supervivencia libre de deterioro estructural superior al 80% a los 17 años, con un área valvular y gradiente medio transprotésico estable durante casi dos décadas, con un riesgo vital acumulado de reintervención por deterioro del 17%^{94,95}. Johnston et al.⁹⁶ mostraron una tasa de deterioro estructural de 1.9% y 15% a los 10 y 20 años respectivamente y Anselmi et al.⁹⁷ en su estudio de 849 pacientes presentaron una supervivencia libre de deterioro estructural a los 5 años del 99.1%.

Stock et al.⁹⁸ presentaron un gradiente medio transvalvular de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* en tamaños pequeños (19 mm) de 17.4mmHg \pm 6.5 mmHg y máximo de 33.5 \pm 16 mmHg. Wendt et al.⁹³ obtuvieron un gradiente medio a los 6 meses de todos los tamaños valvulares de 11.4mmHg \pm 3.1mmHg y Van Linden et al.⁹⁹ de 13.2 \pm 4 mmHg con área del orificio efectivo de 1.70 \pm 0.30 cm².

Con respecto a la incidencia de mismatch en la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™*, Anselmi et al.⁹⁸ en su trabajo realizado con 849

pacientes, presentaron una incidencia de mismatch severo del 6.5%, mientras que Kume et al.¹⁰⁰ en su serie de 289 pacientes no se observó la presencia de mismatch en ninguno de sus pacientes.

2.7.1 DISEÑO DE LA PRÓTESIS CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™

La prótesis está formada por un stent flexible de aleación cromo-cobalto con diseño de implante supraanular. Consta de tres velos independientes de pericardio bovino químicamente estabilizado con glutaraldehído y suturados a un recubrimiento de teflón dentro del esqueleto del stent (*Figura 12*)¹⁰¹.

Los tamaños disponibles son de 19mm, 21mm, 23mm, 25mm, 27mm y 29mm. Las especificaciones del modelo se incluyen en la *Tabla*¹⁰².

Tabla 3: Especificaciones del modelo Carpentier Perimount Magna Ease™ aportadas por el fabricante

Tamaño	19mm	21mm	23mm	25mm	27mm	29mm
Diámetro stent	19	21	23	25	27	29
Diámetro interno	18	20	22	24	26	28
Altura perfil	13	14	15	16	17	18
Diámetro anillo externo	24	26	28	30	32	34

Nota. Adaptado de "Carpentier Edwards Perimount Magna Ease. Pericardial Aortic

Bioprosthesis." Canadá: Edwards Lifesciences.

Figura 12: Prótesis Carpentier Perimount Magna Ease™



Nota. Recuperado de “Carpentier Edwards Perimount Magna Ease. Pericardial Aortic Bioprosthesis.” Canadá: Edwards Lifesciences.

2.8 CROWN PRT™

Crown PRT™ es una prótesis fabricada por LivaNova (Saluggia, Italy). Se trata de una bioprótesis diseñada para mejorar la durabilidad de su diseño anterior (*Mitroflow™*) debido a su tratamiento de reducción de fosfolípidos (PRT) que conlleva a una disminución en la absorción del calcio. Obtuvo su certificación CE en 2014 y proporciona un excelente rendimiento hemodinámico¹⁰³.

Debido a que se empezó a comercializar hace pocos años no hay en la literatura grandes estudios sobre su comportamiento hemodinámico. Sin embargo, su modelo predecesor *Mitroflow™* muestra en el estudio italiano multicéntrico ISTHMUS¹⁰³ un gradiente medio transprotésico a largo plazo de 10mmHg y una supervivencia libre de deterioro estructural del 65.6% a los 18 años. Lootens et al.¹⁰⁴ describieron una supervivencia libre de deterioro estructural a los 10 años del 89.3%.

Duggan et al.¹⁰⁵ presentaron un gradiente máximo y medio transprotésico de 24.4 mmHg (DE 10.4) y 12.9mmHg (DE 6.2) al año de seguimiento con una tasa de supervivencia al año del 96.4%.

2.8.1 DISEÑO DE LA PRÓTESIS CROWN PRT™

La prótesis presenta un implante supraanular y consta de una lámina única de pericardio bovino montado externamente al stent maximizando el área de flujo (*Figura 13*). Los tamaños comerciales disponibles son de 19mm a 29mm y las especificaciones del modelo están expuestas en la *Tabla 4*³⁹.

Tabla 4: Especificaciones del modelo Crown PRT™ aportadas por el fabricante

Tamaño	19mm	21mm	23mm	25mm	27mm	29mm
Diámetro stent	18.6	20.7	22.7	25.1	27.3	29.5
Diámetro interno	15.4	17.3	19	21	22.9	24.7
Altura perfil	11	13	14	15	16	16
Diámetro anillo externo	21	23	26	29	31	33

Nota. Adaptado de "Crown PRT. The Crowing Touch". Canada: LivaNova; 2018.

Figura 13: Prótesis Crown PRT™



Nota. Recuperado de "Crown PRT. The Crowing Touch". Canada: LivaNova; 2018.

2.9 TRIFECTA™

La prótesis **Trifecta™** es la primera prótesis de pericardio bovino fabricada por Abbott (Illinois, EEUU). Esta prótesis, que obtuvo la marca CE en 2009, presenta un excelente rendimiento hemodinámico con una supervivencia libre de deterioro estructural reportada por Bavaria et al.¹⁰⁶ del 99.4% a los dos años y del 97,3% a los 6 años, con gradientes transprotésicos medios entre 4.7mmHg y 10.7mmHg para prótesis de tamaños 29mm y 19mm respectivamente^{86,107}.

Stock et al.⁹⁸ presentaron un gradiente medio transvalvular en tamaños pequeños (19 mm) de 12.7 ± 4.4 mmHg y máximo de 24.7 ± 10 mmHg. Colli et al.⁸⁹ mostraron en su trabajo un gradiente medio de 10mmHg y Wendt et al.⁹³ un gradiente medio a los 6 meses de todos los tamaños valvulares de 8.9 ± 3.9 mmHg. Van Linden et al.⁹⁹ presentaron en su ensayo clínico aleatorizado que comparaba la prótesis **Trifecta™** vs. **Carpentier Perimount Magna Ease™** un gradiente medio de 10.8 ± 5 mmHg con un área del orificio efectivo de 1.93 ± 0.39 cm² para la prótesis **Trifecta™**.

La incidencia de mismatch severo fue del 2.1% a los 3 meses por Hernández et al.⁸⁹ y del 0.6% por Colli et al.⁸⁸.

2.9.1 DISEÑO DE LA PRÓTESIS TRIFECTA™

Con respecto al diseño de la prótesis está formada por tres velos de pericardio bovino montados externamente sobre un stent de titanio cubierto de

poliéster que maximiza la hemodinámica valvular al tiempo que minimiza la tensión y el estrés de los velos (*Figura 11*). Se trata de una prótesis diseñada para su colocación supraanular y utiliza la tecnología de anticalcificación basada en el etanol^{186,106,108}.

Los tamaños comerciales disponibles son de 19mm a 29mm y las especificaciones del modelo se incluyen en la *Tabla 5*^{106,107}:

Tabla 5: Especificaciones del modelo Trifecta™ aportadas por el fabricante

Tamaño	19mm	21mm	23mm	25mm	27mm	29mm
Diámetro stent	19	21	23	35	27	29
Diámetro interno	-	-	-	-	-	-
Altura perfil	15	16	17	18	19	20
Diámetro anillo externo	24	26	28	31	33	35

Nota. Adaptado de "Instructions for use. Trifecta™ valve". USA: St. Jude Medical; 2014.

Figura 14: Prótesis Trifecta™



Nota. Recuperado de "Instructions for use. Trifecta™ valve". USA: St. Jude Medical; 2014.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

3 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

A pesar de que las prótesis aórticas biológicas *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Crown PRT™* y *Trifecta™* son prótesis extensamente implantadas en todo el mundo hay pocos estudios metodológicamente adecuados publicados en la literatura que hayan comparado el comportamiento hemodinámico de estas tres bioprótesis.

Hay diferentes factores que dificultan la comparación del rendimiento hemodinámico entre las diferentes bioprótesis aórticas, entre ellos se incluyen la heterogeneidad de los medidores de las diferentes prótesis comercializadas, la desproporción entre las medidas ofrecidas por los medidores de los diferentes fabricantes y las dimensiones reales de las prótesis y la variedad en el tratamiento anticalcificante del pericardio empleado en las diferentes bioprótesis⁹⁶. La única manera de obtener información fiable del comportamiento de las diferentes bioprótesis teniendo en cuenta los factores previamente descritos es mediante el análisis del comportamiento hemodinámico in vivo.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

HIPÓTESIS

4 HIPÓTESIS

Las características hemodinámicas in vivo de las tres bioprótesis aórticas *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Crown PRT™* y *Trifecta™* cuantificadas a medio plazo después de su implantación difieren y esto supone un riesgo desigual de eventos clínicos.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

OBJETIVOS

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el comportamiento hemodinámico, la seguridad clínica y la eficacia hemodinámica de tres bioprótesis aórticas contemporáneas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Objetivo primario:

- Comparación del gradiente medio, gradiente máximo, velocidad máxima y área valvular cuantificados por ecocardiografía in vivo de tres prótesis cardiacas en posición aórtica (*Carpentier Perimount Magna EaseTM*, *Crown PRTTM* y *TrifectaTM*) 1 año después de su implantación.

b) Objetivos secundarios:

- Comparación estratificada por tamaño protésico del gradiente medio aórtico, gradiente máximo aórtico, velocidad máxima aórtica y área valvular aórtica al año de la intervención.
- Comparación estratificada por el diámetro del anillo aórtico medido por el medidor universal del gradiente medio aórtico, gradiente máximo aórtico, velocidad máxima aórtica y área valvular aórtica al año de la intervención.
- Supervivencia a los 12 meses de la intervención.
- Supervivencia libre del evento combinado de muerte por todas las causas, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, deterioro estructural, complicaciones tromboembólicas, necesidad de recambio protésico aórtico o endocarditis en un seguimiento de 12 meses.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 MUESTRA

La muestra utilizada en este estudio proviene del ensayo clínico “BEST-VALVE” (Comparison of three contemporary cardiac bioprosthesis: mid term valve hemodynamic performance) inscrito en la *EudraTC* (Base de datos Europea de ensayos clínicos) con nº de inscripción: 2018-001658-87. El ensayo clínico “BEST-VALVE” se trata de un ensayo clínico aleatorizado fase IV, con ciego del analista, prospectivo y longitudinal, con tres productos ya comercializados y aprobados para la indicación del estudio con marca CE: bioprótesis aórtica de pericardio bovino *Carpentier Perimount Magna Ease™* de Edwards Lifesciences Corporation©; bioprótesis aórtica de pericardio bovino *Crown PRT™* de LivaNova©; y bioprótesis aórtica de pericardio bovino *Trifecta™* de Abbott©.

La muestra de nuestro estudio son los pacientes sometidos a una sustitución valvular aórtica en un Hospital de Tercer Nivel (Hospital Clínico San Carlos de Madrid) con una asignación aleatoria (r 1:1:1) del tipo de prótesis aórtica biológica que recibieron desde junio del 2014 a junio del 2017.

6.2 PERIODO DEL ESTUDIO

El periodo comprendido entre la inclusión del primer paciente y el último va desde junio del 2014 hasta junio del 2017. El periodo de seguimiento desde la inclusión de primer paciente hasta la finalización del seguimiento del último paciente durante 12 meses va desde junio del 2014 hasta junio del 2018.

6.3 RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos clínicos, características preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias fueron recogidos prospectivamente en la base de datos electrónica SICCS (Sistema informático de cirugía cardiaca Sorin. Biomedco®, Madrid, España) de nuestro Servicio de Cirugía Cardiaca del Hospital Clínico San Carlos.

6.4 TAMAÑO MUESTRAL

Inicialmente se calculó que sería necesario incluir un total de 396 pacientes para obtener resultados clínicamente significativos asumiendo una pérdida de aproximadamente un 10% de los pacientes, de manera que cada uno de los tres grupos, atendiendo a la prótesis implantada, tendría un tamaño muestral de 132 pacientes. Debido a la comercialización de la nueva prótesis *Trifecta GT™* (Abbott. Illinois, EEUU) en 2016, con la nueva tecnología *Glide™* (GT) y un nuevo tratamiento anticalcificación (AC) *Linx™*, se interrumpió la comercialización del modelo inicial de la prótesis *Trifecta™* por lo cual el estudio tuvo que ser interrumpido de manera precoz en el 2017, cuando la prótesis dejó de estar disponible en el centro donde se llevó a cabo el estudio.

Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 154 pacientes sometidos a cirugía de sustitución valvular aórtica por una prótesis biológica en el Hospital Clínico San Carlos.

6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes con estenosis aórtica o insuficiencia aórtica con indicación de sustitución valvular según las recomendaciones de las guías de valvulopatías de la European Society of Cardiology/European Association for Cardiothoracic Surgery.

Criterios de exclusión:

1. Embarazo.
2. Deseo expreso del paciente de recibir una prótesis mecánica en posición aórtica o de una bioprótesis específica distinta a las contempladas en el estudio.
3. Patología concomitante de la aorta ascendente (aneurisma >4cm de diámetro aórtico máximo a nivel de aorta ascendente) o síndrome aórtico agudo.
4. Cirugía concomitante del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
5. Imposibilidad por motivos físicos, mentales o sociales para cumplir con el protocolo de seguimiento del estudio.
6. Anulectasia aórtica (diámetro del anillo aórtico medido mediante medidor universal de más de 25 mm).
7. Anillo aórtico excesivamente pequeño (diámetro medido por el medidor universal de menos de 19 mm).
8. Endocarditis activa.

9. Cirugía urgente o emergente.
10. Cirugía valvular aórtica, de aorta ascendente o del tracto de salida del ventrículo izquierdo previas.
11. Participación en cualquier otro estudio clínico en el momento de la inclusión.

6.6 CRONOGRAMA DE VISITAS

En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizaron un mínimo de 6 visitas.

- Visita 1 (Preoperatorio): Se realizó una evaluación de los criterios de inclusión y de exclusión. Se llevó a cabo una información detallada del estudio por el personal médico al paciente y se entregaron las hojas de información sobre el estudio y el consentimiento informado.
- Visita 2 (Intervención quirúrgica): Se realizó una evaluación definitiva de los criterios de inclusión y exclusión en quirófano tras la valoración de la patología de aorta, valoración del tracto de salida del ventrículo izquierdo y medición del anillo aórtico. Una vez se confirmó que el paciente cumplía todos los criterios se procedió a la aleatorización del paciente y se comunicó al cirujano responsable la prótesis asignada. El cirujano, una vez comunicado el tipo de prótesis a implantar por el investigador, seleccionó el tamaño de la prótesis del modelo asignado según los medidores provistos por el fabricante para el mismo modelo de prótesis. Se realizó el implante de la prótesis y se obtuvo un registro de eventos y

de información clínica, analítica, quirúrgica y ecocardiográfica durante la intervención.

- Visita 3 (Alta hospitalaria): Se recogió información clínica y ecocardiográfica, así como el registro de eventos durante su estancia hospitalaria.
- Visita 4 (Visita al mes tras la intervención): Se recogió información clínica y ecocardiográfica, así como el registro de eventos durante el primer mes tras la intervención.
- Visita 5 (Visita al sexto mes tras la intervención): Se recogió información clínica y ecocardiográfica, así como el registro de eventos durante los primeros 6 meses tras la intervención.
- Visita 6 (Visita a los 12 meses tras la intervención): Se recogió información clínica y ecocardiográfica, así como el registro de eventos durante los primeros 12 meses tras la intervención.

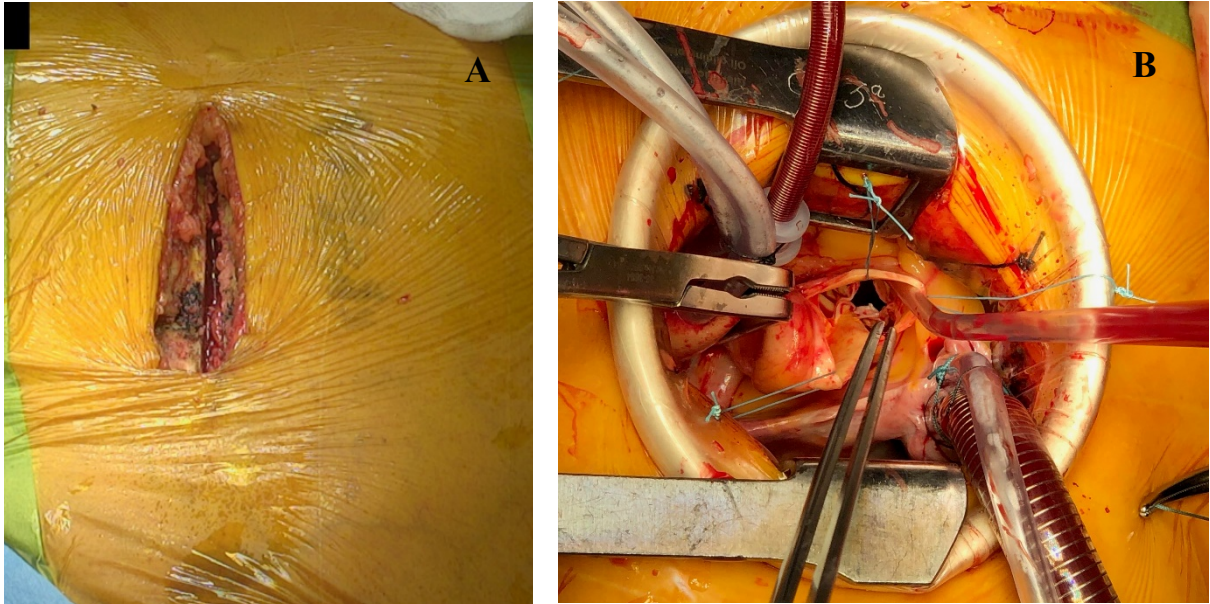
6.7 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Las intervenciones fueron realizadas por todos los cirujanos miembros del equipo de cirugía cardíaca de nuestro centro siguiendo la misma técnica quirúrgica.

Todas las intervenciones se realizaron mediante anestesia general y bajo circulación extracorpórea con hipotermia leve-moderada. El paciente se colocó decúbito supino, sometido a ventilación mecánica y correctamente monitorizado. El acceso se realizó mediante esternotomía media completa o por miniesternotomía en J (Figura 15-A). Tras la apertura del pericardio y heparinización se realizó una canulación arterial en la aorta ascendente y venosa mediante una cánula cavoatrial en la aurícula derecha. Una vez realizado el pinzamiento aórtico, se utilizó una solución de cardioplejia retrógrada y/o anterógrada de tipo hemática o cristalóide (Custodiol®, HTK) y se realizó una aortotomía transversa o en S *italica* a elección del cirujano (Figura 15-B). Se explantaron los velos aórticos y se decalcificó el anillo. Se midió el orificio valvular con un medidor universal (Tallo de Hegar) (Figura 16 A) y una vez comunicado el tipo de prótesis a implantar al cirujano se seleccionó el tamaño de la prótesis asignada mediante los medidores provistos por cada fabricante (Figura 16 B). El implante de la prótesis se realizó con sutura doble de polifilamento trenzado irreabsorbible de 2/0 apoyado en parche de teflón en la cara ventricular (Figura 14).

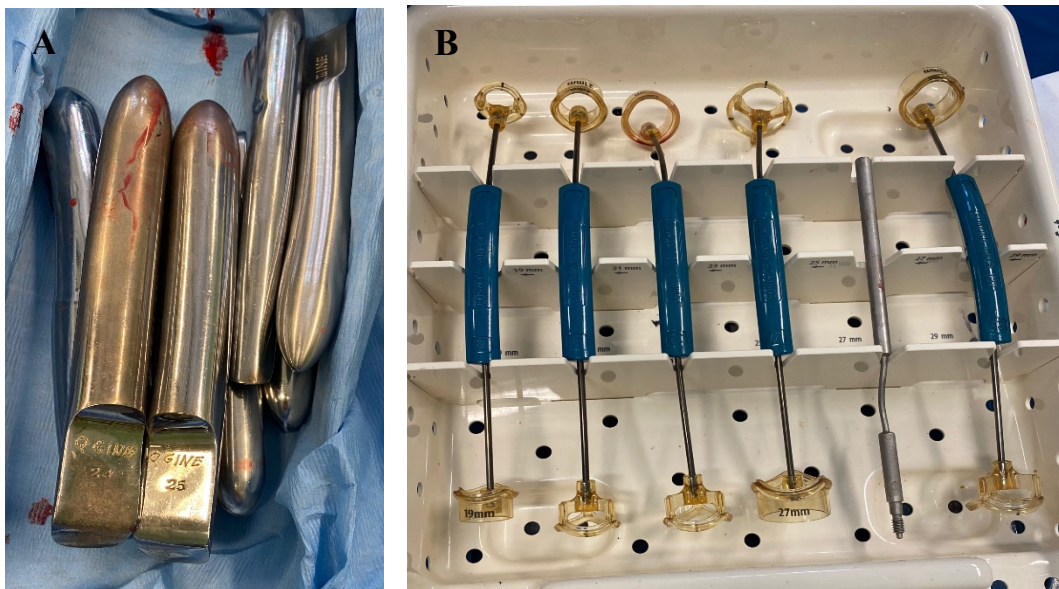
Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Figura 15: Miniesternotomía media en J y visión de la válvula aórtica tras la aortotomía transversa



Fuente: producción propia.

Figura 16: Medidor universal y medidor provisto por fabricante

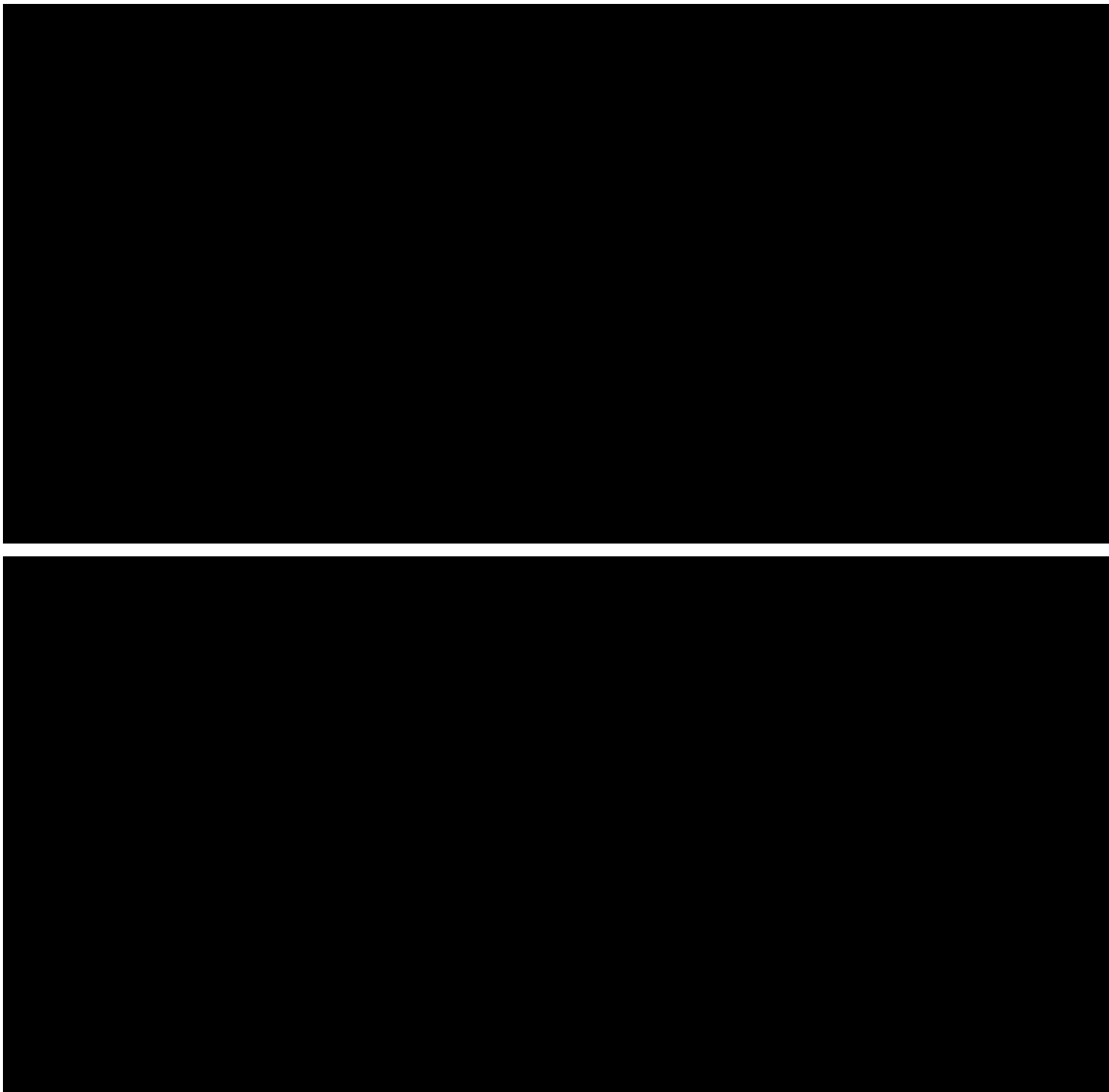


Fuente: producción propia.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Las agujas de cada punto se pasaron de forma simétrica por el teflón del anillo de sutura de la prótesis. Cuando toda la circunferencia del anillo nativo y protésico estaban fijadas con los puntos, la prótesis fue descendida “en paracaídas” hasta aponer el anillo protésico sobre el anillo nativo en la raíz aórtica (*Figura 17*). A continuación se anudaron los puntos, se comprobó la ausencia de defectos de aposición del injerto, y se cerró la aortotomía.

Figura 17: Implante de la prótesis



Fuente: producción propia.

6.8 ANTICOAGULACIÓN/ANTIAGREGACIÓN EN EL POSTOPERATORIO

Todos los pacientes fueron antiagregados con AAS (Ácido acetilsalicílico) o Clopidogrel en el caso de contraindicación para la primera. Se anticoagularon aquellos pacientes con algún factor de riesgo concomitante que requería de anticoagulación¹.

6.9 INFORMACIÓN ANALIZADA

Las diferentes variables del estudio pueden dividirse en variables preoperatorias o demográficas, variables quirúrgicas, variables del postoperatorio inmediato, variables en el seguimiento y variables ecocardiográficas que se recogen antes y tras el procedimiento (se registró la información ecocardiográfica en el postoperatorio inmediato previo al alta, al mes, a los 6 meses y a los 12 meses de la intervención).

Variables demográficas:

- Sexo masculino: (Si / No).
- Edad: En años en el momento de la intervención.
- Hipertensión arterial: (Si / No). Definida por criterios de la OMS como tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg.
- Diabetes Mellitus: (Si / No). Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL con tratamiento conservador, antidiabéticos orales o insulina.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

- Tabaquismo: Fumador activo en la actualidad, ex fumador de hace más de 1 mes o no fumador.
- Dislipemia: (Si / No). Definida por la OMS como niveles de colesterol total $\geq 200\text{mg/dL}$, LDL $\geq 110\text{mg/dL}$ o Triglicéridos $\geq 150\text{mg/dL}$.
- EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica): (Si / No). Disminución del FEV1 $< 60\%$ de lo esperado o en tratamiento crónico con broncodilatadores.
- Creatinina preoperatoria: en mg/ dL.
- Filtrado glomerular: en mL/min según la fórmula CKD-EPI.
- Enfermedad renal crónica: (Si / No). Filtrado glomerular $< 60\text{mL/min}$, creatinina $\geq 2\text{mg/dL}$, en diálisis o trasplantado renal.
- Insuficiencia renal aguda: (Si / No). Incremento 0.3 mg/dL en la creatinina previa.
- Clase funcional NYHA: Clasificación funcional de la New York Heart Association de la severidad de la insuficiencia cardiaca. Se divide en cuatro categorías. I (Sin limitación), II (Limitación leve de la actividad física), III (Limitación marcada de la actividad física), IV (Incapacidad para realizar cualquier actividad física).
- Ritmo sinusal: (Si / No).
- Fibrilación auricular: (Si / No).
- Prioridad quirúrgica: Programado (si se realiza desde la lista de espera quirúrgica) u hospitalizado (si se realiza durante el ingreso hospitalario).

- Antecedente de accidente cerebrovascular: Déficit neurológico focal o generalizado acompañado de una imagen radiológica compatible y un incremento en al menos un punto de la escala modificada de Rankin.
- Antecedente de infarto agudo de miocardio: Elevación de CPK-MB o Troponina dos veces por encima del límite máximo acompañado de uno de los siguientes:
 - Cambios eléctricos compatibles con nueva isquemia.
 - Ondas Q patológicas.
 - Nueva estenosis de un vaso nativo o de un injerto coronario angiográficamente documentada.
 - Prueba de imagen compatible con anomalía en la contractilidad de un segmento miocárdico previamente viable.
- Etiología de la valvulopatía aórtica: Degenerativa (imagen ecocardiográfica de degeneración, fibrosis y depósito de calcio), congénita (presencia de una válvula aórtica bicúspide en el ecocardiograma) y reumática (presencia de fibrosis y fusión comisural en el ecocardiograma)
- EuroSCORE I (European system for cardiac operative risk evaluation): Mortalidad estimada en % según la escala de riesgo EuroSCORE I.
- EuroSCORE II (European system for cardiac operative risk evaluation): Mortalidad estimada en % según la escala de riesgo EuroSCORE II.

Variables quirúrgicas:

- Miniesternotomía: (Si / No). Acceso quirúrgico por miniesternotomía.
- Tiempo de circulación extracorpórea: Tiempo en minutos de circulación extracorpórea.
- Tiempo isquemia: Tiempo en minutos de isquemia coronaria.
- Tallo de Hegar: Dispositivo utilizado para medir el diámetro máximo del anillo aórtico.
- Tamaño prótesis: Tamaño en mm de la bioprótesis implantada de 19mm a 27mm. Esta medida se corresponde con el diámetro máximo del orificio interno del stent metálico de la bioprótesis.
- Cirugía de revascularización coronaria: (Si / No). Realización de revascularización coronaria concomitante.

Variables postoperatorio inmediato:

- Intubación orotraqueal > 24h: (Si / No). Intubación orotraqueal con ventilación mecánica más de 24 h tras la intervención.
- Estancia en la unidad de cuidados intensivos: Número de días de ingreso en UCI.
- Estancia hospitalaria: Número de días de estancia hospitalaria total.
- Mortalidad intrahospitalaria: Muerte durante el ingreso o durante los primeros 30 días tras la cirugía.

Variables seguimiento:

- Infarto agudo de miocardio perioperatorio: Elevación de CPK-MB o Troponina dos veces por encima del límite máximo acompañado de uno de los siguientes:
 - Cambios eléctricos compatibles con nueva isquemia.
 - Ondas Q patológicas.
 - Nueva estenosis de un vaso nativo o de un injerto coronario angiográficamente documentada.
 - Prueba de imagen compatible con anomalía en la contractilidad de un segmento miocárdico previamente viable.
- Accidente cerebrovascular perioperatorio: Déficit neurológico focal o generalizado acompañado de imagen radiológica compatible y un incremento en al menos un punto de la escala modificada de Rankin.
- Complicaciones tromboembólicas: Trombosis de la válvula protésica o embolia sistémica secundaria a un proceso trombótico de la prótesis.
- Deterioro protésico: Disfunción de la prótesis definida como pérdida del movimiento normal de los velos protésicos acompañada de un incremento del gradiente medio por encima de 40 mmHg o una insuficiencia >III/IV.
- Endocarditis: Infección protésica definida por hallazgos clínicos y ecocardiográficos compatibles.
- Recambio protésico: Reintervención cardiaca con el fin de explantar la prótesis aórtica e implantar una prótesis nueva por cualquier causa.

- **Mortalidad:** Muerte por cualquier causa durante el seguimiento.

Variables ecocardiográficas:

Las ecocardiografías preoperatorias y postoperatorias se realizaron por ecocardiografistas cualificados en nuestro centro y fueron archivadas en formato digital. La ecocardiografía preoperatoria se realizó previo a la visita 1.

En todos los ecocardiogramas para la valoración de la estenosis aórtica y la valoración hemodinámica de las bioprótesis implantadas se adquirieron imágenes bidimensionales e imágenes de flujo en Doppler color, Doppler continuo y pulsado en múltiples proyecciones (paraesternal eje largo, paraesternal eje corto, apical 2,3 y 4 cámaras, y subcostal).

Con las imágenes bidimensionales en diferentes planos transversales y longitudinales se detectó la presencia de una válvula aórtica bicúspide o tricúspide, y se analizaron las características anatómicas de la lesión valvular para definir el origen etiológico. Para la obtención de la velocidad máxima transvalvular se utilizó un Doppler continuo, y en base a esa velocidad se estimó el gradiente máximo aórtico y el gradiente medio aórtico aplicando la fórmula de Bernoulli. Para el cálculo del área valvular se utilizó la ecuación de continuidad (fórmula de Gorlin). Los volúmenes telediastólicos y telesistólicos así como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se calcularon mediante el método de biplano de Simpson en una proyección apical. La masa ventricular izquierda

se determinó según el método de la Asociación Americana de Ecocardiografía modificado por Devereux.

Las variables ecocardiográficas analizadas fueron:

- Severidad estenosis aórtica: Clasificada en leve, moderada o severa según criterios ecocardiográficos.
- Severidad insuficiencia aórtica: Clasificada en leve, moderada o severa según criterios ecocardiográficos.
- Hipertensión pulmonar: Presencia de hipertensión pulmonar si la presión en la arteria pulmonar media es mayor o igual a 25mmHg. Se clasifica en leve si la presión en la arteria pulmonar media está entre 25 – 30 mmHg, moderada si la presión en la arteria pulmonar media está entre 31 – 55 mmHg y severa si la presión en la arteria pulmonar media es mayor a 55mmHg).
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo %: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo expresado en porcentaje.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%: (Si / No). Fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor al 50%.
- Gradiente máximo aórtico: Gradiente máximo transvalvular aórtico expresado en mmHg.
- Gradiente medio aórtico: Gradiente medio transvalvular aórtico expresado en mmHg.
- Velocidad máxima: Velocidad máxima del flujo sanguíneo medido a nivel del plano valvular aórtico expresada en centímetros por segundo.

- Área valvular: Área valvular aórtica expresada en centímetros cuadrados.
- Masa del ventrículo izquierdo: Masa del ventrículo izquierdo expresada en gramos y estimada por ecocardiografía.
- VTSVI (Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo): Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo expresado en mililitros.
- VTDVI (Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo): Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo expresado en mililitros.
- TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion): Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide, expresado en centímetros, que permite evaluar ecocardiográficamente la función sistólica del ventrículo derecho.

6.10 EFICACIA HEMODINÁMICA

La eficacia hemodinámica de las tres prótesis se midió mediante el gradiente medio, gradiente máximo, velocidad máxima y área valvular protésica cuantificados por ecocardiografía los 12 meses tras la intervención. Se realizaron mediciones adicionales periprocedimiento, al mes y a los 6 meses.

Estas mediciones son determinaciones muy reproducibles que se efectúan de forma rutinaria en cualquier laboratorio de ecocardiografía. Por tanto, no es necesario el entrenamiento específico del personal sanitario, la utilización de ningún dispositivo concreto ni la selección de ecocardiografistas especialmente entrenados. De cualquier modo, sí fueron pocos los cardiólogos especialistas en

técnicas de imagen los responsables de realizar las exploraciones del estudio, a fin de reducir la variabilidad interobservador de las mediciones.

6.11 SEGURIDAD CLÍNICA

Desde la inclusión del paciente en el estudio y hasta el final del seguimiento, se registró la incidencia de los eventos clínicos a estudio. Los eventos de especial interés para el estudio fueron las variables analizadas durante el postoperatorio y durante el seguimiento:

- Mortalidad por todas las causas
- Infarto de miocardio
- Accidente cerebrovascular
- Deterioro estructural protésico
- Endocarditis
- Necesidad de recambio protésico
- Complicaciones tromboembólicas

6.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó el test de normalidad Shapiro Wilk a todas las variables cuantitativas analizadas. Las variables continuas que seguían una distribución normal se expresaron con su media y desviación estándar y las que no seguían una distribución normal con la mediana y el rango intercuartil. Las variables categóricas se expresaron con la frecuencia absoluta y relativa (%). La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante un análisis de la variancia (ANOVA) o test de Kruskal-Wallis para muestras independientes. Se

realizó un test de comparaciones múltiples aplicando la corrección de Bonferroni. Las variables categóricas se compararon mediante test de chi-cuadrado o Fisher exacto.

El umbral de significación estadística se estimó con una probabilidad p de cometer un error tipo I (alpha) <0.05.

La incidencia de eventos adversos postoperatoria se comparó mediante regresión logística binaria. La supervivencia se estimó utilizando el método de Kaplan Meier y la comparación entre grupos con el test de log Rank.

Se realizó un análisis por intención de tratar.

El análisis estadístico fue realizado con Stata 15 (StataCorp 2015. College Station, TX).

6.13 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se atuvo a la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (enmienda de la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Fortaleza, Brasil, 2013).

Antes de la puesta en marcha el estudio fue sometido al Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico San Carlos para su aprobación.

Todos los pacientes participantes en este estudio, tras la explicación detallada del mismo por un profesional sanitario, leyeron, aceptaron y firmaron un consentimiento informado específico para la participación en el estudio. La no aceptación o retirada de dicho consentimiento por parte del paciente imposibilitó la inclusión o la continuidad del paciente en el estudio.

Se cumplió con las normas de buena práctica clínica y la legislación vigente en el desarrollo de ensayos clínicos y se respetó la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal.

6.14 CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de interés del autor o los directores de la tesis con el contenido de la misma.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

La muestra estuvo formada por un total de 154 pacientes intervenidos de sustitución valvular aórtica en nuestro centro. El tamaño final de la muestra fue el 39% del tamaño inicial calculado para detectar diferencias estadísticamente significativas y asumiendo un 10% de pérdidas (n total = 396). Se realizó un análisis por intención de tratar, pero a ninguno de los pacientes se le implantó una prótesis diferente a la asignada en la aleatorización.

La mediana de edad de nuestra población de estudio fue de 76.5 años (IQR 71.5 - 79.5). Noventa y dos pacientes (59.74%) fueron varones. Cuarenta y siete pacientes (30.52%) se encontraban en una clase funcional NYHA III-IV preoperatoriamente.

La mediana del EuroSCORE I fue de 6.19% (IQR 4.4–8.5) y la del EuroSCORE II de 2.26% (IQR 1.4 – 4). La mayoría de los pacientes se operaron de manera programada (70.78%).

Con respecto a la etiología, la mayoría se trataba de valvulopatía degenerativa en 138 pacientes (89.62%), seguido de la presencia de valvulopatía aórtica bicúspide en 12 pacientes (7.79%) y de enfermedad reumática en 4 pacientes (2.60%).

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Se implantó una prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* en 48 pacientes (31.17%), una prótesis *Crown PRT™* en 51 pacientes (32.12%) y una prótesis *Trifecta™* en 55 pacientes (35.7%).

La *Tabla 6*, recoge las características clínicas preoperatorias en los diferentes grupos de estudio. En esta tabla podemos observar como no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna variable preoperatoria, a excepción de la prioridad de la intervención. En los pacientes a los que se les implantó una prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™*, se les intervino de manera programada de un 85.42% de los casos, mientras que el grupo *Crown PRT™* y *Trifecta™* esta cifra se redujo al 66.67% y 61.82% de los casos respectivamente ($p=0.020$).

Tabla 6: Características clínicas preoperatorias

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	p
Sexo masculino	34 (70.83%)	24 (47.06%)	34 (61.82%)	92 (59.74%)	0.051
Edad (años)	76.5 (IQR 72.5 – 79)	76.5 (IQR 68.5 – 81.5)	77.5 (IQR 72.5 – 79.5)	76.5 (IQR 71.5 – 79.5)	0.916 τ
Hipertensión arterial	35 (72.92%)	40 (78.43%)	42 (76.36%)	117 (75.97%)	0.817 τ
Diabetes	20 (41.67%)	17 (33.33%)	17 (30.91%)	54 (35.06%)	0.497 τ
Tabaquismo					0.670 τ
Fumador activo	1 (2.0%)	4 (7.84%)	5 (9.09%)	10 (6.49%)	
No fumador	33 (68.75%)	33 (64.71%)	36 (65.45%)	102 (66.23%)	
Exfumador	14 (29.17%)	14 (27.45%)	14 (25.45%)	42 (27.27%)	

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	p
Dislipemia	34 (70.83%)	34 (66.67%)	36 (65.45%)	104 (67.53%)	0.833
EPOC	8 (16.67%)	5 (9.8%)	2 (3.64%)	15 (9.74%)	0.083 τ
Creatinina (mg/dL)	0.97 (IQR 0.8 – 1.1)	0.82 (IQR 0.8 – 1.1)	0.97 (IQR 0.8 – 1.2)	0.92 (IQR 0.8 – 1.1)	0.183 τ
Filtrado glomerular (mL/min)	81.5 (IQR 68.9 – 95.6)	98.1 (IQR 71.8 – 105.5)	82.4 (IQR 63.6 – 100.8)	85.8 (IQR 66.8 – 103.1)	0.339 τ
Enfermedad renal crónica	7 (14.58%)	6 (11.76%)	6 (10.91%)	19 (12.34%)	0.866 τ
Insuficiencia renal aguda	8 (16.67%)	8 (15.69%)	10 (18.18%)	26 (16.88%)	0.963 τ
NYHA					0.932 τ
I	8 (16.67%)	7 (13.73%)	9 (16.36%)	24 (15.58%)	
II	26 (54.17%)	25 (49.02%)	32 (58.18%)	83 (53.9%)	
III	13 (27.08%)	18 (35.39%)	13 (23.64%)	44 (28.57%)	
IV	1 (2.08%)	1 (1.96%)	1 (1.82%)	3 (1.95%)	
Ritmo sinusal	41 (85.42%)	41 (80.39%)	42 (76.36%)	124 (80.52%)	0.545 τ
Fibrilación auricular	7 (14.58%)	10 (19.61%)	13 (23.64%)	30 (19.48%)	0.545 τ
Prioridad quirúrgica					0.020
Programado	41 (85.42%)	34 (66.67%)	34 (61.82%)	109 (70.78%)	
Hospitalizado	7 (14.58%)	17 (33.33%)	21 (38.18%)	45 (29.22%)	
ACV preoperatorio	2 (4.17%)	1 (1.96%)	2 (3.64%)	5 (3.25%)	0.866 τ
IAM preoperatorio	3 (6.25%)	4 (7.84%)	10 (18.18%)	17 (11.04%)	0.176 τ
Etiología					0.298 τ
Degenerativa	45 (93.75%)	43 (84.31%)	50 (90.91%)	138 (89.61%)	
Congénita	2 (4.18%)	5 (9.80%)	5 (9.09%)	12 (7.79%)	
Reumática	1 (2.08%)	3 (5.88%)	0 (0.00%)	4 (2.60%)	

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	p
EUROSCORE II (%)	2.0 (IQR 1.2 – 2.8)	2.3 (IQR 1.4 – 4.6)	2.4 (IQR 1.5 – 4.8)	2.3 (IQR 1.4 – 4)	0.125 τ
EUROSCORE I (%)	5.5 (IQR 4.3 – 7.5)	6.0 (IQR 4.1 – 8.4)	6.6 (IQR 5.1 – 8.4)	6.2 (IQR 4.4 – 8.5)	0.312 τ

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ : Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

7.2 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS PREOPERATORIOS

Con respecto a las características ecocardiográficas en el preoperatorio, 135 pacientes (87.66%) presentaban estenosis aórtica severa y sólo 15 pacientes (9.74%) insuficiencia aórtica severa.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se encontraba preservada en la mayoría de los pacientes, presentando una FEVI >50% el 90.26% (n=139) de los pacientes.

La media del gradiente medio aórtico fue de 42.1 mmHg (\pm 15.3) con una media del gradiente máximo aórtico de 71.7 mmHg (\pm 24.3). La mediana de la velocidad máxima preoperatoria fue de 428 cm/s (IQR 388.6 – 472.4) con una mediana del área valvular de 0.7 cm² (IQR 0.6 – 0.9).

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardíacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

En la *Tabla 7* se comparan las principales variables ecocardiográficas analizadas en el preoperatorio.

Tabla 7: Hallazgos ecocardiográficos preoperatorios

Ecocardiograma	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	p
Severidad Estenosis aórtica					0.225 τ
No	2 (4.17%)	7 (13.73%)	2 (3.64%)	11 (7.14%)	
Leve	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.82%)	1 (0.65%)	
Moderada	2 (4.17%)	1 (1.96%)	4 (7.27%)	7 (4.55%)	
Severa	44 (91.67%)	43 (84.31%)	48 (87.27%)	135 (87.66%)	
Severidad Insuficiencia aórtica					0.877 τ
No	18 (37.50%)	20 (39.22%)	24 (43.64%)	62 (40.26%)	
Leve	23 (47.92%)	20 (39.22%)	23 (41.82%)	66 (42.86%)	
Moderada	4 (8.33%)	4 (7.84%)	3 (5.45%)	11 (7.14%)	
Severa	3 (6.25%)	7 (13.73%)	5 (9.09%)	15 (9.74%)	
HTP					0.604 τ
Normal (<25mmHg)	36 (75.00%)	34 (66.67%)	37 (67.27%)	107 (69.48%)	
Leve (25-30mmHg)	5 (10.42%)	6 (11.76%)	4 (7.27%)	15 (9.74%)	
Moderada (31-55mmHg)	6 (12.50%)	10 (19.61%)	14 (25.45%)	30 (19.48%)	
Severa (>55mmHg)	1 (2.08%)	1 (1.96%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	
FEVI (%)	65 (IQR 60.3 – 72.2)	62.7 (IQR 59 – 70.7)	65 (IQR 57.7 – 65)	65 (IQR 59.2 – 71.8)	0.651τ
FEVI > 50%	46 (95.83%)	44 (86.27%)	49 (89.09%)	139 (90.26%)	0.264τ
Gradiente máximo aórtico (mmHg)	74.2 (± 20.4)	69.7 (± 29.2)	71.4 (± 22.5)	71.7 (± 24.3)	0.658

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Ecocardiograma	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	p
Gradiente medio aórtico (mmHg)	42.4 (± 12.6)	41.5 (±18.2)	42.5 (±14.9)	42.1(± 15.34)	0.931
Velocidad máxima (cm/s)	429.4 (IQR 395.3 –458.9)	424 (IQR 363.8 – 480.4)	429 (IQR 388.6 – 478.1)	428 (IQR 388.6–472.4)	0.829 τ
Área valvular (cm²)	0.7 (IQR 0.6 – 0.9)	0.7 (IQR 0.6 – 0.9)	0.71 (IQR 0.6 – 0.9)	0.7 (IQR 0.6 – 0.9)	0.466 τ
Masa previa (g)	220.8 (IQR 167.9 – 277)	232.8 (IQR 185.6 – 294)	236 (IQR 187.8 – 298.6)	226.6 (IQR 179.3 –293.5)	0.377 τ
VTSVI (ml)	38.8 (IQR 25.4 – 48.7)	36.6 (IQR 26.6 – 50.1)	35.9 (IQR 22.6 – 49.3)	36.1 (IQR 24 – 49)	0.892 τ
VTDVI (ml)	93.4 (IQR 64.1 – 124.7)	97.3 (IQR 73.3 – 128.7)	96.4 (IQR 74.5 – 117.8)	96.8 (IQR 70.8 – 124.7)	0.866 τ
TAPSE (cm)	2.2 (IQR 2 – 2.4)	2.2 (IQR 1.9 – 2.3)	2.1 (IQR 2 – 2.4)	2.2 (IQR 2 – 2.4)	0.545 τ

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ : Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

7.3 CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS

En 23 pacientes (14.94%) la cirugía se realizó por miniesternotomía en J y en 36 pacientes (23.38%) se realizó cirugía coronaria concomitante.

El tamaño de prótesis más utilizado es el nº 21, implantado en el 38.31% de los pacientes, seguido del nº 23 en un 37.66%. El tamaño del anillo aórtico medido por el medidor universal más frecuente fue de 23mm en 46 pacientes (29.87%)

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

El resto de las características operatorias se describen en la *Tabla 8*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables operatorias entre grupos.

Tabla 8: Características operatorias

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	P
Miniesternotomía	11 (22.92%)	8 (15.69%)	4 (7.27%)	23 (14.94%)	0.083
Tiempo de CEC (min)	78.5 (IQR 61.5 – 92.5)	73 (IQR 56 – 94)	76 (IQR 65 – 98)	75 (IQR 61 – 94)	0.624 τ
Tiempo de Isquemia (min)	61 (IQR 51 – 78)	57 (IQR 47 – 67)	61 (IQR 51 – 81)	60 (IQR 50 – 77)	0.352 τ
Tallo Hegar (mm)					0.892
19	2 (4.17%)	6 (11.76%)	4 (7.27%)	12 (7.79%)	
20	3 (6.25%)	2 (3.92%)	2 (3.64%)	7 (4.55%)	
21	10 (6.49%)	12 (23.53%)	15 (27.27%)	37 (24.03%)	
22	5 (3.25%)	8 (15.69%)	7 (12.73%)	20 (12.99%)	
23	20 (14.94%)	10 (19.61%)	16 (29.09%)	46 (29.87%)	
24	3 (6.25%)	4 (7.84%)	4 (7.27%)	11 (7.14%)	
25	5 (3.25%)	9 (17.64%)	7 (12.73%)	21 (13.64%)	
Tamaño prótesis (mm)					0.894
19	5 (10.42%)	10 (19.61%)	7 (12.73%)	22 (14.29%)	
21	19 (39.58%)	18 (35.29%)	22 (40.00%)	59 (38.31%)	

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	P
23	22 (45.83%)	16 (31.37%)	20 (36.36%)	58 (37.66%)	
25	2 (4.17%)	7 (13.73%)	5 (9.09%)	14 (9.09%)	
27	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.82%)	1 (0.65%)	
CABG concomitante	9 (18.75%)	12 (23.53%)	15 (27.27%)	36 (23.38%)	0.604 τ

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ : Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

7.4 EVENTOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

La mediana de estancia en UCI fue de 1 día (IQR 1 – 3) y la de estancia hospitalaria de 8 días (IQR 7 –11). Cuatro pacientes (2.60%) fallecieron durante el ingreso. Tres de los pacientes fallecidos tenían implantada una prótesis *Crown PRT™* y un paciente una prótesis *Trifecta™*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad hospitalaria entre grupos (p=0.211).

Un paciente falleció por un ACV isquémico de la arteria cerebral media derecha y tres pacientes fallecieron por fracaso multiorgánico, dos tras un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y un paciente por un shock hemorrágico por un hematoma retroperitoneal.

La *Tabla 9* compara los eventos en el postoperatorio inmediato en los diferentes grupos.

Tabla 9: Eventos postoperatorios

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	P
IOT >24h	2 (4.17%)	5 (9.80%)	3 (5.45%)	10 (6.49%)	0.509 _τ
Estancia en UCI (días)	1 (IQR 1 – 2)	1 (IQR 1 – 3)	1 (IQR 1 – 3)	1 (IQR 1 – 3)	0.126 _τ
Estancia hospitalaria (días)	8 (IQR 7 – 10.5)	8 (IQR 7 – 12)	7 (IQR 7 – 10)	8 (IQR 7 – 11)	0.731 _τ
Mortalidad intrahospitalaria	0 (0.0%)	3 (5.88%)	1 (1.82%)	4 (2.60%)	0.211

Las variables continuas se resumieron con la media ± desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ: Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

7.5 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

En el ecocardiograma realizado en el postoperatorio inmediato, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto al gradiente máximo, gradiente medio, área valvular y velocidad máxima, como se puede observar en la *Tabla 10*.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Tabla 10: Características ecocardiográficas en el postoperatorio inmediato

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=48)	Trifecta™ (n=54)	Totales (N=150)	p
Gradiente máximo aórtico (mmHg)	15.6 (IQR 12.9 – 21.9)	17.8(IQR 9.1 – 25.2)	11.6 (IQR 7.8 – 14.9)	14.5 (IQR 9.6 – 20)	0.001 τ
Gradiente medio aórtico (mmHg)	7.6 (IQR 5.8 – 12.4)	8.3 (IQR 4.8 – 12.4)	4.8 (IQR 3.3 – 6.7)	6.7 (IQR 4.4 – 9.7)	0.001 τ
Velocidad máxima (cm/s)	229.76 \pm 54.35	229.87 \pm 57.11	192.61 \pm 40.86	217.22 \pm 53.77	0.006
Área valvular (cm²)	1.7 (IQR 1.5 – 2)	1.6 (IQR 1.3 – 1.8)	1.85 (IQR 1.6 – 2.1)	1.7 (IQR 1.5 – 2)	0.026 τ
FEVI %	62.8 (IQR 55.3 – 65)	60.9 (IQR 54.9 – 65.3)	60.5 (IQR 54.75 – 65.9)	61.9 (IQR 55.2 – 65.3)	0.912 τ
Masa previa (g)	216.6 (IQR 146.2 –276.4)	203.4 (IQR 152 – 255)	205.4 (IQR 175.6 – 258)	207.1 (IQR 155 – 260.4)	0.674 τ
VTSVI (ml)	36.2 (IQR 22.6 – 50.6)	27.7 (IQR 21.9 – 46)	30.8 (IQR 20.5 – 39.3)	32 (IQR 20.7 – 46)	0.549 τ
VTDVI (ml)	91.7 (IQR 61 – 122.8)	77.5 (IQR 60.8 – 99.2)	77.1 (IQR 57.3 – 100.1)	78.2 (IQR 58.4 – 106.3)	0.505 τ
TAPSE (cm)	1.6 \pm 0.4	1.6 \pm 0.4	1.4 \pm 0.4	1.5 \pm 0.4	0.133

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ : Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

Los pacientes con prótesis *Trifecta™* presentaron una mediana del gradiente máximo aórtico de 11.6 mmHg (IQR 7.8 – 14.9), los de la prótesis

Carpentier Perimount Magna Ease™ de 15.6 mmHg (IQR 12.9 – 21.9) y los de la prótesis *Crown PRT™* de 17.8 mmHg (IQR 9.1 – 25.2).

La mediana del gradiente medio aórtico para la prótesis *Trifecta™* fue de 4.8 mmHg (IQR 3.3 – 6.7), los de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* de 7.6 mmHg (IQR 5.8 – 12.4) y los de la prótesis *Crown PRT™* de 8.3 mmHg (IQR 4.8 – 12.4).

7.6 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS AL MES POSTOPERATORIO

En el ecocardiograma realizado al mes postoperatorio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al gradiente aórtico medio, gradiente aórtico máximo, velocidad máxima y volumen telediastólico del ventrículo izquierdo entre las tres prótesis estudiadas.

Los pacientes con prótesis *Trifecta™* presentaron una mediana del gradiente máximo aórtico al mes postoperatorio de 11.6 mmHg (IQR 8.1 – 14.7), los de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* de 16.5 mmHg (IQR 12.9 – 21.5) y los de la prótesis *Crown PRT™* de 20.5 mmHg (IQR 11 – 26.3).

La mediana del gradiente medio aórtico para la prótesis *Trifecta™* al mes postoperatorio fue de 5.7 mmHg (IQR 3.7 – 7.4), los de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* de 8.1 mmHg (IQR 6.5 – 10.7) y los de la prótesis *Crown PRT™* de 10.1 mmHg (IQR 5.8 – 14.8).

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

La prótesis *Crown PRT™* presentaba un gradiente medio y máximo aórtico y una velocidad máxima mayor que las otras dos prótesis en el ecocardiograma realizado al mes de la intervención.

La *Tabla 11* recoge las principales características del ecocardiograma realizado al mes postoperatorio.

Tabla 11: Características ecocardiográficas al mes postoperatorio

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=48)	Trifecta™ (n=54)	Totales (N=150)	p
Gradiente máximo aórtico (mmHg)	16.5 (IQR 12.8 – 21.5)	20.5 (IQR 11 – 26.3)	11.6 (IQR 8.1 – 14.7)	15 (IQR 9.4 – 22)	0.001 τ
Gradiente medio aórtico (mmHg)	8.1 (IQR 6.5 – 10.7)	10.1 (IQR 5.8 – 14.8)	5.7 (IQR 3.7 – 7.4)	7.4 (IQR 4.9 – 11.3)	0.001 τ
Velocidad máxima (cm/s)	226.17 ± 42.09	230.75 ± 71.74	200.33 ± 43.66	219.6 ± 55.8	0.025
Área valvular (cm²)	1.9 (IQR 1.6 – 2.1)	1.7 (IQR 1.4 – 2.2)	1.7 (IQR 1.5 – 2)	1.8 (IQR 1.5 – 2.1)	0.6613 τ
FEVI %	61.0 (IQR 56.5 – 68.1)	63.4 (IQR 58.2 – 70.3)	63.6 (IQR 59 – 68)	63 (IQR 57.9 – 69)	0.720 τ
Masa (g)	207.7 (IQR 172.7 – 257)	196 (IQR 140.8 – 217.4)	194.7 (IQR 163 – 244.1)	199.8 (IQR 163.9 – 236.5)	0.120 τ
VTSVI (ml)	34.1 (IQR 24.6 – 46.1)	25.9 (IQR 17.2 – 39.0)	30.6 (IQR 17.6 – 40.9)	31.1 (IQR 18.9 – 41.5)	0.099 τ
VTDVI (ml)	90.3 (IQR 72.1 – 125.2)	79.3 (IQR 55.9 – 99)	82.1 (IQR 54 – 109.8)	82 (IQR 61.5 – 109.4)	0.046 τ
TAPSE (cm)	1.7 (IQR 1.4 – 1.9)	1.7 (IQR 1.4 – 1.8)	1.7 (IQR 1.5 – 1.8)	1.7 (IQR 1.4 – 1.8)	0.718 τ
Insuficiencia aórtica					0.409 τ

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=48)	Trifecta™ (n=54)	Totales (N=150)	p
Grado I	2 (4.16%)	6 (12.5%)	5 (9.26%)	13 (8.67%)	
Grado II	2 (4.16%)	1 (2.08%)	4 (7.41%)	7 (4.67%)	

Las variables continuas se resumieron con la media ± desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ: Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal

7.7 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS A LOS 6 MESES DE LA INTERVENCIÓN

El gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico y velocidad máxima a los 6 meses tras la intervención diferían en los tres grupos de estudio. Al igual que en el ecocardiograma al mes postoperatorio, estos valores fueron mayores para la prótesis *Crown PRT™* que para la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Trifecta™*.

Los pacientes con prótesis *Trifecta™* presentaron una mediana del gradiente máximo aórtico a los 6 meses tras la intervención de 12.8 mmHg (IQR 8.6 – 17.7), los de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* de 16.1 mmHg (IQR 12.6 – 20) y los de la prótesis *Crown PRT™* de 20.1 mmHg (IQR 12.8 – 25.2).

La mediana del gradiente medio aórtico para la prótesis *Trifecta™* a los 6 meses tras la intervención fue de 6.5 mmHg (IQR 4 – 8.3), los de la prótesis

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Carpentier Perimount Magna Ease™ de 8.3 mmHg (IQR 6.6 – 10.3) y los de la prótesis Crown PRT™ de 10.4 mmHg (IQR 6.2 – 14.1).

Tabla 12: Características ecocardiográficas al 6º mes postoperatorio

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=46)	Trifecta™ (n=53)	Totales (N=147)	P
Gradiente máximo aórtico (mmHg)	16.1 (IQR 12.6 – 20)	20.1 (IQR 12.8 – 25.2)	12.8 (IQR 8.6 – 17.7)	16 (IQR 11 – 21.2)	0.007 τ
Gradiente medio aórtico (mmHg)	8.3 (IQR 6.6 – 10.3)	10.4 (IQR 6.2 – 14.1)	6.5 (IQR 4 – 8.3)	8 (IQR 5.6 – 10.9)	0.001 τ
Velocidad máxima (cm/s)	226.7(IQR 200.9 – 239.9)	230.5(IQR 201.4 – 259)	207.1(IQR 176 – 232.7)	219(IQR 189 – 245.7)	0.010 τ
Área valvular (cm²)	1.6 (IQR 1.4 – 1.9)	1.6 (IQR 1.4 – 1.8)	1.7 (IQR 1.5 – 2.1)	1.6 (IQR 1.4 – 2)	0.379 τ
FEVI %	64 (IQR 58.1 – 66.1)	64.9 (IQR 58.6 – 68.9)	62.6 (IQR 56.4 – 66)	63.7 (IQR 57.1 – 67.7)	0.271 τ
Masa (g)	199.7(IQR 167.9 – 232.9)	187.4(IQR 145.7 – 212.5)	196.4(IQR 158.9 –233.7)	194.4(IQR 159.7 – 228.3)	0.403 τ
VTSVI (ml)	27.8 (IQR 20.1 – 37.1)	30.2 (IQR 20.4 – 45.4)	27.4 (IQR 20.9 – 40.8)	29 (IQR 21.3 – 39.8)	0.680 τ
VTDVI (ml)	81.1 (IQR 62.5 – 99.5)	80.1 (IQR 62 – 112.2)	76.25 (IQR 62.5 – 98.1)	79 (IQR 62.4 – 105.4)	0.822 τ
TAPSE (cm)	1.7 (IQR 1.6 – 1.9)	1.7 (IQR 1.5 – 2)	1.7 (IQR 1.5 – 1.9)	1.7 (IQR 1.6 – 1.9)	0.953 τ
Insuficiencia aórtica					0.139 τ
Grado I	1 (2.08%)	7 (15.22%)	7 (13.21%)	15 (10.20%)	
Grado II	3 (6.25%)	1 (2.17%)	2 (3.77%)	6 (4.08%)	

Las variables continuas se resumieron con la media ± desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ: Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

7.8 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS A LOS 12 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN

A los 12 meses tras la intervención, el gradiente máximo aórtico, el gradiente medio aórtico y la velocidad máxima presentaban diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes prótesis.

La mediana del gradiente máximo aórtico fue mayor para el grupo *Crown PRT™* 21.4 mmHg (IQR 14.5 – 26.7), seguido de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* con 17.5 mmHg (IQR 11.3 – 26) y por último para la prótesis *Trifecta™* con una mediana del gradiente máximo de 13 mmHg (IQR 9.6 – 17.8).

La mediana del gradiente medio aórtico fue mayor para el grupo *Crown PRT™* 10.4 mmHg (IQR 7 – 13.3), seguido de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* con 7.75 mmHg (IQR 6.1 – 12) y por último para la prótesis *Trifecta™* con una mediana del gradiente medio de 6.6 mmHg (IQR 4.8 – 8.6).

La mediana de la velocidad máxima fue mayor para el grupo *Crown PRT™* 237.8 cm/s (IQR 195.9 – 261.9), seguido de la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* con 227.05 cm/s (IQR 202.0 – 268.8) y por último para la prótesis *Trifecta™* con una mediana de la velocidad aórtica máxima de 209.7 cm/s (IQR 176.5 – 241.4).

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables analizadas.

La *Tabla 13* recoge las principales características ecocardiográficas al año tras la intervención.

Tabla 13: Características ecocardiográficas a los 12 meses tras la intervención

	Magna Ease™ (n=47)	Crown PRT™ (n=44)	Trifecta™ (n=51)	Totales (N=142)	p
Gradiente máximo aórtico (mmHg)	17.5 (IQR 11.3 – 26)	21.4 (IQR 14.5 – 26.7)	13 (IQR 9.6 – 17.8)	16.9 (IQR 11.1 – 25)	0.003 τ
Gradiente medio aórtico (mmHg)	7.8 (IQR 6.1 – 12)	10.4 (IQR 7 – 13.3)	6.6 (IQR 4.8 – 8.6)	7.75 (IQR 5.3 – 11.9)	0.003 τ
Velocidad máxima (cm/s)	227.05 (IQR 202.0 –268.8)	237.8 (IQR 195.9 –261.9)	209.7 (IQR 176.5 –241.4)	222.6 (IQR 194.1 – 259.2)	0.025 τ
Área valvular (cm²)	1.4 (IQR 1.3 – 1.7)	1.4 (IQR 1.2 – 1.7)	1.65 (IQR 1.4 – 2)	1.55 (IQR 1.2 – 1.8)	0.242 τ
FEVI %	62.9 (IQR 60 – 67.9)	61 (IQR 58.6 – 65.7)	60.7 (IQR 56.1 – 66.9)	61.5 (IQR 57.2 – 67.5)	0.738 τ
Masa (g)	168.7 (IQR 134.7 – 214)	184.7 (IQR 147.8 –229.9)	191 (IQR 143.9 – 230.2)	182.3 (IQR 144.5 – 230.1)	0.533 τ
VTSVI (ml)	26.8 (IQR 20.1 – 38.5)	34 (IQR 24 – 39.4)	30.6 (IQR 20 – 43)	31.5 (IQR 20.4 – 48)	0.839 τ
VTDVI (ml)	80.9 (IQR 61.7 – 121.1)	79.6 (IQR 59.5 – 97.8)	79.4 (IQR 60.8 – 102.5)	80.1 (IQR 60.8 – 105.8)	0.599 τ
TAPSE (cm)	1.8 (IQR 1.7 – 1.9)	1.7 (IQR 1.6 – 2.0)	1.8 (IQR 1.6 – 2.0)	1.7 (IQR 1.6 – 1.9)	0.467 τ

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Magna Ease™ (n=47)	Crown PRT™ (n=44)	Trifecta™ (n=51)	Totales (N=142)	p
Insuficiencia aórtica					0.972 τ
Grado I	6 (12.77%)	5 (11.36%)	6 (11.76%)	17 (11.97%)	
Grado II	1 (2.13%)	1 (2.27%)	1 (1.96%)	3 (2.11%)	
Grado III-IV	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.96%)	1 (0.70%)	

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ : Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

Como se observa en la *Tabla 14*, tras el análisis de comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni, el gradiente máximo aórtico fue menor para la prótesis Trifecta™ que para la prótesis Crown PRT™ ($p=0.03$), y el gradiente medio aórtico fue menor para la prótesis Trifecta™ que para la prótesis Crown PRT™ ($p=0.03$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prótesis Crown PRT™ y Carpentier Perimount Magna Ease™, ni entre la prótesis Trifecta™ y Carpentier Perimount Magna Ease™ ($p>0.05$).

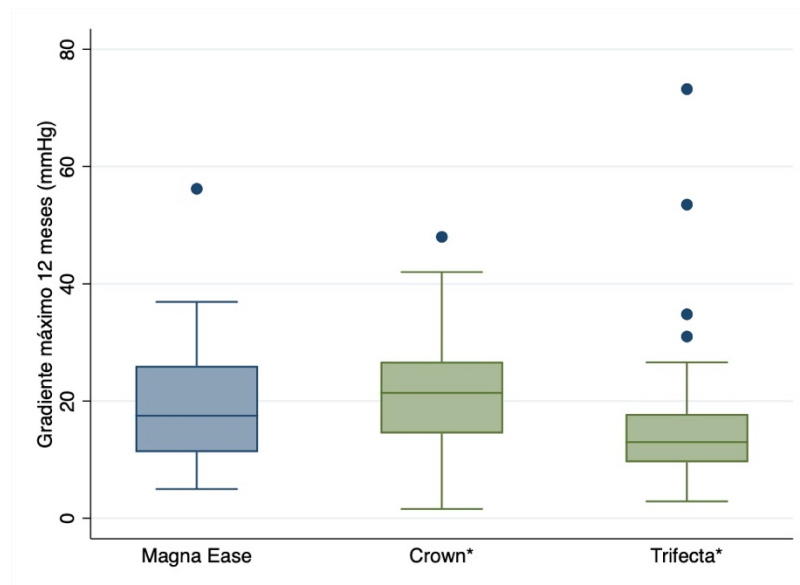
Tabla 14: Comparaciones múltiples entre las variables ecocardiográficas analizadas a los 12 meses tras la intervención

	Crown PRT™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Crown PRT™ Dif (IC 95%)
Gradiente máximo aórtico	2.8 (– 3.5 ; 8.0)	– 3.5 (– 8.6 ; 1.5)	– 6.3 (– 11.2 ; – 1.4)*
Gradiente medio aórtico	1.7 (–1.2 ; 4.5)	–1.9 (– 4.7 ; 0.8)	– 3.6 (– 6.3 ; – 0.9)Ψ
Velocidad máxima	– 0.7 (– 26.9 ; 25.6)	– 20.1 (– 44.7 ; 4.6)	– 19.4 (– 44.4 ; 5.6)
Área valvular	– 0.1 (– 49 ; – 0.3)	0.1 (– 0.2 ; 0.5)	0.2 (– 0.1 ; 0.6)
FEVI	– 0.1 (– 3.9 ; 3.7)	– 0.5 (– 4.2 ; 3.2)	– 0.4 (– 4.0 ; 3.2)
Masa	10.1 (– 18.5 ; 38.6)	9.3 (– 17.4 ; 35.9)	– 0.8 (– 27.7 ; 26.1)
VTSVI	2.5 (– 5.8 ; 10.8)	0.5 (– 7.3 ; 8.6)	– 2.1 (– 9.8 ; 5.7)
VTDVI	– 7.6 (– 24.1 ; 8.9)	– 8.2 (– 23.5 ; 7.1)	– 0.6 (– 15.9 ; 14.7)
TAPSE	– 0.1 (– 1.2 ; 0.4)	0.8 (– 0.3 ; 1.8)	0.9 (– 0.1 ; 1.9)

*Trifecta vs Crown PRT™, p= 0.03, Ψ Trifecta vs Crown PRT™, p=0.03.

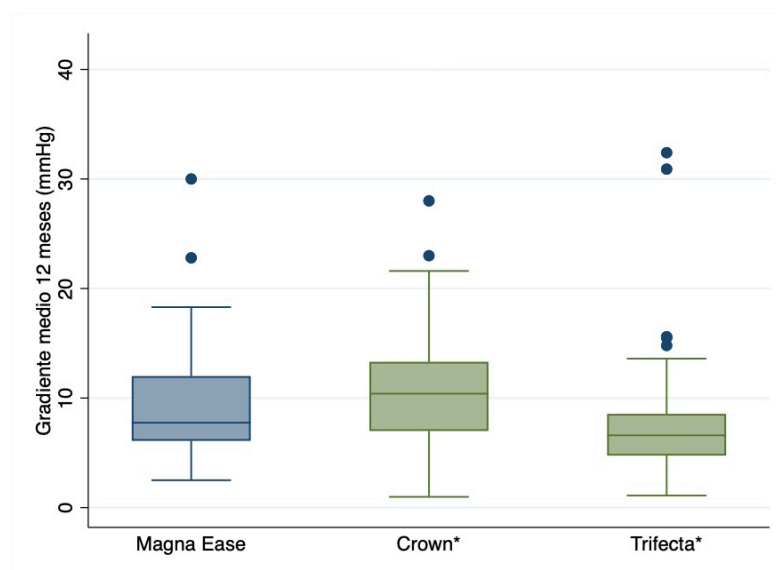
La *Gráfica 1* y *2* representan un Box Plot del gradiente máximo y medio a los 12 meses tras la cirugía por tipo de prótesis, en el cual se pueden observar las diferencias encontradas previamente descritas entre la prótesis *Trifecta™* y *Crown PRT™*.

Gráfica 1: Box Plot gradiente máximo a los 12 meses tras la intervención por tipo prótesis



**Diferencias estadísticamente significativas entre prótesis TrifectaTM y Crown PRTTM, $p=0.03$.*

Gráfica 2: Box Plot gradiente medio a los 12 meses tras la intervención por tipo de prótesis

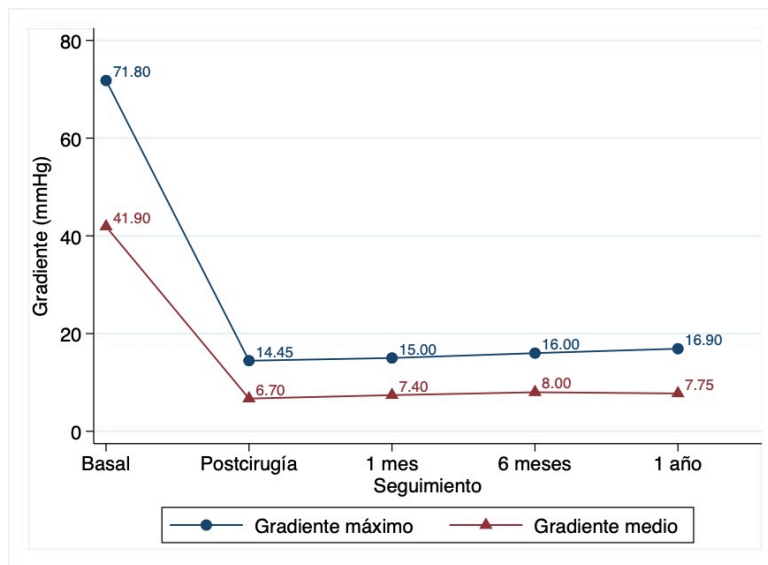


**Diferencias estadísticamente significativas entre la prótesis TrifectaTM y Crown PRTTM, $p=0.03$.*

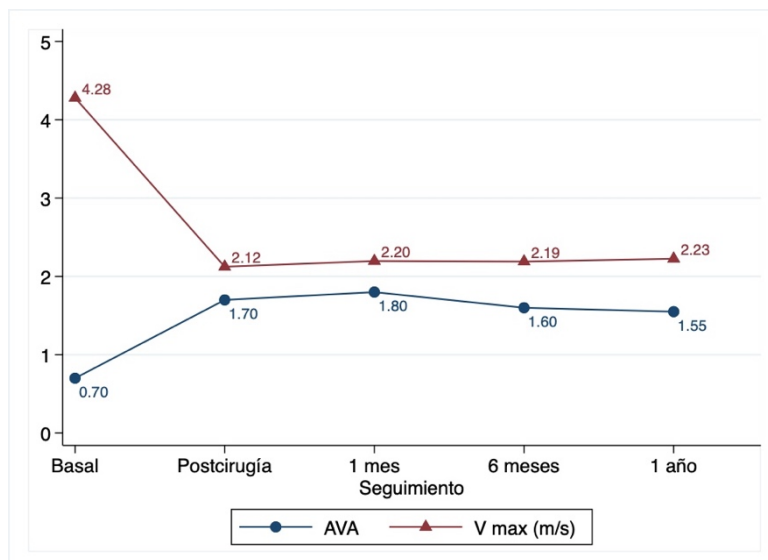
Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Los Gráficos 3 y 4 representan la mediana del gradiente máximo, gradiente medio, velocidad máxima y área valvular del ecocardiograma preoperatorio, postoperatorio, al mes, a los 6 meses y al año de seguimiento.

Gráfica 3: Diagrama de líneas de las medianas del gradiente medio y máximo desde el preoperatorio hasta el año de la intervención

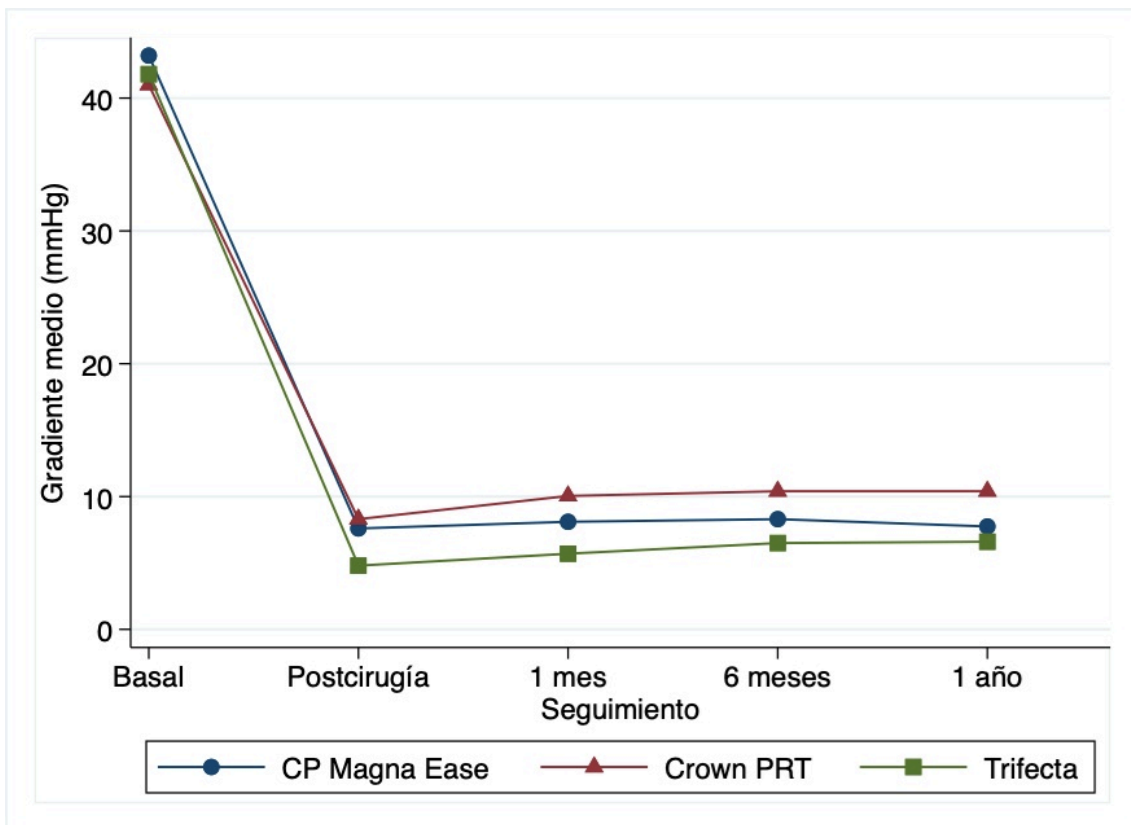


Gráfica 4: Diagrama de líneas de las medianas del área valvular y velocidad máxima desde el preoperatorio hasta el año de la intervención



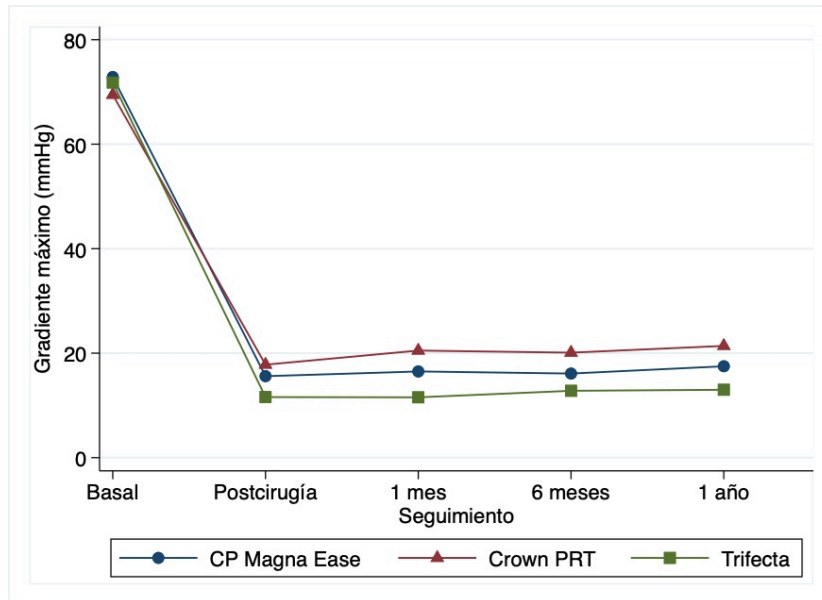
Los Gráficos 4,5,6 y 7 representan la mediana del gradiente máximo, gradiente medio, velocidad máxima y área valvular del ecocardiograma preoperatorio, postcirugía, al mes, a los 6 meses y al año de la intervención por tipo de prótesis. Podemos observar como la prótesis Trifecta™ fue la que presentó un mejor comportamiento hemodinámico con menores gradientes medios y máximos, menor velocidad máxima y mayor área valvular durante todo el seguimiento.

Gráfica 5: Diagrama de líneas de la mediana del gradiente medio según el tipo de prótesis desde el preoperatorio hasta el año de la intervención

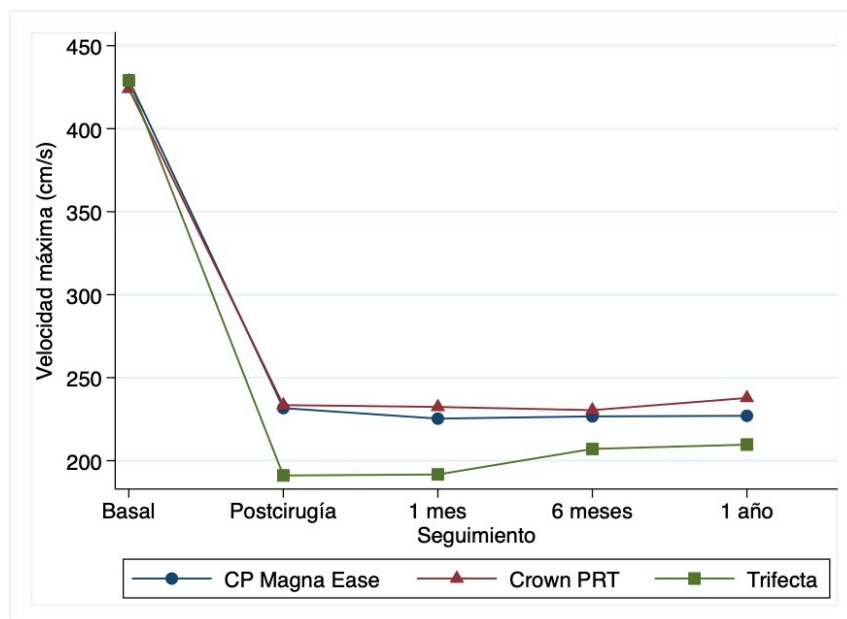


Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

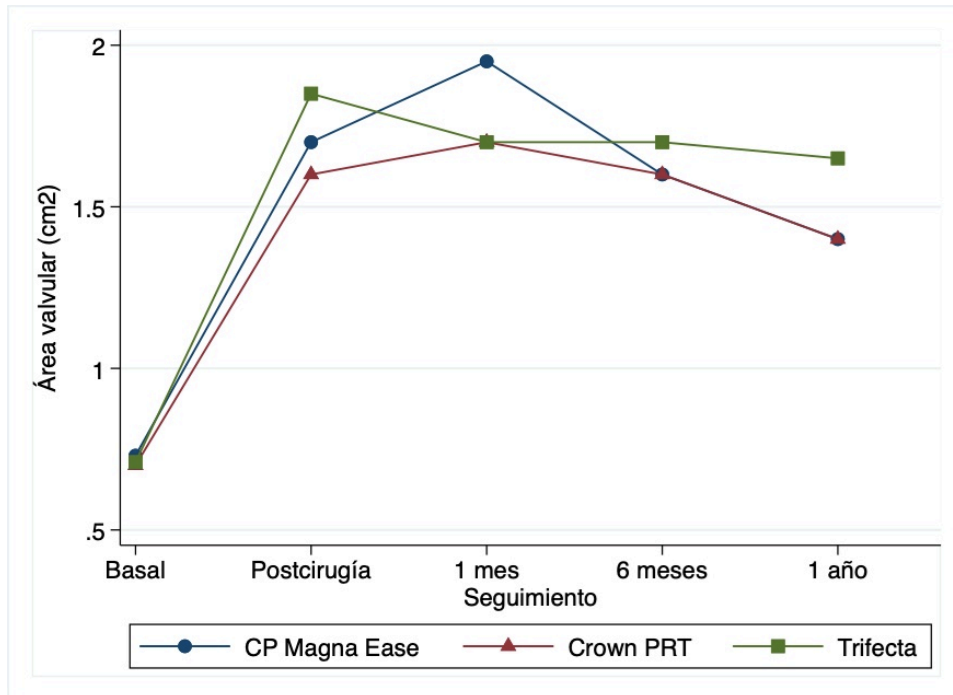
Gráfica 6: Diagrama de líneas de la mediana del gradiente máximo según el tipo de prótesis desde el preoperatorio hasta el año de la intervención



Gráfica 7: Diagrama de líneas de la mediana de la velocidad máxima según el tipo de prótesis desde el preoperatorio hasta el año de la intervención



Gráfica 8: Diagrama de líneas de la mediana del área valvular según el tipo de prótesis desde el preoperatorio hasta el año de la intervención



7.9 ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Se realizó una comparación de los pacientes estratificada por tipo de prótesis y tamaño protésico. Se realizaron dos grupos de estudio, uno con pacientes con prótesis menores o iguales a 21mm y otro con pacientes con prótesis mayores a 21mm (*Tabla 15*).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico y velocidad máxima entre las diferentes prótesis estudiadas entre las prótesis implantadas con un tamaño mayor a 21mm (*Tabla 15*).

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Tabla 15: Características ecocardiográficas a los 12 meses estratificado por tamaño protésico

Tamaño Protesis	Variable ecográfica	Magna Ease™	Crown PRT™	Trifecta™	p
Nº <=21		n=23	n=25	n=29	
	Gradiente máximo (mmHg)	17.8 (IQR 13.6 – 25.8)	26 (IQR 19.4 – 34.3)	12.3 (IQR 9.3 – 19.9)	0.001 τ
	Gradiente medio (mmHg)	8 (IQR 6.9 – 12.0)	12 (IQR 9.4 – 18.0)	6.7 (IQR 4.3 – 10.5)	0.004 τ
	Velocidad máxima (cm/s)	236.8 (IQR 209 – 267.8)	251.4 (IQR 228.5 – 271.5)	209.7 (IQR 176.5 – 241.9)	0.033 τ
	Área valvular (cm²)	1.4 (IQR 1.2 – 1.6)	1.2 (IQR 1.2 – 1.3)	1.55 (IQR 1.3 – 1.8)	0.287 τ
Nº >21		n=24	n=19	n=22	
	Gradiente máximo (mmHg)	17.5 (IQR 11 – 27)	16 (IQR 9.2 – 21.9)	13.3 (IQR 10.2 – 17.8)	0.455 τ
	Gradiente medio (mmHg)	7.5 (IQR 5.4 – 13.0)	8.6 (IQR 5.1 – 11.4)	6.6 (IQR 4.9 – 7.3)	0.254 τ
	Velocidad máxima (cm/s)	223.4 (IQR 194.4 – 270.7)	217.3 (IQR 182.5 – 252.5)	209.7 (IQR 175.1 – 229.9)	0.274 τ
	Área valvular (cm²)	1.7 (IQR 1.5 – 2.4)	1.65 (IQR 1.5 – 1.8)	1.8 (IQR 1.6 – 2.1)	0.527 τ

Las variables continuas se resumieron con la media \pm desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ : Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

Sin embargo, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes prótesis en los pacientes que recibieron una prótesis pequeña menor o igual a 21mm.

Se realizó entonces un análisis de comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni, de manera que en prótesis pequeñas menores o iguales a 21mm, el gradiente máximo aórtico para la prótesis *Trifecta™* fue significativamente menor que para la prótesis *Crown PRT™* (p=0.004) y el gradiente medio aórtico fue significativamente menor para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™* (p=0.014). La velocidad máxima aórtica y el área valvular no presentaron diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas entre la prótesis *Crown PRT™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™*, ni entre la prótesis *Trifecta™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™* (Tabla 16).

Tabla 16: Comparaciones múltiples entre las características ecocardiográficas con diferencias estadísticamente significativas entre las prótesis con un tamaño

≤ 21

	Crown PRT™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Crown PRT™ Dif (IC 95%)
Gradiente máximo aórtico	6.7 (– 0.6 ; 14.1)	– 4.8 (– 11.9 ; 2.3)	– 11.5 (– 18.4 ; – 4.7)*
Gradiente medio aórtico	4.0 (– 3.3 ; 8.4)	– 1.9 (– 6.0 ; 2.3)	– 5.9 (– 9.9 ; – 1.9) Ψ

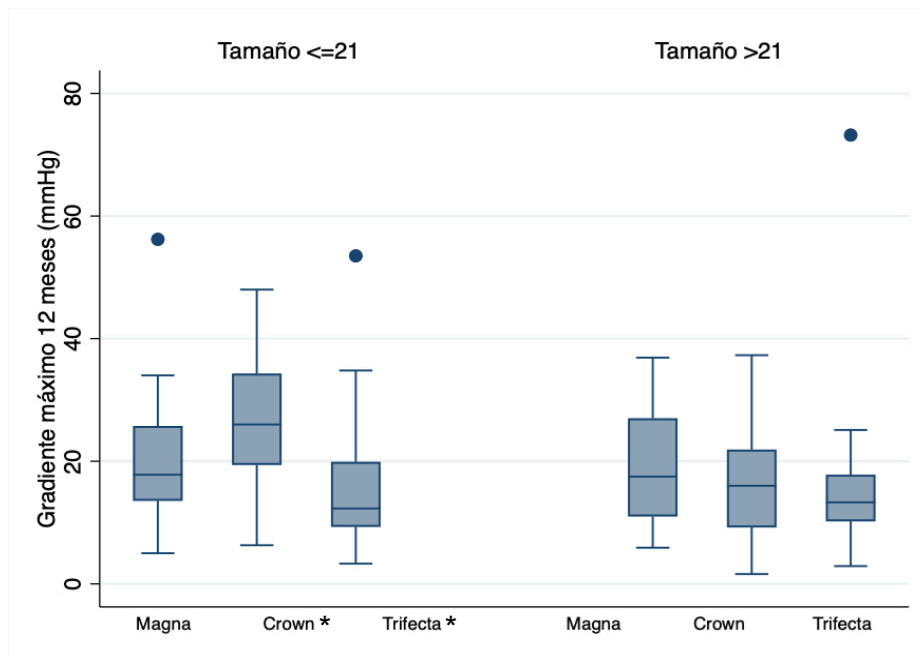
Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Crown PRT™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Crown PRT™ Dif (IC 95%)
Velocidad máxima	17.1 (– 19.5 ; 53.7)	– 21.9 (– 55.2 ; 11.3)	– 39.0 (– 73.3 ; – 4.8)
Área valvular	0.05 (– 0.4 ; 0.5)	0.2 (– 0.3 ; 0.7)	0.2 (– 0.3 ; 0.6)

*Trifecta vs Crown, P= 0.004, Ψ Trifecta vs Crown, P=0.014.

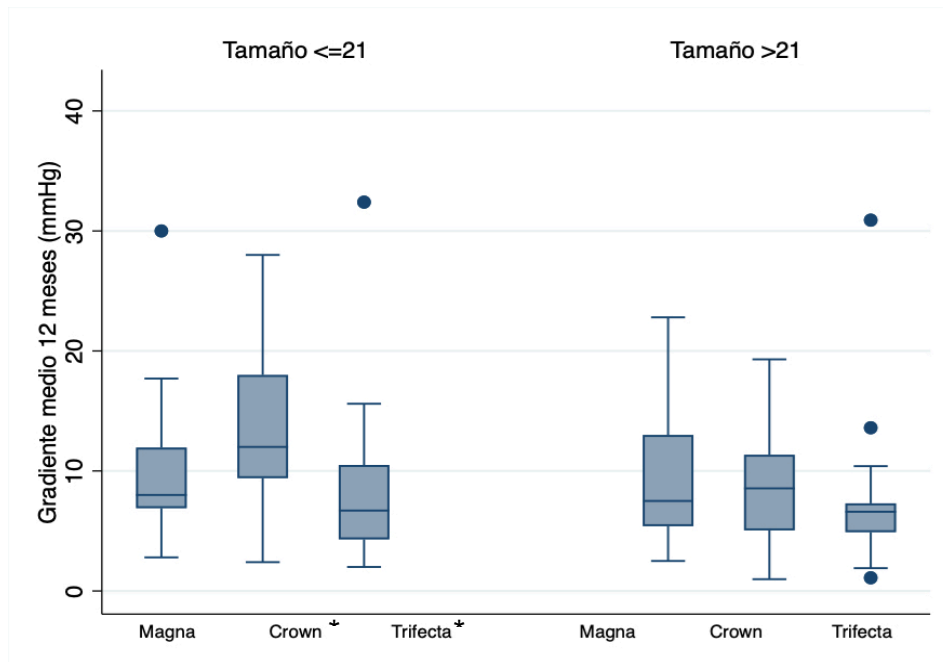
En los *gráficos 9 y 10* podemos observar en el diagrama Box Plot las diferencias en la distribución de los gradientes máximos y medios del ecocardiograma al año postoperatorio estratificado por tipo y tamaño de prótesis.

Gráfica 9: Box Plot gradiente máximo del ecocardiograma al año por tamaño y tipo de prótesis



*Diferencias estadísticamente significativas entre prótesis Trifecta™ y Crown PRT™, $p=0.004$.

Gráfica 10: Box Plot gradiente medio del ecocardiograma al año por tamaño y tipo de prótesis



**Diferencias estadísticamente significativas entre prótesis TrifectaTM y Crown PRTTM,
 $p=0.014$.*

También se realizó una comparación de los pacientes estratificada por tipo de prótesis y tamaño del anillo aórtico medido con un medidor universal. Se realizaron dos grupos de estudio, uno con anillo aórtico menor o igual a 22mm y otro con anillo aórtico mayor a 22mm (*Tabla 17*).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico y velocidad máxima entre las prótesis implantadas con un tamaño del medidor universal mayor a 22mm. Sin embargo, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las

diferentes prótesis en los pacientes con un anillo aórtico medido con el medidor universal menor o igual a 22mm.

En pacientes con un tamaño del anillo aórtico medido con el medidor universal menor o igual a 22mm, el gradiente máximo aórtico para la prótesis *Trifecta™* fue significativamente menor, que para la prótesis *Crown PRT™* (13.6mmHg vs. 26mmHg, $p=0.006$), el gradiente medio aórtico fue significativamente menor para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™* (6.6mmHg vs. 12.6mmHg, $p=0.018$), y la velocidad máxima aórtica, también fue significativamente menor para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™* (207.7mmHg vs. 256.8mmHg, $p=0.048$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas entre la prótesis *Crown PRT™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™*, ni entre la prótesis *Trifecta™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™* (Tabla 18).

Tabla 17: Características ecocardiográficas a los 12 meses estratificado por tamaño del medidor universal

Tamaño medidor	Variable ecográfica	Magna Ease™	Crown PRT™	Trifecta™	p
Nº <= 22		n=19	n=24	n=26	
	Gradiente máximo (mmHg)	17.8 (IQR 13.6 – 26.5)	26 (IQR 19.4 – 28.7)	13.6 (IQR 10.2 – 17.0)	0.001 τ
	Gradiente medio (mmHg)	8.95 (IQR 7.0 – 12.3)	12.6 (IQR 9.4 – 18)	6.6 (IQR 4.9 – 9.1)	0.003 τ

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Tamaño medidor	Variable ecográfica	Magna Ease™	Crown PRT™	Trifecta™	p
	Velocidad máxima (cm/s)	236.8 (IQR 209 – 269)	256.8 (IQR 230.2 – 271.5)	207.7 (IQR 184.2 – 241.9)	0.014 τ
	Área valvular (cm²)	1.4 (IQR 1.2 – 1.7)	1.2 (IQR 1.2 – 1.3)	1.5 (IQR 1.3 – 1.6)	0.304 τ
N° >22		n=28	n=20	n=25	
	Gradiente máximo (mmHg)	17.5 (IQR 11 – 25.5)	16 (IQR 9.4 – 21.5)	12.7 (IQR 9.3 – 19.8)	0.376 τ
	Gradiente medio (mmHg)	7.5 (IQR 5.4 – 11.9)	8.5 (IQR 5.1 – 11.1)	6.6 (IQR 4.5 – 8.2)	0.313 τ
	Velocidad máxima (cm/s)	224.8 (IQR 194.4 – 266.7)	210.8 (IQR 180 – 247.6)	210 (IQR 176.5 – 230.4)	0.197 τ
	Área valvular (cm²)	1.6 (IQR 1.3 – 2.4)	1.7 (IQR 1.5 – 1.8)	1.8 (IQR 1.6 – 2.1)	0.650 τ

Las variables continuas se resumieron con la media ± desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

τ: Pruebas no paramétricas en variables que no siguen una distribución normal.

Tabla 18: Comparaciones múltiples entre las características ecocardiográficas con diferencias estadísticamente significativas entre las prótesis con un tamaño del medidor universal ≤ 22

	Crown PRT™ vs Magna Ease™	Trifecta™ vs Magna Ease™	Trifecta™ vs Crown PRT™
	Dif (IC 95%)	Dif (IC 95%)	Dif (IC 95%)
Gradiente máximo aórtico	5.6 (– 2.2 ; 13.3)	– 5.5 (– 13.3 ; 2.2)	– 11.1 (– 17.9 ; – 4.2)*
Gradiente medio aórtico	3.5 (– 1.2 ; 8.1)	– 2.5 (– 7.2 ; 2.1)	– 6.0 (– 10.2 ; – 1.8)Ψ

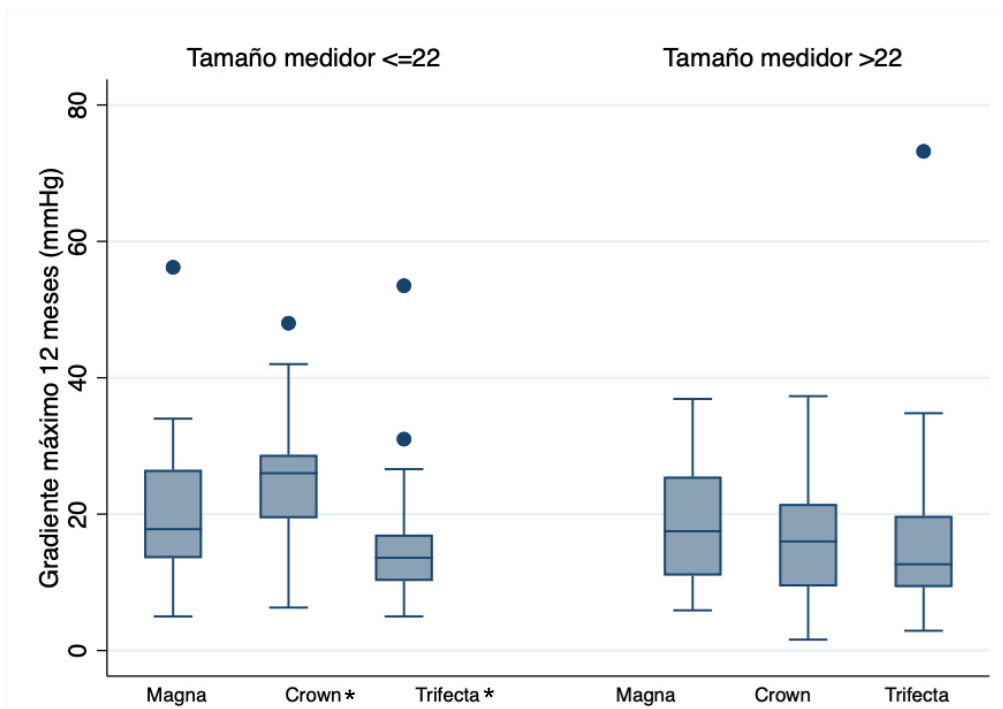
Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Crown PRT™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Magna Ease™ Dif (IC 95%)	Trifecta™ vs Crown PRT™ Dif (IC 95%)
Velocidad máxima	20.0 (– 18.8 ; 58.8)	– 23.8 (– 60.2 ; 12.7)	– 43.8 (– 79.0 ; – 8.5) φ
Área valvular	– 0.0 (– 0.5 ; 0.5)	0.1 (– 0.4 ; 0.6)	0.1 (– 0.3 ; 0.6)

*Trifecta vs Crown, P= 0.006, Ψ Trifecta vs Crown, P=0.018, φ Trifecta vs Crown, P=0.048.

Los *gráficos 11 y 12* representan los diagramas Box Plot de las diferencias en la distribución de los gradientes máximos y medios del ecocardiograma al año postoperatorio estratificado por tipo y tamaño de prótesis.

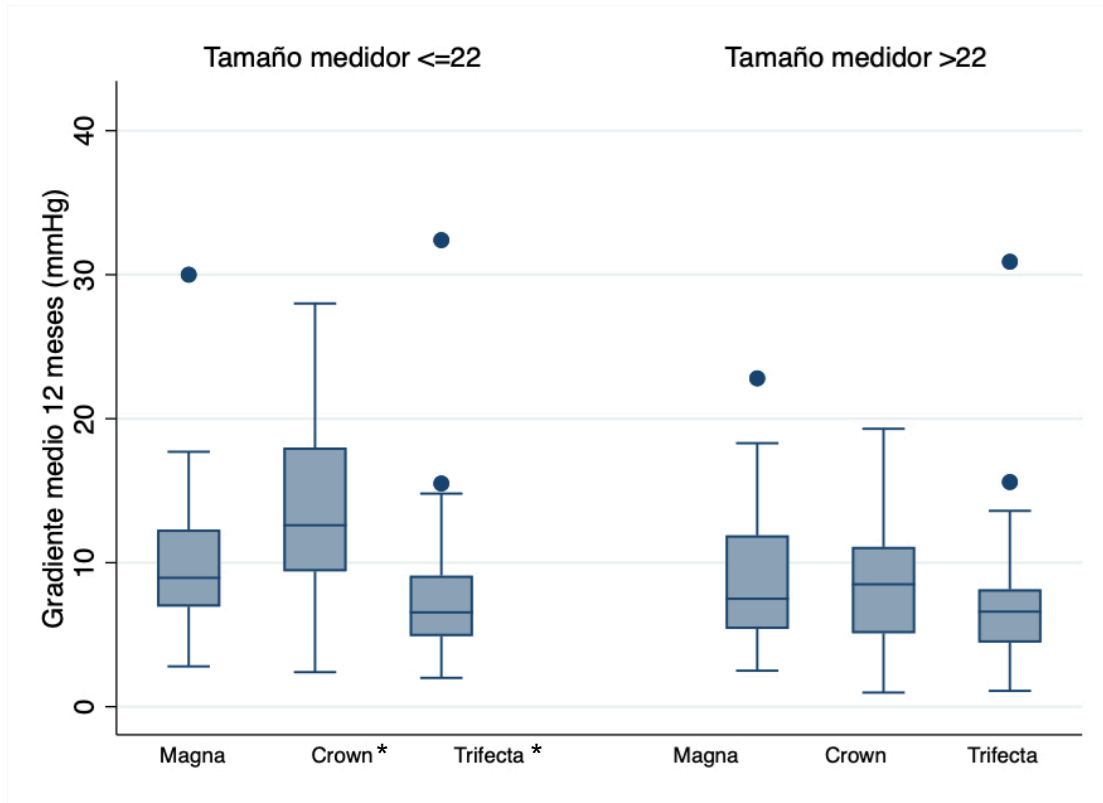
Gráfica 11: Box Plot gradiente máximo del ecocardiograma al año por tamaño del medidor universal y tipo de prótesis



*Diferencias estadísticamente significativas entre prótesis Trifecta™ y Crown PRT™,

$p=0.006$.

Gráfica 12: Box Plot gradiente medio del ecocardiograma al año por tamaño del medidor universal y tipo de prótesis



*Diferencias estadísticamente significativas entre prótesis TrifectaTM y Crown PRTTM, $p=0.018$.

7.10 EVENTOS POSTOPERATORIOS A LOS 12 MESES

Se analizó la incidencia de eventos postoperatorios a los 12 meses de la intervención, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las tres prótesis (Tabla 19). La incidencia de IAM y ACV a los 12 meses en el total de la muestra fue del 4.55%. No se produjeron complicaciones tromboembólicas. La incidencia de deterioro protésico, definido como presencia de insuficiencia aórtica intraprotésica moderada-severa o gradiente medio intraprotésico mayor o igual a 40 mmHg fue del 0.65% (n=1), de endocarditis del 2.60% (n=4) y de recambio protésico del 0.65% (n=1).

Tabla 19: Eventos postoperatorios a los 12 meses

	Magna Ease™ (n=48)	Crown PRT™ (n=51)	Trifecta™ (n=55)	Totales (N=154)	P
IAM	0 (0.00%)	4 (7.84%)	3 (5.45%)	7 (4.55%)	0.218
ACV	2 (4.17%)	3 (5.88%)	2 (3.64%)	7 (4.55%)	0.880
Complicaciones tromboembólicas	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Deterioro protésico	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.82%)	1 (0.65%)	-
Endocarditis	2 (4.17%)	0 (0.00%)	2 (3.64%)	4 (2.60%)	0.910
Recambio protésico	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.82%)	1 (0.65%)	-

Las variables continuas se resumieron con la media ± desviación estándar si se trata de variables normales y mediana e IQR si variables no lo son. Las variables categóricas se resumieron con la frecuencia absoluta y relativa (%).

Se realizó un análisis de regresión logística binaria de los eventos postoperatorios a los 12 meses entre los tres tipos de prótesis ajustado por las variables preoperatorias con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Prioridad de la cirugía). No se observaron diferencias entre grupos.

Tabla 20: Regresión logística binaria ajustada de los eventos postoperatorios a los 12 meses

	Magna Ease™ OR (IC 95%)	Crown PRT™ OR (IC 95%)	Trifecta™ OR (IC 95%)
IAM	1	1.6 (0.3 ; 7.4)	1
ICTUS	-	1.1 (0.2 ; 7.1)	0.6 (0.1 ; 4.8)

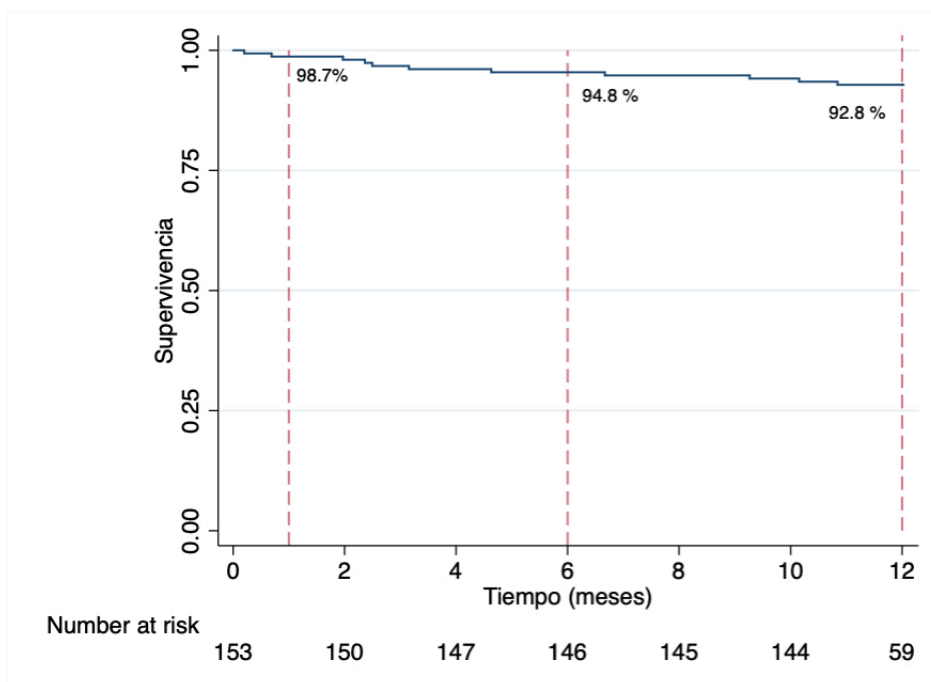
Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

	Magna Ease™	Crown PRT™	Trifecta™
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Deterioro protésico	1	1	1
Endocarditis	-	1	1.2 (0.2 ; 9.1)
Recambio protésico	1	1	1

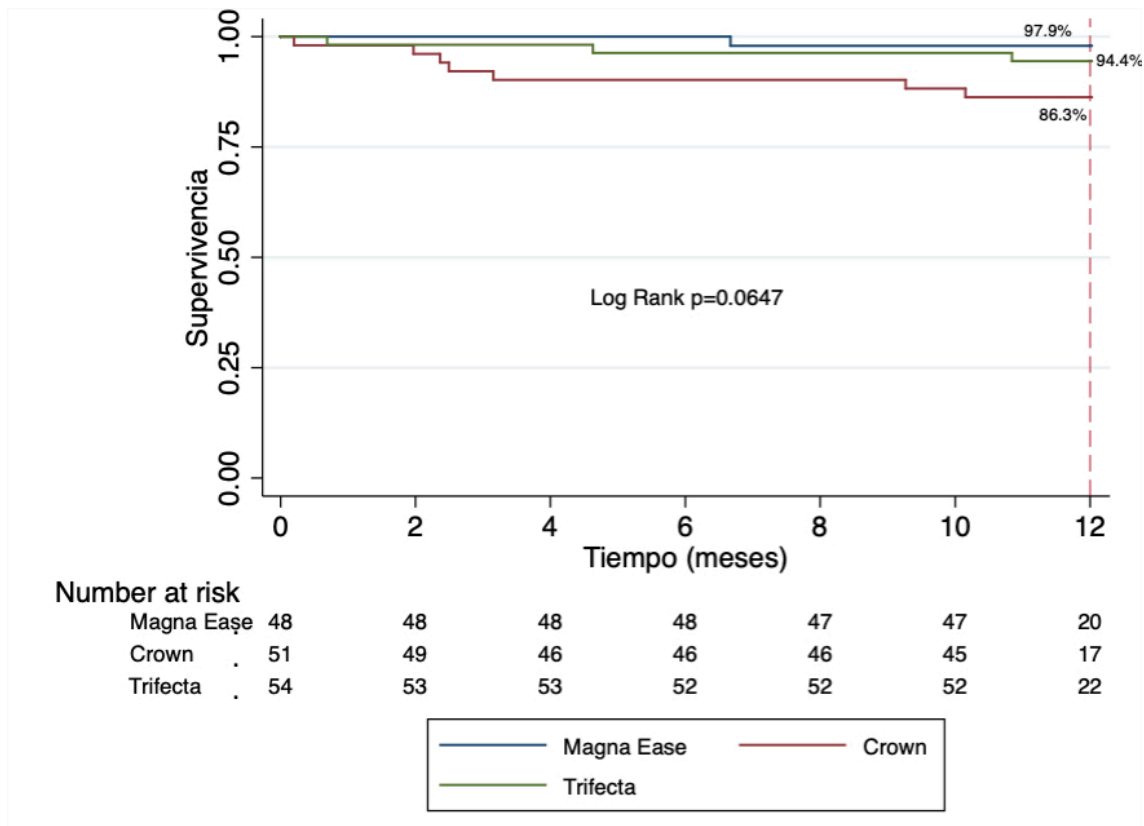
7.11 SUPERVIVENCIA A LOS 12 MESES

La supervivencia global al mes, a los 6 meses y a los 12 meses fue del 98.7%, 94.8% y 92.8% respectivamente (Gráfica 13). La supervivencia a los 12 meses para los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* fue del 97.9%, para los pacientes con prótesis *Trifecta™* del 94.4% y para pacientes con prótesis *Crown PRT™* del 86.3% y (Gráfica 14). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes prótesis (Log Rank $p=0.0647$).

Gráfica 13: Gráfico de supervivencia Kaplan-meier del total de la muestra



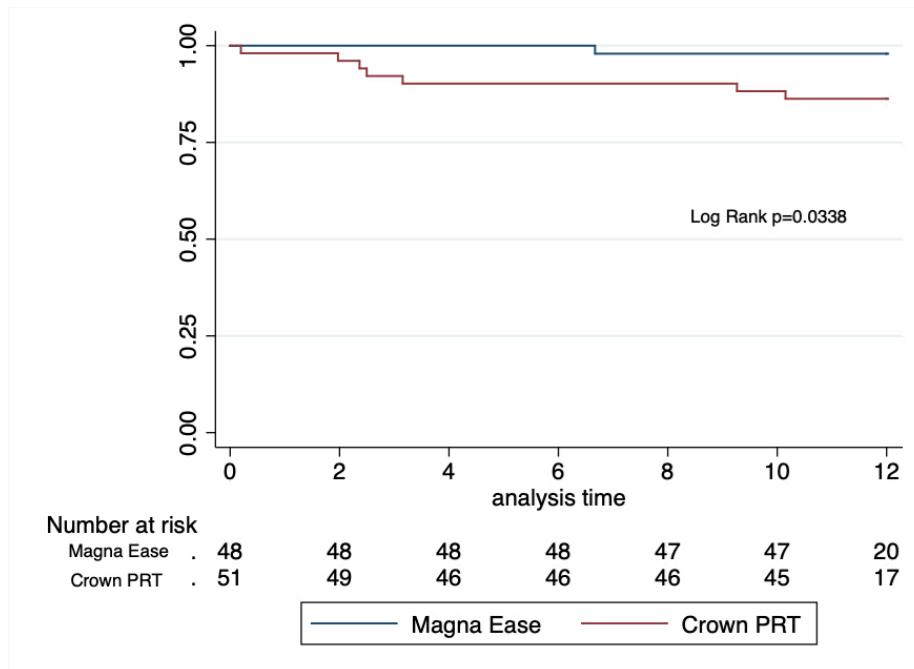
Gráfica 14: Gráfico de supervivencia Kaplan-meier por tipo de prótesis



Se realizó una comparación de la supervivencia por subgrupos, en la que se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna EaseTM* y *Crown PRTTM* (Log Rank $p=0.0338$), pero no entre los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna EaseTM* y *TrifectaTM* (Log Rank $p=0.3672$), ni entre los pacientes con prótesis *Crown PRTTM* y *TrifectaTM* (Log Rank $p=0.1511$).

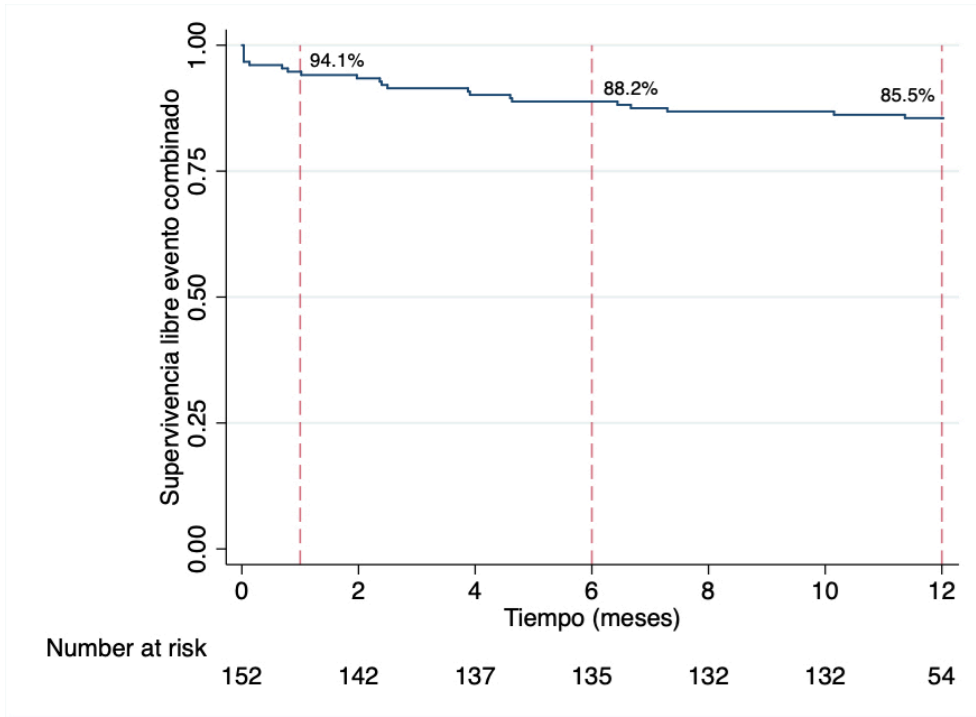
Gráfica 15: Gráfico de supervivencia de Kaplan-meier prótesis Carpentier

Perimount Magna Ease™ y Crown PRT™

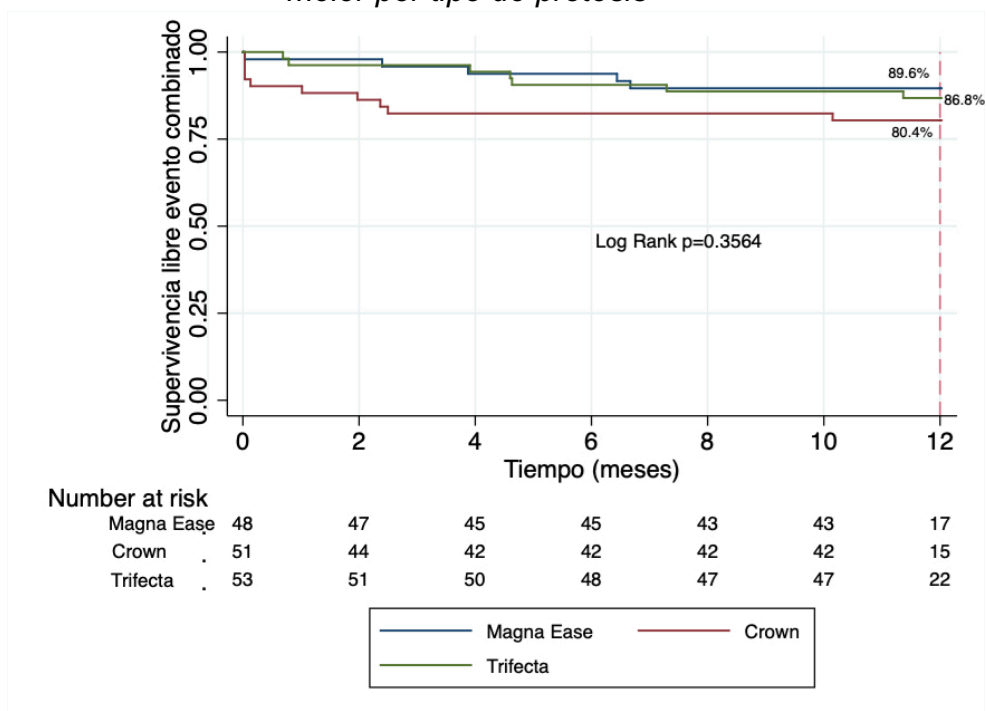


La supervivencia libre del evento combinado al mes, a los 6 meses y a los 12 meses fue del 94.1%, 88.2% y del 85.5% (*Gráfica 16*). La supervivencia libre del evento combinado a los 12 meses para la prótesis Magna Ease™ fue del 89.6%, para Crown PRT™ del 80.4% y para Trifecta™ del 86.8%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Log Rank $p=0.3564$) (*Gráfica 17*). También se realizó una comparación de la supervivencia libre del evento combinado por subgrupos sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con prótesis Carpentier Perimount Magna Ease™ y Crown PRT™ (Log Rank $p=0.1841$), ni entre los pacientes con prótesis Carpentier Perimount Magna Ease™ y Trifecta™ (Log Rank $p=0.6826$), ni entre los pacientes con prótesis Crown PRT™ y Trifecta™ (Log Rank $p=0.3301$).

Gráfica 16: Gráfico de supervivencia libre del evento combinado de Kaplan-meier



Gráfica 17: Gráfico de supervivencia libre del evento combinado de Kaplan-meier por tipo de prótesis



Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

8.1 INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial¹⁰⁹.

Se calcula que el total de muertes causadas por enfermedades cardiovasculares representan en torno al 31% del total de muertes registradas mundialmente y sólo en Europa causan 3.9 millones de muertes anualmente lo que representa un 45% de todas las muertes en Europa^{109,110}. En 2013 la OMS acordó el plan mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles entre el 2013-2020 que se centró en la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares¹⁰⁹.

En el mundo occidental la estenosis aórtica es, tras la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente^{110,111}. Entre las diferentes valvulopatías, la estenosis aórtica es la más frecuente, con una prevalencia en mayores de 65 años del 2% y del 10% en mayores de 80 años. Además, se ha observado una prevalencia de esclerosis aórtica del 26 al 34% en mayores de 65 años^{111,112}.

La insuficiencia aórtica es la tercera valvulopatía más prevalente tras la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral. La prevalencia de insuficiencia aórtica leve es del 5% en menores de 50 años y del 15% en mayores de 70 años, con una prevalencia del 0.5% de insuficiencia aórtica moderada-severa^{14,113}.

Entre el año 2000 y 2030 se prevé que el tamaño de la población mayor a 65 años crecerá en un 50%. Según los datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) en España entre 1998 y 2018 la esperanza de vida al nacer ha pasado de 75.4 años a 80.5 años en varones y de 82.3 años a 85.9 años en mujeres¹¹⁴. De manera que se prevé que la esperanza de vida en el año 2033 alcanzará los 82.9 años en varones y los 87.7 años en mujeres¹¹⁴. La aparición de la valvulopatía aórtica degenerativa está directamente relacionada con el incremento en la esperanza de vida de la población de los países desarrollados, por lo que debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento de la esperanza de vida se prevé un aumento de la incidencia de estenosis aórtica en los próximos años^{111,115}.

La estenosis aórtica degenerativa es la causa más común de remplazo valvular aórtico en países desarrollados¹¹⁶. Su patogenia es compleja ya que involucra múltiples procesos como la inflamación, el estrés oxidativo, la angiogénesis, la diferenciación osteogénica y la fibrosis, siendo ésta última el proceso más relacionado con la progresión de la estenosis aórtica. En el desarrollo de la fibrosis está involucrado el factor de crecimiento transformante B (TGF-B) que estimula la formación y el depósito de matriz extracelular¹¹⁶.

La valvulopatía bicúspide sigue siendo el defecto congénito más frecuente relacionado con la estenosis aórtica y se sabe que los pacientes con esta patología desarrollan estenosis aórtica más precozmente que pacientes con válvulas aórtica tricúspides¹¹⁶.

Por otro lado, etiologías como la enfermedad reumática se encuentran prácticamente erradicadas de los países desarrollados, sin embargo, la fiebre reumática es todavía una de las principales causas de muerte en jóvenes de países en vías de desarrollo¹¹⁵. Del 10 al 35% de los ingresos hospitalarios por causa cardiológica en los países en vías de desarrollo es debido a la fiebre reumática o a la enfermedad reumática crónica¹¹⁵.

La valvulopatía aórtica suele presentar un periodo inicial asintomático, aunque no por ello exento de riesgo de complicaciones ni mortalidad, y posteriormente, una fase sintomática en la cual la esperanza de vida disminuye radicalmente³⁶.

La estenosis de la válvula aórtica resulta en el aumento de la postcarga que provoca el desarrollo de hipertrofia de la pared ventricular de manera compensatoria para mantener la función cardiaca conservada durante años. Con el tiempo, la hipertrofia del ventrículo izquierdo puede conllevar al desarrollo de fibrosis de las capas subendocárdicas de manera que las paredes del ventrículo izquierdo no son capaces de mantener la presión sistólica ventricular y se produce el desarrollo de insuficiencia cardiaca y de otros eventos cardiovasculares^{117,118}.

En el momento diagnóstico hasta la mitad de los pacientes con estenosis aórtica severa se encuentran asintomáticos^{36,119}. Las guías europeas y americanas de manejo de las valvulopatías recomiendan tratamiento quirúrgico

en pacientes con estenosis aórtica severa sintomáticos o asintomáticos con disfunción ventricular o alteraciones en la prueba de esfuerzo. Sin embargo, el manejo óptimo de estos pacientes así como el momento apropiado para la intervención sigue siendo incierto y controvertido^{1,53}.

Un estudio reciente ha demostrado el beneficio de la cirugía precoz en pacientes asintomáticos para prevenir las complicaciones asociadas como son la disfunción ventricular o el riesgo de muerte súbita¹¹⁹. Fue un ensayo clínico multicéntrico en el que se aleatorizaron 145 pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa para ser sometidos a cirugía precoz o tratamiento conservador. Se observó que la tasa de mortalidad por causa cardiovascular postoperatoria fue significativamente menor para aquellos pacientes asintomáticos que fueron sometidos a cirugía de remplazo valvular aórtico precoz frente a aquellos en los que se decidió un manejo conservador¹¹⁹.

La progresión de la estenosis aórtica está asociada a factores de riesgo ateroscleróticos, y comparten varias características comunes con el proceso de aterosclerosis, como son la acumulación de lípidos, la calcificación e infiltración de células inflamatorias y la neoangiogénesis. Consecuentemente, en el tratamiento médico de la estenosis aórtica se recomienda la modificación de los factores de riesgo cardiovascular. A pesar de que algunos fármacos han demostrado inhibir la progresión de la enfermedad aterosclerótica, a día de hoy no existe ningún tratamiento médico que altere la historia natural de los pacientes con estenosis aórtica. Algunos estudios se han centrado en el uso de estatinas

para frenar la progresión de la estenosis, con resultados poco alentadores. La sustitución valvular es el único tratamiento capaz de disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de los pacientes debido a la posibilidad de remodelado inverso del ventrículo izquierdo y a la regresión de la hipertrofia ventricular compesadora^{116,119}.

Tradicionalmente, el remplazo valvular aórtico por una prótesis mediante cirugía era la técnica “gold standard”, sin embargo, en los últimos años el implante de una prótesis aórtica transcatóter ha surgido como alternativa a la sustitución valvular aórtica quirúrgica⁵⁶. Desde su primer implante en 2002, se ha producido un rápido crecimiento de su uso en la práctica clínica habitual para pacientes con estenosis aórtica severa debido a que se trata de un procedimiento menos invasivo^{56,116}. Inicialmente, el implante de prótesis aórticas transcatóter estaba indicado en pacientes con estenosis aórtica severa con alto riesgo quirúrgico, pero, a partir de la publicación de los resultados de diferentes estudios realizados comparando el uso de TAVI y la sustitución valvular aórtica, se ha ido extendiendo su uso en pacientes con riesgo intermedio y bajo. Aunque el procedimiento de implante de TAVI se puede realizar de forma segura y puede proporcionar buenos resultados a corto plazo, todavía no hay evidencia de su durabilidad a largo plazo¹²⁰.

El uso de bioprótesis aórticas frente a prótesis mecánicas en la cirugía de sustitución valvular aórtica ha ido incrementándose en las últimas décadas. Se ha observado un aumento del uso de prótesis aórticas biológicas del 44% en

1996 al 78% en 2006 en el Norte de América¹²¹. Según el registro alemán de 42.776 pacientes sometidos a cirugía valvular aórtica el uso de prótesis mecánicas disminuyó de manera significativa entre el 2011 al 2015 de un 12.7% a un 8.9%. Además, se produjo un aumento del uso de prótesis aórticas biológicas convencionales en pacientes mayores de 65 años del 50.1% en 2011 al 65.7% en 2015¹²². Esto es debido principalmente al envejecimiento de la población, y por tanto, por la preferencia en dicha población del uso de bioprótesis al evitar las complicaciones asociadas con la anticoagulación requerida en las prótesis mecánicas, así como por las mejoras en la durabilidad y rendimiento hemodinámico de las últimas generaciones de bioprótesis¹²³.

Las prótesis de pericardio bovino presentan mejor comportamiento hemodinámico y mayor grado de regresión ventricular que las prótesis biológicas de pericardio porcino, aunque estudios recientes demostraron que no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia entre las prótesis biológicas de pericardio porcino y bovino⁷⁶.

Actualmente están comercializadas diferentes tipos de bioprótesis aórticas con excelentes resultados hemodinámicos. En nuestro estudio se eligieron tres de las bioprótesis más implantadas a nivel occidental en el momento de la realización del estudio. Se trata de tres bioprótesis con stent de última generación, como son la prótesis *Trifecta™*, *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Crown PRT™* con el objetivo de comparar sus resultados hemodinámicos. Esta comparación se encuentra limitada principalmente por los

diferentes sistemas de medición utilizados por los diferentes fabricantes y por la variabilidad de los gradientes in vivo y del área del orificio efectiva. De manera que son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, como es el caso de nuestro estudio, para obtener resultados fiables del comportamiento de las diferentes prótesis.

8.2 CARACTERÍSTICAS BASALES

La muestra de pacientes de nuestro estudio proviene de un ensayo clínico aleatorizado realizado en nuestro centro. Fue una muestra representativa de enfermos con valvulopatía aórtica de la población general. Estuvo formada por un total de 154 pacientes intervenidos de sustitución valvular aórtica. A día de hoy, y debido al incremento del uso de prótesis aórticas transcatóter en nuestro medio y su progresiva extensión a pacientes de riesgo intermedio y bajo, se trata de una muestra difícil de reclutar en un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico.

Al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, se ha realizado un control adecuado de las variables entre los tres grupos. La población de pacientes a los que se le implantó una prótesis *TrifectaTM*, una prótesis *Carpentier Perimount Magna EaseTM* y una prótesis *Crown PRTTM* fueron similares comparando las variables sociodemográficas y el perfil de riesgo. La mediana de edad de nuestra muestra fue de 76.5 años (IQR 71.5 - 79.5) y el 59.7% (n=92) fueron varones.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de factores de riesgo cardiovascular. Se observó cómo se trataba de

una población con una incidencia elevada de hipertensión arterial (76%, n=117), diabetes (35.1%, n=54) y dislipemia (67.5%, n=104). Los tres grupos tuvieron una presentación clínica similar según la escala NYHA, encontrándose la mayoría de los pacientes en una clase funcional NYHA II-III preoperatoriamente (82.5%, n= 127). El riesgo, valorado por el EuroSCORE I y II, no fue diferente en los tres brazos de estudio.

La etiología más prevalente fue también la valvulopatía degenerativa en un 89.6% (n=138) de los pacientes, seguido de la valvulopatía bicúspide en un 7.8% (n=12) y por último la enfermedad reumática en un 2.6% (n=4), como en la población general.

El ensayo clínico CO.TRI.P de Van Linden et al.⁹⁹ que compararon pacientes con prótesis *Trifecta™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™* presentaron una muestra de 100 pacientes de similares características a nuestro estudio con una media de edad de 69 años, un 64% de varones y una media del EuroSCORE II del 1.8 % (± 1.4).

Suri et al.⁹⁵ en su ensayo clínico comparativo de bioprótesis *Carpentier Perimount Magna™*, *Mitroflow™* y *Epic™* presentaron una mediana de edad de 77 años. La valvulopatía más frecuente fue la degenerativa en casi un 80%, seguido de la valvulopatía bicúspide y por último la reumática en menos de un 5%.

8.3 CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS

En un 31.2% (n=48) se implantó una prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™*, en un 32.1% (n= 51) una prótesis *Crown PRT™* y en un 35.7% (n=55) una prótesis *Trifecta™*.

Comparando la muestra de nuestro estudio, se observó una mayor realización de miniesternotomías en los procedimientos en los que se implantó una prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* (22.92%) y *Crown PRT™* (15.69%), frente a la prótesis *Trifecta™* (14.94%), sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Esto pudo estar en relación a que en un 27.3% (n=15) de los pacientes a los que se le implantó una prótesis *Trifecta™* se realizó una cirugía de revascularización coronaria de manera concomitante. En el caso de los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* la cirugía combinada se realizó en un 18.8% (n=9) y en el grupo *Crown PRT™* en un 23.5% (n=12).

Con respecto a los tiempos quirúrgicos medidos por tiempo de circulación extracorpórea y de isquemia no se observaron diferencias significativas entre las diferentes prótesis del estudio.

La estancia media hospitalaria de los pacientes sometidos a cirugía de sustitución valvular aórtica se sitúa entre los 6 y 12 días según las diferentes series descritas^{124,125}. Nuestra mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días (IQR 7 –11), similar entre los tres grupos, y no se observaron diferencias con

respecto a la tasa de mortalidad intrahospitalaria con una mortalidad global intrahospitalaria del 2.6%.

8.4 RESULTADOS

Existen pocos estudios que comparen el comportamiento hemodinámico de las diferentes bioprótesis con stent de tercera generación. El objetivo primario de nuestro estudio fue realizar una comparación del gradiente aórtico medio, gradiente aórtico máximo, velocidad máxima y área valvular cuantificado por ecocardiografía a los 12 meses tras la intervención.

El estudio TRIBECA, que se trataba un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se comparaban los resultados hemodinámicos postoperatorios de la prótesis *Trifecta™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™*, con un total de 791 pacientes analizados, presentaron una mediana del gradiente medio aórtico de 10 mmHg (IQR: 8-13) para la prótesis *Trifecta™* y de 16 mmHg (IQR:11-22) para la prótesis *Magna Ease™* a los 12 meses tras la intervención. Además, estas diferencias estadísticamente significativas se mantuvieron en todos los tamaños valvulares⁸⁸.

Hartrumpf et al.¹²⁶ en su estudio retrospectivo en el que compararon 6 tipos diferentes de bioprótesis aórticas (*Mitroflow™*, *Crown™*, *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Trifecta™*, *Perceval™* e *Intuity™*) presentaron resultados comparables con respecto a los gradientes transvalvulares para

tamaños protésicos mayores a 23mm y menores gradientes transprotésicos para la prótesis Trifecta™ en tamaños menores a 23mm.

Suri et al.⁹⁵ en su ensayo clínico aleatorizado de 300 pacientes a los que se les implantó una prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Mitroflow™* o *Epic™*, presentaron mejores resultados hemodinámicos estadísticamente significativos para pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* con anillos aórticos mayores a 23mm en el ecocardiograma del postoperatorio inmediato.

En nuestro estudio observamos como en el ecocardiograma realizado en el postoperatorio inmediato, al mes postoperatorio y a los 6 meses tras la intervención se observaron diferencias estadísticamente significativas en el gradiente máximo aórtico, gradiente medio y velocidad máxima entre los tres grupos de estudio. A los 12 meses tras la intervención se confirmó en el ecocardiograma realizado que estas diferencias permanecían en el tiempo y que la prótesis *Trifecta™* presentaba mejores resultados hemodinámicos con respecto al gradiente medio y máximo aórtico comparado con la prótesis *Crown PRT™* con diferencias estadísticamente significativas. Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas al comparar la prótesis *Trifecta™* con la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* ni al comparar la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Crown PRT™*.

Las diferencias estaban presentes en prótesis pequeñas con un tamaño igual o menor a 21mm. En estos casos, los gradientes medios y máximos aórticos de la prótesis *Trifecta™* fueron significativamente menores que los de la prótesis *Crown PRT™* (Gradiente máximo y medio prótesis *Trifecta™* 12.3 mmHg (IQR 9.3 – 19.9) y 6.7 mmHg (IQR 4.3 – 10.5); vs. Gradiente máximo y medio prótesis *Crown PRT™* 26 mmHg (IQR 19.4 – 34.3) y 12 mmHg (IQR 9.4 – 18.0)). Sin embargo, el estudio no es capaz de detectar diferencias entre la prótesis *Trifecta™* y *Carpentier Perimount Magna Ease™* ni entre la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* y la prótesis *Crown PRT™*.

Bach et al.¹²⁷ en su ensayo clínico que comparaba pacientes con prótesis *Trifecta™*, *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Freestyle™*, presentaron diferencias hemodinámicamente significativas entre la prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Trifecta™* a favor de la prótesis *Trifecta™* en el ecocardiograma realizado a los 10 meses tras la intervención.

La dificultad de realizar una comparación entre los diferentes tipos de prótesis suele erradicar en la variabilidad de las dimensiones protésicas dentro del mismo tamaño entre los diferentes fabricantes. Para comparar el verdadero rendimiento hemodinámico de las diferentes bioprótesis se debe realizar el estudio de acuerdo al diámetro del anillo aórtico, para lo cual se puede utilizar un medidor universal como un dilatador de Hegar. Uno de nuestros objetivos secundarios fue la comparación estratificada por el diámetro del anillo aórtico

medido por el medidor universal del gradiente medio, gradiente máximo, velocidad máxima y área valvular a los 12 meses tras la intervención.

Las diferencias observadas en el apartado anterior entre los grupos de estudio se obtuvieron también al realizar la comparación de acuerdo al tamaño del anillo aórtico medido por el dilatador de Hegar. En este caso obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con respecto al gradiente máximo, gradiente medio y velocidad máxima para prótesis *Trifecta™* en comparación con prótesis *Crown PRT™* para anillos aórticos menores o iguales a 22mm (Gradiente máximo y medio prótesis *Trifecta™* para un anillo aórtico menor o igual a 22mm: 13.6 mmHg (IQR 10.2 – 17.0) y 6.6 mmHg(IQR 4.9 – 9.1); vs. Gradiente máximo y medio prótesis *Crown PRT™* para el mismo tamaño aórtico: 26 mmHg (IQR 19.4 – 28.7) y 12.6 mmHg (IQR 9.4 – 18.0)).

Van Linden et al.⁹⁹ presentaron en su ensayo clínico de 100 pacientes mejores resultados hemodinámicos en pacientes con prótesis *Trifecta™* frente a pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* en anillos mayores o iguales a 23mm medidos por el dilatador de Hegar en el ecocardiograma realizado en el postoperatorio inmediato.

Fiegl et al.¹⁰¹ también presentaron menores gradientes medios aórticos al año en su estudio retrospectivo en pacientes con prótesis *Trifecta™* frente a pacientes con prótesis *Magna Ease™*. Sin embargo, estos resultados se

extrapolaron a todos los tamaños de anillo aórtico medido con el medidor universal.

En las últimas décadas, la mortalidad asociada a la sustitución valvular aórtica quirúrgica ha disminuido drásticamente debido al progreso en las técnicas quirúrgicas y en el diseño de las prótesis utilizadas¹¹⁶. La mortalidad postoperatoria tras la sustitución valvular aórtica aislada se encuentra en torno al 2-5% en pacientes jóvenes, y en torno al 5-15% en pacientes mayores de 70 años¹¹¹. Nuestro estudio, cuya mediana de edad fue mayor de 70 años, presentó una mortalidad al año del 7.8% (n=12) similar a lo publicado en la literatura.

El deterioro estructural de las prótesis biológicas es una complicación conocida del uso de bioprótesis. Diferentes estudios publicados han demostrado, una tasa de deterioro estructural de la prótesis biológica *Mitroflow*TM mayor de lo esperado presentando una durabilidad inferior en comparación con el resto de bioprótesis^{126,128}.

Axtell et al.¹²⁸ en su estudio retrospectivo que comparaba pacientes con prótesis *Mitroflow*TM y pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease*TM presentaron una incidencia de deterioro estructural de la prótesis *Mitroflow*TM al año y a los 5 años del 2% y 16% respectivamente. La supervivencia a largo plazo para los pacientes con prótesis *Mitroflow*TM se encontraba reducida en comparación con los pacientes con prótesis *Carpentier*

Perimount Magna Ease™ con una tasa de supervivencia al año de la intervención del 94% para la prótesis *Mitroflow™*.

Fukuhara et al.¹²³ en su estudio retrospectivo de 1058 pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica por una prótesis biológica presentaron una tasa de deterioro estructural para el grupo de prótesis *Trifecta™* mayor que para otras bioprótesis con una tasa de incidencia del 13.3% a los 7 años tras la intervención sobre todo en pacientes jóvenes.

En nuestro trabajo ningún paciente perteneciente al grupo *Crown PRT™*, diseño posterior de la prótesis *Mitroflow™* con el cuál comparten bastantes características, presentó deterioro estructural de la prótesis durante los primeros 12 meses. Sólo un paciente de nuestro estudio presentó deterioro estructural de la prótesis antes de los 12 meses tras la intervención. Se trataba de un paciente con una prótesis *Trifecta™* que presentó una insuficiencia protésica de grado moderado, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos de estudio. Ningún paciente del estudio presentó mismatch severo durante los primeros 12 meses de seguimiento.

La supervivencia global para los pacientes con prótesis *Trifecta™* en el grupo de Kilic et al.¹²⁹ fue del 94.9%, 89.7% y 69.8% a los 30 días, al año y a los 5 años respectivamente. Otros grupos demostraron una supervivencia mayor para el grupo *Trifecta™* que para el grupo *Carpentier Perimount Magna Ease™* con una tasa de supervivencia al año del 96.0% y 90.6% respectivamente¹⁰².

En nuestro estudio la tasa de supervivencia mayor la presentaron los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™*. Al realizarse un análisis de supervivencia por subgrupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia entre los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Crown PRT™*. En nuestra serie la tasa de supervivencia a los 30 días y al año para el grupo *Trifecta™* fue del 98.2% y 94.4%, para pacientes con prótesis *Crown PRT™* fue del 98.0% y 86.3% y para pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* del 97.9% y 97.9%.

8.5 LIMITACIONES

Aunque se trata de un ensayo clínico aleatorizado que compara el comportamiento hemodinámico de tres bioprótesis aórticas comercializadas, las principales limitaciones en nuestro trabajo se asociaron al hecho de que se trataba de un estudio unicéntrico con un limitado tamaño muestral debido a que se tuvo que detener el reclutamiento de nuevos pacientes por la interrupción de la comercialización del modelo inicial de la prótesis *Trifecta™*. De manera que los resultados obtenidos en el mismo podrían no ser comparables a los realizados en otros centros y podrían dificultar la capacidad de detección de diferencias estadísticamente significativas debido a la falta de potencia estadística suficiente.

Por otro lado, la aleatorización podría no resultar eficaz en la eliminación de la confusión introducida por variables que no se midieron, que no se

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

repartieron equitativamente en los tres grupos o que tuvieron una distribución marginal pequeña, pero con un impacto muy importante en los efectos medidos.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. Las características hemodinámicas in vivo de las tres bioprótesis aórticas, *Carpentier Perimount Magna Ease™*, *Crown PRT™* y *Trifecta™*, cuantificadas a medio plazo después de su implantación difieren.
2. El gradiente medio aórtico y gradiente máximo aórtico cuantificados por ecocardiografía a los 12 meses tras la intervención difieren entre los tres grupos de estudio con diferencias estadísticamente significativas, siendo menores para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™*.
3. El gradiente medio aórtico y gradiente máximo aórtico a los 12 meses tras la intervención en prótesis pequeñas con un tamaño menor o igual a 21mm difieren entre los tres grupos de estudio, con diferencias estadísticamente significativas, siendo menores para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™*.
4. El gradiente medio aórtico, gradiente máximo aórtico y velocidad máxima cuantificado por ecocardiografía a los 12 meses tras la intervención en pacientes con un anillo aórtico medido con el medidor universal menor o igual a 22mm difieren entre los tres grupos de estudio, con diferencias estadísticamente significativas, siendo menores para la prótesis *Trifecta™* que para la prótesis *Crown PRT™*.
5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de supervivencia a los 12 meses tras la intervención

entre las prótesis *Trifecta™*, *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Crown PRT™*. Sin embargo, en el análisis por subgrupos la supervivencia a los 12 meses de la intervención fue mayor para los pacientes con prótesis *Carpentier Perimount Magna Ease™* que para los pacientes con prótesis *Crown PRT™*.

6. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de supervivencia libre del evento combinado a los 12 meses tras la intervención entre las prótesis *Trifecta™*, *Carpentier Perimount Magna Ease™* y *Crown PRT™*.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm P, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):616-664.
2. López J, Cuerpo G, Centella T, Polo L, Silva J, Gascón P, et al. Cardiovascular surgery in Spain performed in 2017. National registry of interventions of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery. *Cir Cardiovasc.* 2019;26(1):8-27.
3. “Sustitución valvular aórtica en España. 1997-2015. Volumen de intervenciones”. *Boletín cardiovascular.* 2019;9(3):2019-2021.
4. Lung B, Baron G, Butchart E, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang O, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-1243.
5. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962-970.
6. Glaser N, Jackson V, Holzmann M, Franco A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J.* 2016;37(34):2658-2667.
7. Rodríguez E, Macías D, Adsuar A, Ferreiro A, Arias F, Parody G, et al. Biological or mechanical prostheses for isolated aortic valve replacement in patients aged 50–65 years: the ANDALVALVE study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2019; 55(6):1160-1167.

8. Dutta P, Lincoln J. Calcific Aortic Valve Disease: a Developmental Biology Perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(4):21.
9. Joseph J, Naqvi S, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-263.
10. Brown J, O'Brien S, Wu C, Sikora J, Griffith B, Gammie J. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82-90.
11. Josa M, Cortina J, Mestres C, Pereda D, Walton P, Kinsman R. Primer Informe del Proyecto Español de Calidad de Cirugía Cardiovascular del Adulto. Oxfordshire: Dendrite Clinical System Ltd; 2013.
12. Cuerpo G, Carnero M, Hornero S, Polo L, Centella T, Gascón P, et al. Cirugía cardiovascular en España en el año 2018. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc.* 2019;26(6):248-264.
13. Martínez J, Castaño M, Gualis J, Martín E, Maiorano P, Otero J. Sutureless aortic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(1):114-121.
14. Coffey S, Cairns B, Lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* 2016;102(1):75-85.
15. Barreto J, Wang Y, Dodson J, Desay M, Sugeng L, Gerisson A, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999-2011. *JAMA.* 2013;310(19):2078-2085.
16. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al. Aortic valve surgery: Marked increases in volume and significant decreases in

mechanical valve use - An analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):776-782.

17. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. Evaluation and Management of Aortic Stenosis for the Emergency Clinician: An Evidence-Based Review of the Literature. *J Emerg Med.* 2018;55(1):34-41.
18. Lerman D, Prasad S, Alotti N. Calcific aortic valve disease: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Eur Cardiol Rev.* 2015;10(2):108-112.
19. Pasipoularides A. Calcific Aortic Valve Disease: Part 1-Molecular Pathogenetic Aspects, Hemodynamics, and Adaptive Feedbacks. *J Cardiovasc Transl Res.* 2016;9(2):102-118.
20. Joseph J, Naqvi S, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-263.
21. Carabello B, Paulis W. Aortic stenosis. *Lancet.* 2009;373:9566-66.
22. Pawade T, Newby D, Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(5):561-577.
23. Yeang C, Wilkinson M, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(4):440-450.
24. Carabello B. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res.* 2013;113(2):179-185.
25. Verma S, Siu S. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1920-1929.

26. Haunschild J, Schellinger I, Barnard S, Von Aspern K, Davierwala P, Misfeld M, et al. Bicuspid aortic valve patients show specific epigenetic tissue signature increasing extracellular matrix destruction. 2019;29(6):937-943.
27. Furukawa H, Tanemoto K. Current topics on bicuspid aortic valve: Clinical aspects and surgical management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;21(4):314-321.
28. Lenihan M, Vegas A, Buys M, Mashari A, Feindel C, Djaiani G. Bicuspid aortic valve associated aortopathy: a primer for cardiac anaesthesiologists. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(2):325-334.
29. Longobardo L, Jain R, Carerj S, Zito C, Khandheria B. Bicuspid aortic valve: unlocking the morphogenetic puzzle. *Am J Med.* 2016;129(8):796-805.
30. Baber U, Kini A, Moreno P, Sharma S. Aortic Stenosis. *Cardiol Clin.* 2013;31(3):327-336.
31. Kouchouko. N, Blackstone E, Hanley F, Kirklin J. *Cardiac Surgery: Morfology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications.* 4th ed. Elsevier Inc; 2013.
32. Dominik J, Zacek P. *Heart valve surgery: An illustrated guide.* 1st ed. Springer; 2008.
33. Mrsic Z, Hopkins S, Antevil J, Mullenix P. Valvular heart disease. *Prim Care.* 2018;45(1):81-94.
34. Remenyi B, ElGuindy A, Smith S, Yacoub M, Holmes D. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet.* 2016;387(10025):1335-1346.
35. Kanwar A, Thaden J, Nkomo V. Management of patients with aortic valve stenosis. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):488-508.

36. Génereux P, Stone G, O'Gara P, Marquis G, Redfors B, Giustino G. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for Patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2263-2288.
37. Rassi A, Pibarot P, Elmariah S. Left ventricular remodelling in aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1004-1011.
38. Crown PRT. The Crowing Touch. Canada: LivaNova; 2018. Disponible en: <https://www.livanova.com/en-GB/Home/Products-Therapies/Cardiovascular/Healthcare-Professionals/Heart-Valves/Aortic/Crown-PRT.aspx>
39. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-156.
40. Akinseye O, Pathak A, Ibebuogu U. Aortic valve regurgitation: A comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(8):315-334.
41. Grimard B, Safford R, Burns E. Aortic Stenosis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physicians*. 2016;78(6):717-724.
42. Clavel M, Burwash I, Pibarot P. Cardiac imaging for assessing low-gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):185-202.
43. Sherwood M, Kiefer T. Challenges in aortic valve stenosis: Low-flow states diagnosis, management, and a review of the current literature. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(12):130.
44. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Fleisher L, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the

- management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):252-289.
45. Ad N, Holmes S, Patel J, Pritchard G, Shuman D, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):573-579.
 46. Álvarez M, Colmenero M, Martín P, Prades I, Moreno E, González M, et al. ¿Se puede identificar mediante el EuroSCORE a los pacientes con mortalidad mínima en cirugía cardíaca? *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(7):682-686.
 47. Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone A, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41(4):734-745.
 48. Tralhão A, Campante R, Sousa M, Madeira S, Borges M, Joao M, et al. Aortic valve replacement for severe aortic stenosis in octogenarians: Patient outcomes and comparison of operative risk scores. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(7-8):439-446.
 49. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1999;16(1):9-13.
 50. Stähli B, Tasnady H, Lüscher T, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiol.* 2013;126(1):15-23.

51. Sullivan P, Wallach J, Ioannidis J. Meta-Analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac Surgery. *Am J Cardiol.* 2016;118(10):1574-1582.
52. Goldstone A, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick W, Fischbein M, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1847-1857.
53. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Guyon R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *Circulation.* 2014;129(23):2440-2492.
54. Asteggiano R, Bramlage P, Richter D. European Society of Cardiology Council for Cardiology Practice worldwide survey of transcatheter aortic valve implantation beliefs and practices. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(6):608-617.
55. Leon M, Smith C, Mack M, Makar R, Svensson L, Kodali S, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-1620.
56. Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1965-1705.
57. Popma J, Michael Deeb G, Yakubov S, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-1715.
58. Thyregod H, Ihlemann N, Jørgensen T, Nissen H, Kjeldsen B, Petursson P, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the NOTION

- randomized clinical trial in patients at lower surgical risk. *Circulation*. 2019;139(24):2714-2723.
59. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. A meta-analysis of ≥ 5 -year mortality after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2020;61(1):107-116.
 60. Polimeni A, Sorrentino S, De Rosa S, Spaccarotella C, Mongiardo A, Sabastino J, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients for the treatment of severe aortic stenosis. *J Clin Med*. 2020;9(2):439.
 61. Makkar R, Thourani V, Mack M, Kodali S, Kapadia S, Webb J, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.
 62. Van Belle E. TAVR at 5 years - Rematch or swan song for surgery? *N Engl J Med*. 2020;382(9):867-868.
 63. Luthra S, Ohri S. Transcatheter aortic valve implantation for low-risk aortic stenosis: are we ready? *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2020;57(3):413-417.
 64. DeWall R, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(5):1612-1621.
 65. Head S, Çelik M, Kappetein A. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(28):2183-2191.
 66. Gott V, Alejo D, Cameron D. Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):S2230-9.
 67. Russo M, Tramasso M, Guidotti A, Pozzoli A, Nietilspach F, von Segesser, et al. The Evolution of Surgical Valves. *Cardiovasc Med*. 2017;20(12):285-292.

68. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):85-89.
69. Puvimasinghe J, Steyerberg E, Takkenberg J, Eijkemans M, van Herwerden L, Bogers A, et al. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis. *Circulation.* 2001;(103):1535-1541.
70. Korteland N, Etnel J, Arabkhani B, Mostafa M, Mohamad M, Ross J, et al. Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: Meta-analysis and microsimulation. *Eur Heart J.* 2017;38(45):3370-3377.
71. Ennker J, Albert A, Ennker I. Stentless aortic valves. Current aspects. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2012;4(2):77-82.
72. Del Rizzo D, Goldman B, Christakis G, David T. Hemodynamic benefits of the Toronto stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1431-1446.
73. Jander N, Sommer H, Pingpoh C, Kienzle R, Martin G, Zeh W, et al. The porcine valve type predicts obstructive thrombosis beyond the first three postoperative months in bioprostheses in the aortic position. *Int J Cardiol.* 2015;199(2015):90-95.
74. Dohi M, Doi K, Yaku H. Early stenosis of an aortic porcine bioprosthesis due to thrombosis: Case report and literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(6):e83-e86.
75. Cohn L. *Cardiac surgery in the adults.* 3rd ed. Mac Graw Hill; 2008.
76. Glaser N, Jackson V, Franco A, Sartipy U. Survival after aortic valve replacement with bovine or porcine valve prostheses: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(4):282-290.

77. Jamieson W, Janusz M, MacNab J, Henderson C. Hemodynamic comparison of second- and third-generation stented bioprostheses in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5):282-284.
78. Mazine A, Bonneau C, Karangelis D, Yanagawa B, Verma S, Bonneau D. Sutureless aortic valves: Who is the right patient?. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(2):130-136.
79. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madona F, et al. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: Clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(1):234-241.
80. Meco M, Miceli A, Montisci A, Donatelli F, Cirri S, Ferranini M, et al. Sutureless aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of comparative matched studies using propensity score matching. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;26(2):202-209.
81. Takagi H, Umemoto T. Sutureless aortic valve replacement may improve early mortality compared with transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of comparative studies. *J Cardiol.* 2016;67(6):504-512.
82. Borger M, Moustafine V, Conradi L, Knosalla C, Ritcher M, Merk D, et al. A randomized multicenter trial of minimally invasive rapid deployment versus conventional full sternotomy aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):17-25.
83. Mujtaba S, Ledingham S, Shah A, Pillay T, Schueler S, Clark S. Aortic Valve Replacement with a Conventional Stented Bioprosthesis versus Sutureless

- Bioprosthesis: a Study of 763 Patients. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2018;33(2):122-128.
84. Gotzmann M, Wilbring M, Charitos E, Treede H, Silaschi M. Hemodynamic comparison of sutureless and rapid-deployment valves with conventional bioprostheses. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;68(7):584-594.
85. Tasca G, Vismara R, Mangini A, Romagnoni C, Contino M, Redaelli A, et al. 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(1):139-144.
86. Eichinger S, Badreldin A, Eichinger W. Early degeneration caused by cusp tear of first-generation Trifecta bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(6):e297-e298.
87. Day J. Population Projections of the United States by age, sex, race and hispanic origin: 1995 to 2050. U.S Bureau of the Census, Current Population Reports. 1996:25-1130.
88. Colli A, Marchetto G, Salizzoni S, Rinaldi M, Di Marco L, Pacini D, et al. The TRIBECA study: (TRI)fecta (B)ioprosthesi (E)valuation versus (C)arpentier Magna-Ease in (A)ortic position. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(2):478-485.
89. Hernandez D, Diaz R, Pascual I, Rozado J, De la Hera J, Leon V, et al. The prevalence of patient-prosthesis mismatch can be reduced using the Trifecta aortic prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):144-151.
90. Mannacio V, Mannacio L, Mango E, Antignano A, Mottola M, Caparrotti S, et al. Severe prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for

aortic stenosis: Analysis of risk factors for early and long-term mortality. *J Cardiol.* 2017;69(1):333-339.

91. Swinkels B, De Mol B, Kelder J, Vermeulen F, Ten Berg J. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: Effect on long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1388-1394.
92. Tokunaga S, Cho T, Izubuchi R, Masuda M. Cuff leakage, not paravalvular leakage, in the Carpentier Edwards PERIMOUNT Magna Ease aortic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(6):796-797.
93. Wendt D, Thielmann M, Plicht B, Abmann J, Price V, Neuhäusen M, et al. The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: Is there a hemodynamic superiority? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1553-1560.
94. Banbury M, Cosgrove D, Thomas J, Blackstone E, Rajeswaran J, Okies J, et al. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1460-1465.
95. Suri R, Michelena H, Burkhart H, Greason K, Daly R, Dearani J, et al. A prospective, randomized comparison of 3 contemporary bioprosthetic aortic valves: Should hemodynamic performance influence device selection? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(6):1387-1398.
96. Johnston D, Soltesz E, Vakil N, Rajeswaran J, Roseli E, Joseph S, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: Implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1239-1247.
97. Anselmi A, Ruggieri G, Soulami R, Flécher E, Langanay T, Corbineau H, et al. Hemodynamic results and mid-term Follow-up of 850 19 to 23 mm

- Perimount Magna Ease valves. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(4):274-281.
98. Stock S, Sievers HH, Richardt D, Scharfschwerdt M. First ex vivo and preliminary sheep model results of the new TRIBIO aortic valve bioprosthesis in small aortic annuli. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(5):793-798.
99. Van Linden A, Arsalan M, Körschgen T, Bleumenstein J, Kempfert J, Hecker F, et al. Randomized (CO) mparison of (TRI) fecta and (P) erimount Magna Ease Supraannular Aortic. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(4):266-273.
100. Kume J, Fujita T, Fukushima S, Hata H, Shimahara Y, Matsumoto Y, et al. Reducing prosthesis-patient mismatch With Edwards Magna prosthesis for aortic valve replacement. *Circ J.* 2017;81(4):468-475.
101. Fiegl K, Deutsch M, Rondak I, Lange R, Guenzinger R. Matched comparison of two different biological prostheses for complete supra-annular aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(6):459-466.
102. Carpentier Edwads Perimount Magna Ease. Pericardial Aortic Bioprosthesis. Canadá: Edwards Lifesciences. Disponible en: <https://pdf.medicaexpo.es/pdf-en/edwards-lifesciences/ed-magnaease-bro/77962-117587-2.html>.
103. The ISTHMUS investigators. The Italian study on the Mitroflow postoperative results (ISTHMUS): A 20-year, multicentre evaluation of Mitroflow pericardial bioprosthesis. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011;39(1):18-26.
104. Lootens L, Verbeke J, Martens T, Philipsen T, Caes F, Van Belleghem Y, et al. Ten-year results of aortic valve replacement with first-generation Mitroflow

bioprosthesis: Is early degeneration a structural or a technical issue? Eur J Cardio-thoracic Surg. 2017;52(2):272-278.

105. Duggan S, Sadeque S, Karamanou D, Salhiyyah K, Giritharan S, Pousios D, et al. Early hemodynamic performance of the Crown PRT aortic prosthesis: A prospective study. J Heart Valve Dis. 2018;27(1):87-96.
106. Bavaria J, Desai N, Cheung A, Petracek M, Groh M, Borger M, et al. The St. Jude medical trifecta aortic pericardial valve: Results from a global, multicenter, prospective clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(2):590-597.
107. Instructions for use. Trifecta™ valve. USA: St. Jude Medical; 2014. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/st-jude-medical/product-70886-518146.html>.
108. Kaneyuki D, Nakajima H, Asakura T, Yoshitake A, Tokunaga C, Tochii M, et al. Early first-generation Trifecta Valve. Ann Thorac Surg. 2020;109(1):86-92.
109. Las 10 principales causas de defunción. Organización Mundial de la Salud. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
110. Wilkins E, L. Wilson, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Hear Netw. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
111. Nathaniel S, Saligram S, Leslie A. Aortic stenosis: An update. World J Cardiol. 2010;2(6):135-139.

112. D'Arcy J, Coffey S, Loudon M, Kennedy A, Pearson J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J.* 2016;37(47):3515-3522a.
113. Lee J, Franzone A, Lanz J, Siontis G, Stortecky S, Gräny C, et al. Early detection of subclinical myocardial damage in chronic aortic regurgitation and strategies for timely treatment of asymptomatic patients. *Circulation.* 2018;137(2):184-196.
114. Esperanza de vida. Salud. Hombres y mujeres en España 2018. Instituto Nacional De Estadística. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout.
115. Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart.* 2000;83(6):721-725.
116. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol.* 2018;71(3):215-220.
117. Zheng K, Tzolos E, Dweck M. Pathophysiology of aortic stenosis and future perspectives for medical therapy. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):1-12.
118. Kleinauskienė R, Jonkaitienė R. Degenerative aortic stenosis, dyslipidemia and possibilities of medical treatment. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(2):24.
119. Kang D, Park S, Lee S, Lee S, Kim D, Kim H, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382(2):111-119.

120. Kataruka A, Otto C. Valve durability after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 30):S3629-S3636.
121. Brown J, O'Brien S, Wu C, Sikora J, Griffith B, Gammie J. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82-90.
122. Fujita B, Ensminger S, Bauer T, Möllmann H, Beckmann A, Bekeredjian R, et al. Trends in practice and outcomes from 2011 to 2015 for surgical aortic valve replacement: An update from the German Aortic Valve Registry on 42 776 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;53(3):552-559.
123. Fukuhara S, Shiomi S, Yang B, Kim K, Bolling S, Haft J, et al. Early structural valve degeneration of Trifecta bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2019;109(3):720-727.
124. Burrage M, Moore P, Cole C, Cox S, Lo W, Rafter A, et al. Transcatheter aortic valve replacement is associated with comparable clinical outcomes to open aortic valve surgery but with a reduced length of in-patient hospital stay: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2017;26(3):285-295.
125. Arora S, Strassle P, Kolte D, Ramm C, Falk K, Jack G, et al. Length of stay and discharge disposition after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in the United States. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(9):1-9.
126. Hartrumpf M, Kuehnel R, Schroeter F, Haase R, Laux M, Ostovar R, et al. Clinical Short-Term Outcome and hemodynamic comparison of six

contemporary bovine aortic valve prostheses. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;68(7):557-566.

127. Bach D, Patel H, Koliass T, Deeb M. Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;50(2):361-367.
128. Axtell A, Chang D, Melnitchouk S, Jassar A, Tolis G, Villavicencio M, et al. Early structural valve deterioration and reoperation associated with the mitroflow aortic valve. *J Card Surg.* 2018;33(12):778-786.
129. Kilic A, Sultan I, Navid F, Aranda E, Chu D, Thoma F, et al. Trifecta Aortic Bioprosthesis: Midterm results in 1,953 patients from a single center. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1356-1362.

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

ANEXOS

11. ANEXOS

11.1 ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN AL PACIENTE DE LA INVESTIGACIÓN Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO	
--	--

TÍTULO:	Comparación “in vivo” de tres bioprótesis cardíacas de última generación en posición aórtica: ensayo clínico aleatorizado.
----------------	--

Este documento de consentimiento contiene información importante para ayudarle a decidir sobre la participación en este estudio de investigación.

El personal del estudio le explicará el estudio. Pregunte sobre cualquier aspecto que no le quede claro en cualquier momento. Puede llevarse a casa una copia sin firmar de este documento de consentimiento para poder pensarlo con calma o comentarlo con familiares o amigos

- ★ **La participación en el estudio es voluntaria: usted decide.**
- ★ **Si decide participar en este estudio, podrá finalizar dicha participación en cualquier momento.**
- ★ **No se le puede prometer que un estudio le pueda ayudar.**
- ★ **No acepte participar en este estudio hasta que no le hayan respondido todas las preguntas.**

Tras leer y comentar la información de este consentimiento debe saber:

- Por qué se realiza este estudio;
- Qué ocurrirá durante el estudio;
- Sus posibles beneficios;
- Sus posibles riesgos;
- Otras opciones a las que puede optar en lugar de la participación en este estudio;
- Cómo se tratará la información médica personal durante el estudio y después del mismo;
- Si la participación en este estudio le acarreará algún gasto; y
- Qué debe hacer si tiene problemas o preguntas sobre este estudio.

Lea atentamente este documento de consentimiento.

INFORMACIÓN AL PACIENTE DE LA INVESTIGACIÓN Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO

TÍTULO: Comparación “in vivo” de tres bioprótesis cardiacas de última generación en posición aórtica: ensayo clínico aleatorizado.

INVESTIGADOR: Manuel Carnero Alcázar

CENTRO(S): Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España

NÚMERO(S) DE TELÉFONO 913303691/913303000

RELACIONADOS CON EL ESTUDIO:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Carnero Alcázar

COORDINADORES: L. Maroto, M. García, J. Cobiella, Z. Garcés, A.

Ayaón, B. Ramchandani, A. Alswies, F. Reguillo, J. Castañón. J. Martinell, A.

Jiménez, L. Pérez, D. Vivas.

Introducción

Se le invita a participar en un estudio clínico, un tipo de estudio de investigación. El investigador del estudio o la persona designada le explicará el estudio. Antes de que decida participar, es importante que entienda por qué se lleva a cabo el estudio y lo que supone participar. Tómese el tiempo necesario para leer detenidamente la información que se le proporciona a continuación. Este documento de consentimiento puede contener palabras que no entienda. No dude en pedir al médico o al personal del estudio que le explique las palabras o la información que no entienda bien.

Si lo desea, puede comentar su decisión sobre participar con amigos, familiares y con su médico de cabecera. Si tiene alguna pregunta, puede pedir más información al investigador principal. Su participación en este estudio es voluntaria. Si decide no participar, no se verá afectada en modo alguno su atención médica futura.

¿Por qué se realiza este estudio?

El objetivo principal de este estudio es comparar el comportamiento hemodinámico de tres prótesis cardíacas aórticas soportadas fabricadas a partir de pericardio bovino; que son: **Carpentier Perimount Magna Ease™** (de Edwards Lifesciences Corporation ©), **Crown PRT™** (de LivaNova©); y **Trifecta™** (de Abbott©) en el tratamiento de la enfermedad valvular aórtica. Los tres dispositivos han recibido la marca CE en la Unión Europea y han sido aprobados por la FDA en EEUU. Los tres están comercializados para su uso en

el mercado de la UE, España y EEUU. Este estudio comparará el funcionamiento hemodinámico de las tres prótesis, su durabilidad y los posibles eventos adversos relacionados con las prótesis en cuestión. A pesar de las garantías de seguridad y eficacia que conllevan la obtención de la marca CE y la aprobación de la FDA, todavía no se han comparado las tres prótesis cardiacas a fin de dilucidar si alguna funciona mejor que otra o se asocia a menos complicaciones clínicas a corto, medio ni largo plazo. Las tres prótesis cardiacas mencionadas son las de uso más extendido en el mundo occidental. No existen otras prótesis biológicas convencionales con soporte distintas a las mencionadas en el Hospital Clínico San Carlos.

¿Por qué he sido elegido?

Se le ha pedido que participe en este estudio porque usted padece una valvulopatía aórtica en forma de insuficiencia y/o estenosis significativas que precisan de una sustitución de su válvula enferma por una válvula nativa; y ha acordado con el cirujano que va a tratar su problema escoger una prótesis biológica en lugar de una prótesis mecánica.

¿Cómo son las prótesis valvulares cardiacas convencionales con soporte?

Las tres prótesis mencionadas son prótesis construidas a partir de pericardio bovino tratado con sustancias que permiten que sea compatible y no alergénico con los tejidos humanos. Además del pericardio bovino, los dispositivos tienen un esqueleto de titanio que da soporte a la prótesis; y un anillo de sutura fabricado a partir de teflón. Tanto el teflón como el titanio son

compatibles con los tejidos humanos y no son alergénicos. Para la implantación de estos dispositivos, es necesario realizar una cirugía cardiaca mayor, bajo anestesia general y con esternotomía media completa o parcial; conectar su corazón a una máquina de circulación extracorpórea e inducir una parada cardiaca diastólica. Ninguna de estas maniobras o técnicas es distinta a las que, de forma rutinaria, se llevan a cabo para la implantación de cualquier prótesis cardiaca valvular. La implantación de las prótesis en el anillo aórtico nativo no requiere ninguna técnica distinta a las usadas habitualmente y de forma rutinaria en la implantación de cualquier otra prótesis valvular biológica o mecánica. Existen otros tipos de prótesis biológicas: las “no soportadas”; de uso restringido a pacientes con endocarditis o anillos aórticos anormalmente pequeños; y las “transcatéter”, que se implantan por un abordaje mínimamente invasivo y están restringidas a pacientes con riesgo quirúrgico muy alto o prohibitivo.

¿Cuántas personas participarán en el estudio?

Se incluirán 396 pacientes que serán asignados al azar a recibir una de las tres prótesis. 132 pacientes serán asignados a recibir una prótesis **Crown PRT™**, otros 132 una prótesis **Trifecta™**, y otros 132 una prótesis **Carpentier Perimount Magna Ease™**

¿Cuánto tiempo estaré en el estudio?

El evento más importante para el cual está diseñado este estudio se medirá al cabo de los 6 meses después de la implantación de la prótesis. Además, se efectuará un seguimiento clínico y mediante ecocardiogramas

seriados hasta los 10 años. Usted acudirá a visitas ambulatorias al mes, a los 6 meses, al año y anualmente hasta los 10 años después de la implantación de la prótesis.

¿Qué ocurrirá si decido participar en este estudio?

Deberá leer, aceptar y firmar este documento de consentimiento informado antes de que se realice ningún procedimiento del estudio.

Antes del procedimiento, el médico le realizará los siguientes procedimientos para evaluar si cumple los requisitos para participar en el estudio:

- Antecedentes patológicos y exploración física
- Extracción de sangre para determinar los niveles de creatina quinasa (CK) y CK-MB (en las 24 horas previas al procedimiento). Pruebas de coagulación (INR-TTPa)
- ECG de 12 derivaciones.
- Registro de los medicamentos cardíacos relevantes.
- Registro de cualquier acontecimiento adverso previo al tratamiento.
- Se podrán obtener pruebas analíticas adicionales según el criterio del investigador o según el protocolo de referencia del hospital.
- Ecocardiograma transtorácico para confirmar la valvulopatía que padece y medir algunos parámetros hemodinámicos de funcionamiento y características anatómicas de su corazón y válvula.

Estas pruebas proporcionarán al investigador principal un registro basal (inicial) del corazón y del estado de salud en general antes del procedimiento. Estas pruebas y procedimientos se realizan habitualmente antes de una intervención quirúrgica.

Procedimiento

El médico le explicará cómo se realiza el procedimiento, según el centro y la práctica habitual. Se obtendrán los datos sobre la fecha y los resultados del procedimiento para evaluar el éxito del procedimiento y del dispositivo. No requerirá ninguna atención especial, exploración o prueba complementaria después de la intervención quirúrgica. Usted será tratado/a durante la intervención y durante la estancia hospitalaria de acuerdo a los protocolos generales del centro en lo referente al manejo operatorio y perioperatorio de enfermos sometidos a una cirugía cardiaca valvular.

Asignación del tratamiento

La asignación del tipo de prótesis que va a recibir se hará durante el momento de la cirugía. Una vez el cirujano que lo intervenga y el investigador se hayan asegurado que cumple todos los requisitos para recibir una de estas prótesis y que no tiene ninguna contraindicación, se determinará al azar el tipo de prótesis que se le habrá de implantar. Se le implantará la prótesis asignada de acuerdo a las técnicas quirúrgicas estándar. Una vez haya recuperado la conciencia en el postoperatorio, se le comunicará si finalmente ha podido ser incluido en el estudio o no, y el tipo de prótesis asignada.

Imposibilidad de aplicar el tratamiento

La verificación final de la afección médica que padece se podrá realizar únicamente durante el procedimiento. Si, durante el procedimiento, el investigador principal o su cirujano deciden que no es un candidato adecuado para recibir ninguna de las prótesis del estudio, no se le incluirá en el estudio y recibirá la prótesis más adecuada a sus necesidades y será tratado de forma convencional.

Si esto sucede, no tendrá que acudir a ninguna de las demás visitas de seguimiento relacionadas con el estudio. El investigador principal determinará la atención de seguimiento que se le realizará.

¿Qué tengo que hacer después del procedimiento?

Después del procedimiento y antes del alta hospitalaria, el médico le realizará lo siguiente:

- Evaluación clínica y exploración física (práctica habitual después de una cirugía cardíaca).
- Extracción de sangre para determinar los niveles de CK y CK-MB (2 veces durante las primeras 24 horas posteriores al procedimiento), HC y perfil metabólico (práctica habitual después de una cirugía cardíaca).
- ECG de 12 derivaciones (en las 24 horas posteriores al procedimiento).
- Registro de los medicamentos cardíacos relevantes (no recibirá ninguno a los recomendados en la práctica habitual).

- Ecocardiograma transtorácico para evaluar el funcionamiento de la prótesis (práctica habitual). El ecocardiograma es una prueba no invasiva, indolora e inocua que consiste en poner una sonda de ultrasonidos sobre el tórax para capturar imágenes y realizar mediciones de su corazón.
- Registro de cualquier acontecimiento adverso.

Se podrán obtener pruebas analíticas adicionales según su evolución en el postoperatorio y el seguimiento.

Pregunte al investigador principal sobre las actividades cotidianas que puede realizar en las distintas fases de la recuperación. Por favor, indique a otros médicos que le traten que participa en un estudio clínico, de forma que puedan decidir el mejor tratamiento para usted.

Visitas de seguimiento

Si decide participar en este estudio y cumple los requisitos para su inclusión en él, es muy importante que acuda a todas las visitas programadas. Estas visitas clínicas están programadas para su realización 1 mes, 6 meses, y anualmente después del procedimiento.

Durante estas visitas el investigador principal o la persona designada le realizarán exploraciones y un ecocardiograma. El ecocardiograma es una prueba no invasiva, indolora e inocua que consiste en poner una sonda de ultrasonidos sobre el tórax para capturar imágenes y realizar mediciones de su corazón.

Además, se le hará una exploración física completa, se le interrogará sobre posibles efectos adversos relacionados acaecidos entre las visitas y se registrará la medicación que que esté consumiendo en ese momento.

¿Cuáles son los posibles riesgos y efectos secundarios?

Puede sufrir efectos secundarios durante el desarrollo del estudio. Se vigilará atentamente a todos los participantes en el estudio para detectar posibles efectos secundarios. No obstante, los médicos no conocen todos los efectos secundarios que podrían ocurrir y es posible que aparezcan efectos secundarios distintos a los enumerados a continuación. Los efectos secundarios pueden ser leves o muy graves. Debe informar al investigador principal acerca de cualquier efecto secundario que sufra durante la participación en el estudio de forma que se realice un seguimiento correcto de su estado de salud.

Aquí resumimos algunos de los eventos adversos relacionados con la prótesis que se le va a implantar y el tipo de cirugía que se le va a llevar a cabo, si bien estos no difieren de los procedimientos habituales:

Complicaciones relacionadas con la cirugía.

1. <2% de incidencia: Muerte, accidente cerebrovascular (infarto o hemorragia cerebral), shock, dehiscencia esternal (ausencia de consolidación del esternón después de la cirugía), infección superficial de la herida quirúrgica, infección profunda de la herida quirúrgica o daño inadvertido de la aorta o sus

ramas, reintervención urgente o emergente en las horas siguientes a la intervención.

2. 2-5% de incidencia: Hemorragia excesiva, infarto miocárdico, insuficiencia renal, síndrome de bajo gasto cardiaco (dificultad del corazón para bombear sangre adecuadamente), coagulopatía (dificultad de la sangre para interrumpir la hemorragia), presión arterial anormalmente baja o alta, insuficiencia cardiaca congestiva aguda (fallo brusco del corazón para bombear sangre que genera disnea o “falta de aire”).

3. >5% de incidencia: dolor torácico mecánico, insuficiencia respiratoria, intubación orotraqueal prolongada >24 hh (necesidad de mantenerlo conectado a un respirador con un tubo en la boca), arritmias supraventriculares (alteraciones del ritmo normal con el que se contrae el corazón), disfunción neurológica (no ACV) (daño cerebral distinto al infarto o hemorragia cerebral, y por ende menos leve y normalmente, transitorio), fiebre, infecciones leves, vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento.

Complicaciones relacionadas con las prótesis.

1. <1/1000 pacientes-año: Alergia a cualquiera de los componentes de las prótesis o de las sustancias con las que son conservadas o tratadas, rotura de anillo aórtico o aorta ascendente.

2. <1/100 pacientes-año: Obstrucción protésica por trombo o pannus, endocarditis aguda protésica (infección de la prótesis), trombopenia (disminución del número de plaquetas en la sangre), embolización sistémica (formación de

trombos en la prótesis y diseminación de los mismos por la sangre), obstrucción de las arterias coronarias.

3.>1/100 pacientes-año: Endocarditis subaguda o crónica protésica, insuficiencia periprotésica (paso de sangre entre la prótesis y la aorta que puede generar ahogo, anemia,...), anemia hemolítica (anemia por rotura de los hematíes al paso por la prótesis), deterioro estructural (deterioro de la prótesis por calcificación que lleva a que se haga insuficiente o que genere una resistencia al paso de sangre), bloqueo auriculoventricular (enlentecimiento en la frecuencia cardiaca por un retardo en la conducción del impulso nervioso a través del corazón).

Si experimenta un efecto secundario o una lesión que pudiera estar relacionada con este estudio o si decide asistir a una visita no programada para atención médica por cualquier motivo, contacte con **Manuel Carnero** en el número de teléfono **913303691** durante un día laborable o en el **913303000** por la noche o en fines de semana.

¿Cuáles son los posibles beneficios de la participación en este estudio clínico?

No obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Los dispositivos ya están comercializados y se les puede tratar con ellos sin participar en este estudio. El objetivo de este estudio es comparar las tres prótesis a fin de detectar si existe o no alguna diferencia entre ellos tanto en cuanto a su funcionamiento como los beneficios o perjuicios clínicos que pueda provocar sobre su salud a largo plazo.

¿Es obligatoria mi participación?

Su participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. Si decide participar, nos gustaría que continuara hasta el final del estudio, independientemente de que el médico o usted consideren que tratamiento ha sido efectivo. No obstante, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, por cualquier motivo, sin perjuicio alguno para usted.

Si se retira del estudio después de que haya empezado, no se verá afectada su relación con el investigador principal o el centro, la atención médica que reciba ni los servicios a los que tenga derecho.

El investigador principal o el promotor podrán retirarle del estudio sin su consentimiento por cualquiera motivo. Los motivos pueden ser:

- es lo mejor para usted
- porque no ha asistido a las visitas programadas
- porque no ha seguido las instrucciones del investigador
- el estudio se ha interrumpido por cualquier motivo

Si se retira o es retirado del estudio, el equipo de la investigación podrá seguir utilizando la información que se haya obtenido como parte del estudio entre la fecha en la que firmó el documento de consentimiento y la fecha en la que retiró su permiso. De este modo, se protege la calidad de los resultados de la investigación.

¿Qué otras opciones tengo si decido no participar en este estudio?

No tiene que participar en el estudio para recibir tratamiento para su enfermedad cardíaca. Si usted elige no participar en este estudio, el investigador principal comentará con usted opciones de tratamiento alternativas, incluidas las siguientes:

- **Implantación de una prótesis mecánica**
- **Implantación de una prótesis biológica consideradas para el estudio**
- **Implantación de una prótesis biológica distinta a las del estudio.**

¿Qué ocurre si aparece nueva información?

En ocasiones, durante el transcurso de un estudio aparece información nueva acerca del tratamiento que se está estudiando. Si esto ocurre, el investigador le informará y comentará con usted si quiere continuar en el estudio.

Si decide retirarse, el investigador principal organizará la continuación de su atención médica. Si decide continuar en el estudio, se le pedirá que firme un consentimiento informado actualizado.

¿Mi información médica seguirá siendo confidencial?

Si otorga su consentimiento para participar en el estudio, el investigador principal del estudio, las autoridades reguladoras locales, el Hospital Clínico San Carlos, y/o el Comité Ético de Investigación Clínica de este centro podrán auditar/revisar todos los documentos de su historia clínica.

El investigador principal, o el personal con el que trabaja recopilarán información personal sobre usted y la registrarán en documentos del estudio especiales con un número de identificación único y sus iniciales, sin indicar su nombre.

Sus datos relacionados con el estudio se introducirán en una base de datos informatizada. Los datos obtenidos estarán compuestos por sus antecedentes médicos, la información del procedimiento de implantación y la información médica obtenida durante el estudio clínico. El personal autorizado por el promotor controlará y analizará estos datos.

Sus datos personales serán tratados de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal, LOPD, vigente en España).

Los datos obtenidos se utilizarán sin su nombre para evaluar los resultados de la investigación y podrán utilizarse en el futuro en este o en otros estudios. Sin embargo, no figurará su nombre ni ningún otro dato que pudiera identificarle en ningún informe o publicación del estudio.

Autorización de uso y revelación de información para fines de investigación

¿Qué tipo de información se utilizará o compartirá?

Su información médica relacionada con este estudio, incluidos entre otros, datos demográficos (como edad, género, etnia), exploraciones físicas y médicas, información referente al procedimiento quirúrgico o las exploraciones ecocardiográficas, fotos y/o vídeos de la zona afectada, análisis de sangre, registros relacionados con el estudio y otra información obtenida durante el estudio se podrán utilizar o revelar en relación con este estudio de investigación.

Las siguientes personas tienen autorización para utilizar y/o compartir la información médica relacionada con este estudio de investigación:

- El investigador principal y los subinvestigadores,
- El coordinador del estudio o el equipo de investigación,
- Otros médicos o personal sanitario centro,
- Su médico de cabecera.

¿Quién utilizará y recibirá esta información?

Las personas incluidas en el párrafo anterior podrán revelar información médica sobre usted a las siguientes personas y organizaciones para que la utilicen en relación con este estudio de investigación:

- Hospital Clínico San Carlos
- Profesionales contratados, asesores médicos, analistas de datos y estadísticos.
- Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

¿Por qué se utilizará y/o proporcionará esta información a otras personas?

- para realizar la investigación,
- para analizar los resultados y
- para garantizar que la investigación se está realizando correctamente.

Si firma este documento de consentimiento, da su permiso a las personas citadas anteriormente para utilizar y compartir la información médica sobre usted obtenida durante este estudio clínico. Su información médica únicamente se utilizará según las declaraciones incluidas en este documento de consentimiento y la legislación aplicable.

Los resultados se podrán presentar en congresos científicos y se podrán publicar en revistas únicamente de forma anónima (no revelando su identidad).

¿Puedo revisar o copiar mi información?

Podrá revisar o copiar la información médica sobre usted después de que haya finalizado la investigación.

¿Qué sucede si decido no autorizar la utilización y la divulgación de mi información médica?

No tendrá que proporcionar su autorización para utilizar y compartir su información médica, pero si no lo hace, no podrá participar en este estudio de investigación.

¿Puedo retirar o revocar (cancelar) mi autorización?

Si decide interrumpir su participación en el estudio o si se retira del estudio, puede revocar (cancelar o modificar) su autorización en cualquier momento.

Puede revocar su autorización enviando una notificación por escrito al investigador principal. Si retira su autorización, no podrá continuar en este estudio.

A partir del momento en que retire su autorización, no se recopilará información nueva sobre su salud susceptible de identificarle. La información que se haya obtenido hasta entonces se podrá seguir utilizando y se podrá entregar a otras personas.

¿Cuáles son los costes de la participación en este estudio?

Su participación en este estudio no tendrá ningún coste para usted; tampoco se le pagará por participar en este estudio.

Cualquier suministro, visitas a consulta, exploraciones y procedimientos descritos en este documento de consentimiento que sean necesarios para el estudio y que no formen parte de la atención sanitaria habitual para su enfermedad se le proporcionarán sin coste alguno para usted.

¿Qué sucede si sufro lesiones debido a mi participación en el estudio?

Si sufre alguna lesión mientras participa en este estudio, recibirá tratamiento médico, incluidos el tratamiento de emergencia y atención de seguimiento.

Si sufre alguna lesión relacionada directamente con la participación en este estudio, el Hospital Clínico San Carlos se hará cargo de los costes de su atención en dicho centro.

En caso de que sufra alguna lesión, contacte con el investigador principal y este contactará con el promotor.

¿Quién organiza y financia la investigación?

Los investigadores principales son los cirujanos del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico y Leopoldo Pérez Isla.

¿Quién puede responder a mis preguntas sobre el estudio?

Si tiene cualquier problema, reclamación o pregunta relacionados con este estudio de investigación o si cree que podría haber sufrido alguna lesión como resultado de la participación en este estudio, contacte con **Manuel Carnero Alcázar** en el 913303691 o **913303000** (24 horas).

Si tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en una investigación, o si tiene alguna duda, preocupación o queja sobre la investigación, puede contactar con:

- Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.
- El Comité Ético de Investigación Clínica está formado por un grupo de personas que llevan a cabo una revisión independiente de la investigación.
- El Comité Ético de Investigación Clínica no podrá responder a algunas preguntas específicas del estudio, como preguntas sobre las citas. Sin embargo, podrá contactar con el Comité Ético de Investigación Clínica si no puede contactar con personal del estudio o si desea hablar con alguien que no forme parte del personal de la investigación.

No firme este consentimiento si no ha tenido la oportunidad de plantear sus preguntas y no ha recibido una respuesta satisfactoria.

Si acepta participar en este estudio, recibirá un ejemplar firmado y fecho de este documento de consentimiento para que lo conserve.

Consentimiento para participar

Mediante mi firma, afirmo que:

He leído completamente este documento de consentimiento El investigador o el subinvestigador designado me ha explicado este estudio y ha revisado este documento de consentimiento conmigo. Me han contestado todas

mis preguntas satisfactoriamente. Acepto participar de forma voluntaria en el estudio clínico. Entiendo que recibiré una copia firmada de este documento de consentimiento para que pueda consultarlo en cualquier momento.

Autorizo el uso y la divulgación de la información sobre mi salud a las personas que se enumeran en el apartado dedicado a la autorización del presente documento de consentimiento con la finalidad descrita.

Al firmar este documento de consentimiento, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del paciente

Firma

Fecha

Declaración

Confirmando que se ha explicado el estudio de investigación en su totalidad al paciente. He revisado el documento de consentimiento con el paciente y he respondido sus preguntas. Parece que el paciente ha entendido la información y ha respondido a las siguientes preguntas correctamente:

1. ¿Cuál es el objetivo de este estudio?
2. Si decide participar en el estudio, ¿qué se le pedirá que realice?

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

3. ¿Cuál es el posible beneficio de participar en este estudio?
4. ¿Cuáles son los posibles riesgos de participar en este estudio?
5. Si decide no participar en este estudio, ¿qué opciones tiene?
6. ¿Le acarreará algún gasto su participación en el estudio? En caso afirmativo, ¿qué tendrá que pagar?
7. ¿Tiene que participar en este estudio?
8. Si decide participar en el estudio, ¿puede abandonarlo cuando usted lo decida?

Nombre en mayúsculas de la persona encargada de explicar el consentimiento informado

Firma de la persona encargada de explicar el consentimiento informado	Fecha
--	-------

Nombre del investigador en mayúsculas* (**si es diferente del anterior**)

Firma del investigador*	Fecha
-------------------------	-------

****El investigador principal o un subinvestigador formado para el estudio***

11.2 ANEXO 2: INFORME DICTAMEN PROTOCOLO FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HCSC



Informe Dictamen Protocolo Favorable Investigación Clínica con Producto Sanitario

C.P. - C.I. 14/309-P_BS

16 de julio de 2014

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 16/07/2014, acta 7.2/14 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "COMPARACIÓN "IN VIVO" DE TRES BIOPRÓTESIS CARDIACAS DE ÚLTIMA GENERACIÓN EN POSICIÓN AÓRTICA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO"

Código Interno: 14/309-P_BS

Investigador: Dr. Manuel Carnero Alcázar.

Versión Hoja Información al Paciente: GENERAL / N/A

2º. Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a Investigación Clínica con Productos Sanitarios, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en:

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dr. Manuel Carnero Alcázar
(Cirujía Cardiovascular) Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 16 de julio de 2014

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

11.3 ANEXO 3: LISTADO DE TABLAS

TABLA 1: INDICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA ESTENOSIS AÓRTICA.....	27
TABLA 2: INDICACIONES QUIRÚRGICAS EN LA INSUFICIENCIA AÓRTICA	30
TABLA 3: ESPECIFICACIONES DEL MODELO CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™ APORTADAS POR EL FABRICANTE.....	55
TABLA 4: ESPECIFICACIONES DEL MODELO CROWN PRT™ APORTADAS POR EL FABRICANTE	57
TABLA 5: ESPECIFICACIONES DEL MODELO TRIFECTA™ APORTADAS POR EL FABRICANTE	59
TABLA 6: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREOPERATORIAS.....	93
TABLA 7: HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS PREOPERATORIOS	96
TABLA 8: CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS.....	98
TABLA 9: EVENTOS POSTOPERATORIOS.....	100
TABLA 10: CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO	101
TABLA 11: CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS AL MES POSTOPERATORIO.....	103
TABLA 12: CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS AL 6º MES POSTOPERATORIO..	105
TABLA 13: CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS A LOS 12 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN.....	107
TABLA 14: COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE LAS VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS ANALIZADAS A LOS 12 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN.....	109
TABLA 15: CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS A LOS 12 MESES ESTRATIFICADO POR TAMAÑO PROTÉSICO	115

TABLA 16: COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS PRÓTESIS CON UN TAMAÑO ≤ 21	116
TABLA 17: CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS A LOS 12 MESES ESTRATIFICADO POR TAMAÑO DEL MEDIDOR UNIVERSAL.....	119
TABLA 18: COMPARACIONES MÚLTIPLES ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS PRÓTESIS CON UN TAMAÑO DEL MEDIDOR UNIVERSAL ≤ 22	120
TABLA 19: EVENTOS POSTOPERATORIOS A LOS 12 MESES	123
TABLA 20: REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA AJUSTADA DE LOS EVENTOS POSTOPERATORIOS A LOS 12 MESES.....	123

11.4 ANEXO 4: LISTADO DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1: BOX PLOT GRADIENTE MÁXIMO A LOS 12 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN POR TIPO PRÓTESIS	110
GRÁFICA 2: BOX PLOT GRADIENTE MEDIO A LOS 12 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN POR TIPO DE PRÓTESIS.....	110
GRÁFICA 3: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LAS MEDIANAS DEL GRADIENTE MEDIO Y MÁXIMO DESDE EL PREOPERATORIO HASTA EL AÑO DE LA INTERVENCIÓN.....	111
GRÁFICA 4: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LAS MEDIANAS DEL ÁREA VALVULAR Y VELOCIDAD MÁXIMA DESDE EL PREOPERATORIO HASTA EL AÑO DE LA INTERVENCIÓN.....	111
GRÁFICA 5: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LA MEDIANA DEL GRADIENTE MEDIO SEGÚN EL TIPO DE PRÓTESIS DESDE EL PREOPERATORIO HASTA EL AÑO DE LA INTERVENCIÓN.	112

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

GRÁFICA 6: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LA MEDIANA DEL GRADIENTE MÁXIMO SEGÚN EL TIPO DE PRÓTESIS DESDE EL PREOPERATORIO HASTA EL AÑO DE LA INTERVENCIÓN	113
GRÁFICA 7: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LA MEDIANA DE LA VELOCIDAD MÁXIMA SEGÚN EL TIPO DE PRÓTESIS DESDE EL PREOPERATORIO HASTA EL AÑO DE LA INTERVENCIÓN	113
GRÁFICA 8: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LA MEDIANA DEL ÁREA VALVULAR SEGÚN EL TIPO DE PRÓTESIS DESDE EL PREOPERATORIO HASTA EL AÑO DE LA INTERVENCIÓN.	114
GRÁFICA 9: BOX PLOT GRADIENTE MÁXIMO DEL ECOCARDIOGRAMA AL AÑO POR TAMAÑO Y TIPO DE PRÓTESIS	117
GRÁFICA 10: BOX PLOT GRADIENTE MEDIO DEL ECOCARDIOGRAMA AL AÑO POR TAMAÑO Y TIPO DE PRÓTESIS	117
GRÁFICA 11: BOX PLOT GRADIENTE MÁXIMO DEL ECOCARDIOGRAMA AL AÑO POR TAMAÑO DEL MEDIDOR UNIVERSAL Y TIPO DE PRÓTESIS	121
GRÁFICA 12: BOX PLOT GRADIENTE MEDIO DEL ECOCARDIOGRAMA AL AÑO POR TAMAÑO DEL MEDIDOR UNIVERSAL Y TIPO DE PRÓTESIS	122
GRÁFICA 13: GRÁFICO DE SUPERVIVENCIA KAPLAN-MEIER DEL TOTAL DE LA MUESTRA	124
GRÁFICA 14: GRÁFICO DE SUPERVIVENCIA KAPLAN-MEIER POR TIPO DE PRÓTESIS .	125
GRÁFICA 15: GRÁFICO DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER PRÓTESIS CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™ Y CROWN PRT™	126
GRÁFICA 16: GRÁFICO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DEL EVENTO COMBINADO DE KAPLAN-MEIER	127

GRÁFICA 17: GRÁFICO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DEL EVENTO COMBINADO DE KAPLAN-MEIER POR TIPO DE PRÓTESIS..... 127

11.5 ANEXO 5: LISTADO DE FIGURAS

FIGURA 1: VÁLVULA AÓRTICA TRICÚSPIDE DEGENERATIVA..... 16

FIGURA 2: VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE..... 17

FIGURA 3: CLASIFICACIÓN SIEVERS TIPOS DE VÁLVULAS AÓRTICAS BICÚSPIDES..... 18

FIGURA 4: ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO PLANO PARAESTERNAL EJE CORTO DONDE SE VISUALIZA UNA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE CALFICICADA 24

FIGURA 5: PRÓTESIS MECÁNICAS DE BOLA ENJAULADA 38

FIGURA 6: PRÓTESIS MECÁNICAS DISCO NO BASCULANTE 39

FIGURA 7 : PRÓTESIS MECÁNICAS MONODISCO 40

FIGURA 8: PRÓTESIS MECÁNICAS BIDISCO 42

FIGURA 9: BIOPRÓTESIS SIN STENT DE PRIMERA GENERACIÓN..... 44

FIGURA 10: BIOPRÓTESIS CON STENT SEGUNDA GENERACIÓN..... 46

FIGURA 11: BIOPRÓTESIS SIN SUTURA..... 47

FIGURA 12: PRÓTESIS CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE™ 56

FIGURA 13: PRÓTESIS CROWN PRT™..... 57

FIGURA 14: PRÓTESIS TRIFECTA™..... 59

FIGURA 15: MINIESTERNOTOMÍA MEDIA EN J Y VISIÓN DE LA VÁLVULA AÓRTICA TRAS LA AORTOTOMÍA TRANSVERSA 77

FIGURA 16: MEDIDOR UNIVERSAL Y MEDIDOR PROVISTO POR FABRICANTE 77

FIGURA 17: IMPLANTE DE LA PRÓTESIS 78

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo

Estudio del comportamiento hemodinámico in-vivo de tres bioprótesis cardiacas: análisis comparativo y resultados a medio plazo