



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO

Biología Molecular y Celular

**Degeneración a largo plazo de una
prótesis aórtica de pericardio bovino**

Alain Elliott Escalera Veizaga



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO

Biología Molecular y Celular

**Degeneración a largo plazo de una
prótesis aórtica de pericardio bovino**

Alain Elliott Escalera Veizaga



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/otro Idioma: Degeneración a largo plazo de una prótesis aórtica de pericardio bovino	Inglés: Long-term degeneration of an aortic prosthesis of bovine pericardium
2.- Autor	
Nombre: Alain Eliott Escalera Veizaga	
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado – Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

Debido al aumento en la incidencia de estenosis valvular aórtica en los países desarrollados producto de una población cada vez más envejecida, existe la necesidad de encontrar una bioprótesis valvular aórtica capaz de demostrar un buen desempeño hemodinámico y a la vez una durabilidad a mediano y largo plazo lo suficientemente adecuada.

La prótesis aórtica Trifecta (St. Jude Medical Inc, St. Paul, Minnesota, USA) es una bioprótesis valvular cardiaca de nueva generación, probablemente con uno de los mejores perfiles hemodinámicos en la actualidad. Las sospechas de un posible deterioro temprano han rondado sobre la prótesis Trifecta desde que está disponible en el mercado. La incidencia de degeneración estructural valvular (DEV) de la Trifecta ha sido analizada en algunos estudios. Mientras algunos autores han observado una alta tasa de degeneración, otros han encontrado una tasa baja. Se pueden argumentar algunas razones clásicas para explicar estos resultados contradictorios. La mayoría de estos estudios son retrospectivos, otros no consideran la presencia de eventos competitivos, y casi ninguno considera una definición consensuada de DEV.

Pero hay una razón adicional que podría explicar estos resultados contradictorios y nunca ha sido analizada. A diferencia del resto de bioprótesis quirúrgicas, su stent no es flexible y, si se deforma, no tiene capacidad para volver a su posición original. Por lo tanto, las instrucciones de la válvula advierten sobre la posibilidad de deterioro de la válvula durante el anudado. Además, las valvas están montadas externamente, y el pericardio no tiene protección durante el anudado,

estando en contacto directo y continuo con el dedo del cirujano. Esto podría provocar daños microscópicos en los velos o una transferencia bacteriana. Algunos autores han encontrado dos veces más endocarditis utilizando esta prótesis. Aunque la elección de la técnica de implantación se deja a criterio del cirujano, la prótesis va acompañada de un *holder*/soporte que la protege de la flexión de los pilares y de cualquier agresión o contacto de las valvas durante el anudado. Sin embargo, no siempre se utiliza el *holder*, y las suturas frecuentemente se anudan sin ningún dispositivo de protección. Especulamos que el deterioro de las valvas o del stent de la prótesis durante el anudado es una posibilidad real.

En este trabajo planteamos que la utilización del *holder* o soporte de la prótesis Trifecta como un dispositivo de protección durante el proceso de anudado podría proteger en gran medida la estructura de la prótesis y reducir la incidencia de degeneración valvular estructural. Por tal motivo planificamos un estudio prospectivo, longitudinal y secuencial que intenta 1) dar una estimación real sobre la incidencia de DEV en la prótesis aórtica Trifecta anudado con y sin *holder*, 2) conocer el impacto del uso del dispositivo de protección (*holder*) en la incidencia de DEV, 3) conocer el impacto del uso del dispositivo en la incidencia de endocarditis y 4) conocer el impacto del uso del dispositivo en la incidencia de muerte por cualquier causa. Para ello realizamos un seguimiento ecocardiográfico y clínico a todos los pacientes justo antes del alta hospitalaria, al mes y luego anualmente. El análisis se realizó teniendo en cuenta eventos competitivos y la definición consensuada de DEV.

Resultados: Se incluyeron 782 pacientes. El riesgo real de DEV a los 5 y 8 años en la muestra no emparejada fue de 5,7% (IC 95% 3,7-8,4) y 15,9% (IC 95% 11,3-21,2) en el grupo sin *holder* y 2,7% (IC 95% 1,2-4,9) y 7% (IC 95% 4,2-10,7) en el grupo con *holder*. Se crearon 352 pares después del emparejamiento. Las tasas de DEV a los 5 y 8 años fueron 5,8% (IC 95% 3,5-8,7) y 13,6% (IC 95% 9,2-18,9) en el grupo sin *holder* y 2,3% (IC 95% 1-4,5) y 7% (IC 95% 4,2-10,8) en el grupo con *holder*; sHR=0,49 (IC 95% 0,27 - 0,86); p=0,015.

El riesgo de endocarditis a los 8 años fue del 4,8% (IC 95% 2,8 - 7,4) en el grupo sin *holder* y del 2,3 (IC 95% 1,1 - 4,3) en el grupo con *holder*, sHR = 0,49 (IC 95% 0,21 - 1,15), p=0,1. El uso del *holder* no se asoció a un menor riesgo de muerte de cualquier causa, HR=0,8 (IC 95% 0,61-1,05; p=0,1).

Conclusiones: El uso del *holder*/soporte como un dispositivo de protección durante el anudado de la válvula aórtica Trifecta se asocia con un menor riesgo de DEV. No se demostró un impacto en el riesgo de endocarditis o muerte durante el seguimiento.

RESUMEN (en inglés)

Due to the increase in the incidence of aortic valve stenosis in developed countries as a result of an increasingly aging population, there is a need to find an aortic valve bioprosthesis capable of demonstrating good hemodynamic performance and at the same time durability in the medium and long term. adequate enough.

The Trifecta aortic prosthesis (St. Jude Medical Inc, St. Paul, Minnesota, USA) is a new generation cardiac valve prosthesis, probably with one of the best hemodynamic profiles today. Suspicions of possible early deterioration have hovered over the Trifecta prosthesis since it became available on the market. The incidence of structural valve degeneration (SVD) of the Trifecta has been analyzed in some studies. While some authors have observed a high rate of degeneration, others have found a low rate. Some classical reasons can be argued to explain these contradictory results. Most of these studies are retrospective, others do not consider the presence of competitive events, and almost none consider an agreed definition of SVD.

But there is an additional reason that could explain these contradictory results and it has never been analyzed. Unlike other surgical prostheses, your stent is not flexible and, if it becomes deformed, it has no ability to return to its original position. Therefore, the instructions for the valve warn about the possibility of damage to the valve during knotting. In addition, the leaflets are externally mounted, and the pericardium is unprotected during tying, being in direct and continuous contact with the surgeon's finger. This could lead to microscopic damage to the leaflets or bacterial transfer. Some authors have found twice as much endocarditis using this prosthesis. Although the choice of the implantation technique is left to the discretion of the surgeon, the prosthesis is accompanied by a support that protects it from bending of the pillars and from any aggression or contact of the leaflets during tying. However, the *holder* is not always used, and the sutures are frequently tied without any protection device. We speculate that damage to the leaflets or stent of the prosthesis during tying is a real possibility, even for an adequately sized prosthesis.

In this work, we propose that the use of the Trifecta prosthesis *holder* as a protection device during the tying process could greatly protect the prosthesis structure and reduce the incidence of structural valve degeneration. For this reason, we planned a prospective, longitudinal, and sequential study that attempts to 1) give a real estimate of the incidence of SVD in the Trifecta aortic prosthesis tied with and without a *holder*, 2) to know the impact of the use of the protection device (support) in the incidence of SVD, 3) to know the impact of the use of the device on the incidence of

endocarditis and 4) to know the impact of the use of the device on the incidence of death from any cause. To this end, we performed echocardiographic and clinical follow-up on all patients just before hospital discharge, after a month, and then annually. The analysis was performed taking into account competitive events and the agreed definition of structural valve degeneration (SVD).

Results: 782 patients were included. The actual risk of SVD in the unmatched sample was 5.7% (95% CI 3.7-8.4) and 15.9% (95% CI 11.3-21.2) in the group without *holder* and 2.7% (95% CI 1.2-4.9) and 7% (95% CI 4.2-10.7) in the group with *holder*. 352 pairs were created after matching. SVD rates at 5 and 8 years were 5.8% (95% CI 3.5-8.7) and 13.6% (95% CI 9.2-18.9) in the group without *holder* and 2.3% (95% CI 1-4.5) and 7% (95% CI 4.2-10.8) in the group with *holder*; sHR=0.49 (95% CI 0.27 – 0.86); p=0.015.

The risk of endocarditis at 8 years was 4.8% (95% CI 2.8-7.4) in the group without *holder* and 2.3 (95% CI 1.1-4.3) in the group with *holder*, sHR = 0.49 (95% CI 0.21 – 1.15), p=0.1. The use of the *holder* was not associated with a lower risk of death from any cause, HR=0.8 (95% CI 0.61-1.05; p=0.1).

Conclusions: The use of the *holder* as a protective device during tying of the Trifecta aortic valve is associated with a lower risk of SVD. No impact on the risk of endocarditis or death during follow-up was demonstrated.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____

Agradecimientos

Al Dr. Daniel Hernández-vaquero, co-director de esta Tesis Doctoral, mostrarle mi más profundo respeto y admiración, por allanar el camino en cada una de las etapas de este proyecto, sin su inestimable ayuda, dedicación y perseverancia nada de esto hubiera sido posible.

Al Dr. Isaac Pascual Calleja, director de esta Tesis Doctoral, por el gran apoyo personal y profesional en este trabajo, sin su paciencia y constancia todo hubiera sido muy difícil.

Al Dr. Julio Casares Medrano, por su tiempo y dedicación en la realización de las pruebas de imagen.

A mis muy queridos compañeros del Servicio de Cirugía Cardíaca del HUCA, adjuntos y residentes mayores y pequeños, por los muchos gratos momentos que pasamos juntos, gracias por el invaluable conocimiento que me habéis regalado.

A mi mejor amiga y el amor de mi vida Daniela, quien estuvo siempre a mi lado en los días y noches más difíciles. Tú eres el motivo por el cual busco ser alguien mejor cada día.

A mis padres Fanny y Eleuterio y a mi hermana Wendy, ustedes son el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, por su amor incondicional y por creer en mí.

Tabla de Abreviaturas

<i>AGO</i>	<i>Área Geométrica del Orificio valvular</i>
<i>AOE</i>	<i>Área del Orificio Efectivo valvular</i>
<i>AOEi</i>	<i>Área del Orificio Efectivo Indexado</i>
<i>AOI</i>	<i>Área del Orificio Interno valvular</i>
<i>AT2</i>	<i>Angiotensina 2</i>
<i>cm²</i>	<i>Centímetros cuadrados</i>
<i>DEV</i>	<i>Degeneración Estructural Valvular</i>
<i>DME</i>	<i>Diferencias de Medias Estandarizadas</i>
<i>DPP</i>	<i>Desajuste Paciente-Prótesis</i>
<i>EAO</i>	<i>Estenosis Aórtica</i>
<i>ECA</i>	<i>Enzima Convertidora de Angiotensina</i>
<i>FEVI</i>	<i>Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo</i>
<i>HR</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<i>HVI</i>	<i>Hipertrofia Ventricular Izquierda</i>
<i>IAo</i>	<i>Insuficiencia Aórtica</i>
<i>IC</i>	<i>Intervalo de Confianza</i>
<i>IMC</i>	<i>Índice de Masa Corporal</i>
<i>mmHg</i>	<i>Milímetros de mercurio</i>
<i>PET</i>	<i>Tomografía por Emisión de Positrones</i>
<i>sHR</i>	<i>Hazard Ratio de Subdistribución</i>
<i>SVAo</i>	<i>Sustitución Valvular Aórtica</i>
<i>TAC</i>	<i>Tomografía Axial Computarizada</i>
<i>TAVI</i>	<i>Implante Valvular Aórtico Transcateter</i>
<i>VAo</i>	<i>Válvula Aórtica</i>
<i>VAB</i>	<i>Válvula Aórtica Bicúspide</i>
<i>VI</i>	<i>Ventrículo Izquierdo</i>

ÍNDICE

Índice	1
Introducción	7
1. Epidemiología	9
2. Embriología	11
3. Anatomía valvular aórtica	12
3.1. Velos aórticos	13
4. Etiología de la EAo	14
4.1. EAo congénita	14
4.1.1. Válvula Aórtica Bicúspide (VAB)	14
4.2 EAo degenerativa	16
5. Mecanismos celulares de la EAo	17
5.1. Células intersticiales valvulares	17
5.2. Inflamación	17
6. Mecanismos genéticos de la EAo	18
6.1. Vía de señalización NOTCH1	19
7. Lípidos y colesterol	19
8. Sistema renina-angiotensina y calicreína-cinina	20
9. Fisiopatología de la EAo	21
9.1. Hipertrofia ventricular	21
9.2. Alteración del flujo coronario	22
10. Manifestaciones clínicas	23
11. Diagnóstico	24
11.1. Pruebas de imagen	24
12. Historia natural de la EAo	27
13. Tratamiento	29
13.1. Tratamiento médico	29
13.2. Tratamiento quirúrgico	29
13.2.1. Sustitución Valvular Aórtica (SVAo)	29
14. Tipos de prótesis	30
14.1. Prótesis mecánicas	30
14.2. Prótesis biológicas	30
14.3. Estructura protésica	31
15. Dimensiones protésicas físicas	31

15.1. Diámetro interno real y diámetro de etiquetado en las bioprótesis.....	32
16. Geometría de las bioprótesis y el Área del Orificio Efectivo (AOE)	32
17. Conservación y fijación de una bioprótesis	34
18. Degeneración Estructural Valvular (DEV)	34
18.1. Desajuste Prótesis-Paciente (DPP)	35
19. La edad y su relación con la DEV	36
20. Mecanismos de DEV	37
20.1 Degeneración calcificante y no calcificante	37
20.1.1 Degeneración calcificante	37
20.1.2 Degeneración no calcificante	38
20.2. Respuesta inmunológica	38
20.2.1 Galactosa alfa 1,3 – galactosa	38
21. Cambios relacionados con la fijación protésica	39
22. Tratamientos anticalcificantes aplicados a las bioprótesis	39
23. Válvula aórtica Trifecta St. Jude Medical	40
24. Justificación del estudio	41
Hipótesis y objetivos	43
1. Hipótesis	45
2. Objetivos	46
2.1 Objetivos Primarios	46
2.2 Objetivos Secundarios	46
Métodos	47
1. Diseño del estudio	49
1.1. Pacientes	49
1.2. Definición de DEV	49
1.3. Seguimiento	49
1.4. Técnica quirúrgica	50
1.5. Análisis estadístico	51
Resultados	53
1. Muestra global	54
2. Muestra no emparejada	54
2.1 Características de la muestra no emparejada	54

2.2 Objetivo primario: Conocer la incidencia acumulada a los 3, 5 y 8 años de DEV de la prótesis aórtica Trifecta implantada con holder y sin holder	57
3. Muestra emparejada	58
3.1 Características de la muestra emparejada	58
3.2 Características de las DEV halladas en la muestra emparejada	64
3.3 Objetivo primario: Conocer si el uso del holder/soporte durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de DEV	69
3.4: Objetivo secundario: Conocer si el uso del holder/soporte durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de endocarditis	72
3.5 Objetivo secundario: Conocer si el uso del holder/soporte durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de muerte de cualquier causa	73
Discusión	75
1. Prótesis trifecta y el riesgo de DEV	77
2. Razones para asociar el uso del holder con una menor incidencia de DEV	80
3. Trifecta y el riesgo de endocarditis.	82
4. Limitaciones	85
Conclusiones	87
Bibliografía	91
Índice de figuras	119
Índice de tablas	123

INTRODUCCCIÓN

La Estenosis Aórtica (EAo) es una lesión estructural y/o funcional de carácter progresivo sobre la Válvula Aórtica (VAo) (1). Una alteración en la integridad anatómica valvular en etapas tempranas se puede manifestar con un cierto grado de engrosamiento y/o esclerosis de los velos, pero sin ocasionar una obstrucción hemodinámicamente significativa, lo que se conoce como "esclerosis aórtica" (2)(3). En etapas más avanzadas, debido a la deformación patológica progresiva de la esclerosis, tiene lugar una fusión y engrosamiento severo de los velos que componen la VAo, lo que imposibilita una apertura valvular completa, obstruyendo de forma progresiva el flujo sanguíneo en el tracto de salida del Ventrículo Izquierdo (VI) hacia la aorta, lo que ocasionará, como se mencionará más adelante, una disfunción miocárdica progresiva con hipertrofia muscular y fibrosis celular difusa, además de alteraciones en la microcirculación coronaria, dando como resultado el llamado *remodelado miocárdico* y los efectos adversos que éste puede ocasionar.

Actualmente, debido a múltiples factores como el aumento en la esperanza de vida, prevención de enfermedades infecciosas, un mejor manejo y tratamiento de las enfermedades cardiológicas; la prevalencia de las valvulopatías cardíacas ha cambiado en los últimos 50 años, así como las principales etiologías que las originan; puesto que, los factores ligados al envejecimiento, trastornos hereditarios y/o congénitos son mucho más relevantes que las enfermedades infecciosas (fiebre reumática, sífilis, etc.) otrora muy frecuentes a mediados del siglo XX.

1. Epidemiología

Como se mencionó anteriormente, el aumento en la esperanza de vida a nivel global en las últimas décadas trajo consigo una mayor prevalencia de distintas patologías típicas que afectan; como era de esperar, a personas de edad avanzada (4). Dentro del grupo de enfermedades cardiológicas que afectan a esta población, se hallan las valvulopatías cardíacas, siendo la más frecuente y con diferencia, la EAo (2, 3).

Esta entidad afecta sobre todo a países occidentales industrializados (1, 4, 5), puesto que, en estos países los avances médicos dan como resultado una mayor

longevidad de su población, por lo que es de esperar un aumento significativo de los casos de EAo en el futuro cercano, de ahí la trascendencia en la resolución de esta patología debido al importante problema sanitario que supone (1, 5-7).

La prevalencia de esta entidad aumenta exponencialmente con la edad (5), aunque varía entre los diferentes estudios bibliográficos publicados, desde un 2% en mayores de 75 años, hasta un 9.8% en pacientes entre los 80 y 90 años (5, 8, 9), sin evidenciar diferencias significativas al momento de comparar la incidencia de esta entidad entre hombres y mujeres, aunque en algunos estudios mencionan que el sexo masculino podría suponer un factor clínico independiente asociado a la valvulopatía aórtica degenerativa (10).

En adultos entre los 50 y 60 años, se estima que alrededor de un 7% presentan un cierto grado de esclerosis aórtica y un 0.2% de EAo (9). Se ha visto que la progresión de esclerosis aórtica a EAo en este grupo etario puede llegar a alcanzar un 9%, siendo mucho más bajo en la población general, el cual no sobrepasa el 2% (5, 11, 12, 13).

Existen diferencias importantes en la prevalencia de la EAo cuando se comparan dos poblaciones de distintos continentes, puesto que en Europa la prevalencia de EAo en pacientes mayores de 75 años superan los 4,5 millones de personas, mientras que en América del Norte (EE. UU. y Canadá) supera los 2,7 millones (14). Todos estos datos sugieren que pueden existir diversos factores (genéticos, hábitos higiénico-dietéticos, etc.) que contribuyen al desarrollo de la EAo y no solamente debido a un depósito pasivo de calcio producto del estrés mecánico al que es sometida la VAo y que da inicio al desarrollo de esclerosis en la válvula.

El pronóstico de la EAo severa es sombrío, con un riesgo de muerte elevado si no es tratada correctamente. La progresión a insuficiencia cardiaca y necesidad de cirugía de Sustitución Valvular Aórtica (SVAo), es cercana al 80% a los 5 años (5, 15). Es por esto, que la EAo se ha convertido en la cardiopatía más frecuente, solamente superada por la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, siendo, además en los últimos años la segunda causa de cirugía cardíaca y la indicación más

común para el remplazo valvular quirúrgico con alrededor de 99000 casos reportados solamente en los Estados Unidos (5, 16).

Con el Implante Percutáneo Valvular Aórtico (TAVI por sus siglas en inglés); los pacientes que tenían alguna contraindicación para la realización de un recambio valvular quirúrgico o que tenían un riesgo quirúrgico prohibitivo; ahora también pueden ser sometidos a un tratamiento intervencionista, aumentando el porcentaje de población potencialmente tratable de EAo. A nivel mundial, más de 250000 personas eran portadoras de algún tipo de prótesis biológica percutánea a finales del año 2018 (17) y se espera que las cifras sigan en aumento debido a las mejoras en el diseño de las prótesis, simplificación del procedimiento y a una mayor experiencia clínica. La importancia de estos avances reside, en la inclusión de poblaciones de menor riesgo quirúrgico para la realización del TAVI, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos (PARTNER 2 y SURTAVI) (18, 19).

2. Embriología

La embriología cardíaca es un proceso complejo que va aconteciendo gradualmente desde fases muy tempranas en la formación del embrión (etapa precardiogénica) cerca de la segunda semana de gestación (20). Se ha podido observar que ambas válvulas sigmoideas (aórtica y pulmonar), derivan de un grupo celular de la porción cefálica del segundo campo cardiogénico provenientes de la cresta neural (21, 22), que contribuirán, además, a la formación de la porción trabeculada y la porción de salida del ventrículo derecho juntamente con el saco aórtico, la aorta ascendente y el tronco pulmonar.

Aproximadamente en el día 26º del desarrollo embrionario, aparece el llamado segmento troncal, una estructura que une el corazón con el saco aórtico, e intervendrá en el desarrollo de los anillos valvulares aórtico y pulmonar, entre otras estructuras importantes (23, 24). El proceso de tabicación en este segmento empieza cerca de la raíz aórtica ventral, a nivel del 4º y 6º arco aórtico (25), extendiéndose en dirección ventricular, formando el tabique troncal (21, 23), adoptando finalmente su característica forma en espiral (25).

Es en esta fase en la cual se forman seis pequeños engrosamientos de mesénquima, situados dos a cada lado del tabique troncal y dos en las paredes libres, denominados cojines intercalares (20). Estos engrosamientos mesenquimales o primordios sigmoideos, van adquiriendo la forma de una bolsa piramidal con base superior y dos caras; una ventricular y otra arterial, las cuales sufriendo un proceso de cavitación y adelgazamiento adquieren la forma de un "nido de golondrina" característico de las valvas sigmoideas, por otro lado, los senos de Valsalva se formarán por la excavación entre los primordios y la pared arterial (20). Una fusión anormal o en su defecto la ausencia de fusión a nivel de los cojinetes intercalares, conducirá a la formación de válvulas bicúspides, monocúspides o agenesias valvulares (26).

Es en esta región y en la etapa posnatal, en la cual se lleva a cabo la transformación del tejido miocárdico y mesenquimatoso; presente en estas estructuras, en tejido conectivo típico de las válvulas semilunares aórtica y pulmonar (20).

3. Anatomía valvular aórtica

La VAo es una estructura compleja, con una morfología hemodinámica perfectamente adaptada a los cambios de presión al que está sometida. Al estudiar su anatomía, podemos observar que la VAo forma parte de un complejo valvular, formado por los velos valvulares, así como por las diferentes estructuras circundantes a ellos. Además, se pueden diferenciar tres zonas: la raíz aórtica (desde el anillo hasta la unión sinotubular) (27), el tracto de salida del VI (septo muscular y membranoso en su pared anterior y por la por la cortina aórtica y el velo anterior de la mitral en su pared posterior) y el área subvalvular.

Este diseño permite al flujo sanguíneo; proveniente del VI, adoptar una morfología laminar, así como distribuir de manera uniforme la tensión mecánica generada, con la finalidad de disminuir toda la resistencia posible, para ejercer la mínima perturbación en el flujo sanguíneo y el menor daño tisular durante todo el ciclo cardíaco y en diferentes situaciones hemodinámicas (28).

3.1. Velos aórticos

Conformado por tres porciones de tejido fibroso (fibras de elastina, colágeno, fibroblastos, células mesenquimales y matriz de glicosoaminoglicanos) con forma semilunar (velo izquierdo, derecho y no coronariano), de 0.15 mm de grosor (29), con una cara aortica cóncava y una ventricular convexa, anclados a la pared aórtica, por medio de una estructura firme, el anillo aórtico, formando el límite físico y funcional entre el VI y la aorta. El diseño tricúspide (trivalva), permite la máxima apertura valvular con mínima resistencia durante la fase sistólica del ciclo cardiaco.

Macroscópicamente se pueden distinguir tres partes:

- Un *borde libre* que forma la superficie de coaptación, con una zona central engrosada denominada nódulo de Arancio.
- Un *cuerpo*.
- Un *borde de inserción* o porción basal.

Histológicamente podemos diferenciar 4 capas:

- El *endotelio*: es la continuación del endotelio aórtico.
- La *capa fibrosa*: en la que predominan fibroblastos y fibras de colágeno, dispuestas circunferencialmente y paralelas al margen de los velos.
- La *capa esponjosa*: una capa de tejido conectivo laxo, en la que predominan fibroblastos, células mesenquimales y una matriz rica en glicosoaminoglicanos, los cuales contribuyen a resistir las fuerzas de compresión en el interior de las cúspides.
- La *capa ventricularis*: en las que predominan fibras de elastina, dispuestas en dirección radial y perpendicular al margen de los velos (30, 31).

Estas características macroscópicas e histológicas brindarán la flexibilidad y elasticidad necesarias para un correcto funcionamiento valvular durante años de estrés mecánico (29).

4. Etiología de la EAo

Existe una gran variedad de mecanismos etiológicos capaces de producir EAo, los cuales hoy en día persisten en mayor o menor medida, dependiendo de la población que se pretenda estudiar. Con el objetivo de clasificar de una forma sencilla que nos permita mencionar las causas más habituales de EAo, podemos dividirlos en los siguientes grupos: degenerativas (EAo calcificada), congénitas (válvulas monocúspides, bicúspides) y reumática (32). Otras etiologías poco habituales son las de origen inflamatorio diferente a la reumática (Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad de Kawasaki, etc.), infiltrativas (mucopolisacaridosis), neoplásicas (tumores neuroendocrinos), y debido a radiación (radioterapia). (33)

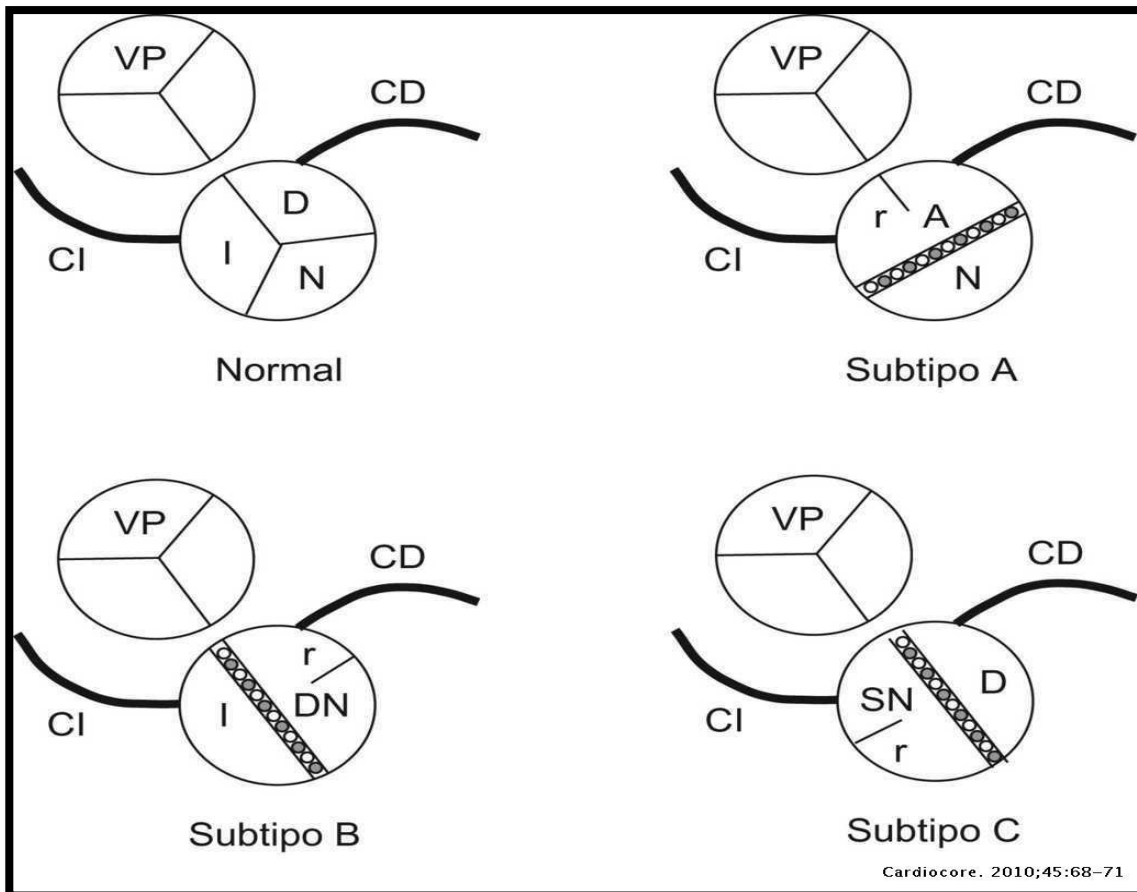
La etiología degenerativa es la causa más prevalente en adultos mayores de 65 años, dejando en un segundo plano a las de etiología congénita, dentro de la cual podemos mencionar la VAo bicúspide, siendo el defecto congénito más frecuente, sobre todo en hombres (34) y en personas más jóvenes (35), además de ser un predictor de mayor riesgo de eventos aórticos adversos (36, 37).

4.1. EAo congénita

4.1.1. Válvula Aórtica Bicúspide (VAB):

Es la anomalía congénita más frecuente al nacer; de hecho, se estima que aproximadamente un 2% de los nacidos vivos a nivel mundial tienen una VAB. Suele ser clínicamente no significativa al momento del nacimiento, pero con el paso de los años, específicamente en la cuarta década de vida, se desarrolla la EAo. La progresión hacia una EAo significativa, suele guardar relación con la anatomía valvular y diversos factores de riesgo aterosclerótico. La SVAo debido a una regurgitación aórtica (en jóvenes) o por una EAo (pacientes de edad avanzada) suele ser frecuente en pacientes con VAB (38). En la *figura 1* podemos apreciar distintas representaciones esquemáticas de la VAB.

Figura 1. Representación esquemática de una válvula aórtica normal (tricúspide) y de una válvula aórtica bicúspide de los subtipos A, B y C. **A:** seno y valva anteriores; **CD:** Coronaria derecha; **CI:** coronaria izquierda; **D:** valva derecha; **DN:** valva dextro-coronario; **I:** valva izquierda; **N:** valva no coronaria; **r:** rafe; **SN:** valva sinistro-no coronaria; **VP:** válvula pulmonar. Tomada de "Diferentes etiologías de las válvulas aórticas bicúspides: implicaciones genéticas, patológicas, clínicas y quirúrgicas" [Esquema] Fernández, B. 2009. DOI: 10.1016/j.carcor.2009.12.013 (39).



La asociación de la VAB con enfermedades de la aorta ascendente (aneurisma de aorta ascendente, disección aórtica, coartación aórtica) son frecuentes. La hipótesis de que la VAB puede tener un componente familiar es cada vez más fuerte, puesto que hasta ahora se han definido al menos tres *loci* de genes (agrupaciones de locus): 9q34.3; 18q.5q.13q; 10q (ACTA₂ gene) (40 - 43). Se ha visto que en pacientes con aortas proximales dilatadas manifiestan una disfunción endotelial sistémica, con rigidez vascular manifiesta por una mayor velocidad de onda de pulso carotideo-femoral, así como mayores niveles de metaloproteinasas de matriz 2 y 9 (44).

4.2. EAo degenerativa

También llamada estenosis esclerodegenerativa, es un proceso biopatológico activo (2, 5), lentamente progresivo, en el que intervienen una gran variedad de factores intrínsecos y extrínsecos. Está caracterizada por una remodelación y calcificación patológicas que desencadenarán una serie de cambios morfológicos en los velos aórticos.

La evolución cronológica de ésta entidad, pasa por diferentes fases, desde la esclerosis aórtica, que es un engrosamiento leve de la VAo en etapas muy tempranas de la enfermedad, en la cual la obstrucción del flujo en el tracto de salida del VI está ausente (45); hasta la EAo de grado severo en la cual se pueden observar macroscópicamente áreas rígidas, con distorsión y engrosamiento importantes, con la presencia de nódulos cartilagosos u óseos en los velos que sí comprometen en gran medida el flujo sanguíneo en el tracto de salida del VI (2, 5). En la *figura 2* podemos observar los cambios descritos anteriormente.

Figura 2: *Esclerosis severa del aparato valvular.* Se evidencia nódulos cálcicos que infiltran todas las capas de los velos. **VCI:** Velo Coronario Izquierdo; **VCD:** Velo Coronario Derecho; **VNC:** Velo No Coronario. [Fotografía elaborada por el autor].



Se ha visto que la EAo de origen degenerativo, comparte muchas semejanzas con la enfermedad aterosclerótica en cuanto a factores de riesgo (46) como ser: el tabaquismo, como factor más importante; la disminución de los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc por sus siglas en inglés), así como un incremento en la concentración de lipoproteína A y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc por sus siglas en inglés), la hipertensión arterial y la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. Son estos factores los que contribuirán a acelerar la progresión de la enfermedad (2, 16, 47), aunque observaciones recientes sugieren una participación importante de mecanismos celulares (11, 31, 48 - 51) y genéticos en la VAo.

5. Mecanismos celulares de la EAo

En la EAo degenerativa, las lesiones calcificadas y fibróticas se forman casi exclusivamente en la capa fibrosa de la válvula, esta sensibilidad a la degeneración sugiere que el microambiente fibroso es un espacio vulnerable y propicio para el desarrollo de calcificaciones patológicas (49).

5.1. Células intersticiales valvulares

Derivan de células mesenquimales provenientes del epicardio embrionario que invaden las almohadillas endocárdicas (52, 53), así como de células madre hematopoyéticas circulantes (54). Pueden diferenciarse en numerosos tipos de linaje celular bajo la influencia de diversos factores estimulantes (osteogénico, condrogénico, miofibroblastogénico y adipogénico) (55 - 57). Se ha identificado un subtipo de células progenitoras de origen mesenquimatoso, morfológicamente distintas, que se renuevan y elaboran matriz ósea, con un sustancial papel osteogénico (47, 50, 58).

5.2. Inflamación

La producción del factor de necrosis tumoral alfa por parte de los macrófagos (sobre todo los del fenotipo M1, un subconjunto de macrófagos predominante en válvulas calcificadas) (59) y la activación resultante de los leucocitos T, estimulan la

producción y activación de las metaloproteinasas de matriz por parte de los miofibroblastos valvulares, regulando la remodelación de la matriz celular en la EAo degenerativa (60).

Por otro lado, los mecanismos antiinflamatorios, como el antagonista del receptor de interleucina-1, producido por las células intersticiales de la VAo, presentan niveles prácticamente inexistentes en VAo estenóticas (61), lo que desencadena una mayor respuesta inflamatoria mediada por la interleucina 1 β . Estos datos refuerzan la teoría de la implicación de la interleucina-1 β en la patogénesis de la EAo (62).

6. Mecanismos genéticos de la EAo

La hipótesis de una implicación genética en la etiopatogenia de la EAo no es tan clara debido a la poca bibliografía disponible, ya que no existen estudios sobre herencia y heredabilidad sobre la EAo degenerativa, debido en parte a la complejidad que implica la recolección de datos familiares para una enfermedad que se presenta en edades tardías de la vida (5).

Un estudio epidemiológico realizado en una región francesa demostró la existencia de un agrupamiento geográfico en pacientes que se sometieron a una SVAo por EAo (63). Otro grupo de investigadores (Probst et al) identificaron 5 familias con varios miembros afectados que se habían sometido a un SVAo por EAo, con una distribución heterogénea en la parte occidental de Francia, lo que apoya la hipótesis de una agregación familiar (64). Así también, se pudo observar en una población de 6942 participantes en un estudio realizado por Thanassoulis et al., una variación genética en el locus de la lipoproteína-A que está claramente asociada a una calcificación importante de la válvula aórtica mediada por los niveles de lipoproteína-A y objetivada mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC) en diferentes grupos étnicos (65).

Otro grupo de estudios mostraron variantes genéticas a nivel del gen del receptor de vitamina D (Bsm1), una mayor prevalencia de genotipos APOE 2/4 y 3/4

en pacientes con EAo (67), polimorfismos en el gen alfa del receptor de estrógeno y del factor de crecimiento transformador β 1 (68), los cuales insinúan un componente genético en el desarrollo de la EAo. Sin embargo, las limitaciones importantes de estos estudios, como el número muestral pequeño, hacen que no cumplan con los criterios vigentes para ser considerados estudios de asociación genética de alta calidad (69).

6.1. Vía de señalización NOTCH1

El descubrimiento y estudio de la vía de señalización NOTCH1, que está relacionada con el desarrollo embrionario sobre todo a nivel valvular aórtico, han demostrado diversas mutaciones presentes en el gen NOTCH1 del cromosoma 9q34-35. Estas mutaciones están etiquetadas como R1108X, H1505del, P-T596M y P-P1797H (66, 70), las cuales causan diversas alteraciones estructurales en la formación de aminoácidos. Por otro lado, NOTCH1 juega un papel importante en la regulación del desarrollo de osteoblastos, reprimiendo la proteína RUNX2, también denominada CBFA1, la cual es un factor de transcripción clave asociado con la diferenciación de los osteoblastos.

7. Lípidos y colesterol

El acúmulo extracelular de lípidos a nivel de la capa fibrosa y ventricularis debido a formación de células espumosas (macrófagos y otros fagocitos, que han digerido lipoproteínas de baja densidad oxidadas) en la lesión temprana, se puede observar cómo áreas pequeñas que infiltran la lámina elástica y en etapas más tardías la capa fibrosa (71, 72).

Se ha visto que múltiples apolipoproteínas, específicamente la A, B y E, están presentes en válvulas aórticas estenóticas y no en válvulas normales, lo que contribuye a la patogénesis de la estenosis aórtica (73, 74). El nivel de concentración de estos lípidos (oxiLDL), factor de necrosis tumoral- α y la infiltración leucocitaria, es proporcional al grado de estenosis valvular (75), debido al efecto proinflamatorio y estimulante del crecimiento celular, dando como

resultado una mayor diferenciación de los fibroblastos vasculares a osteoblastos, favoreciendo la calcificación valvular (76, 77).

8. Sistema renina-angiotensina y calicreína-cinina

Es un sistema hormonal encargado de la regulación de la presión sanguínea, el balance hidroelectrolítico de sodio y potasio entre otros. La renina es secretada por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón. Esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno, una glicoproteína secretada en el hígado, en angiotensina-1 que, a su vez, por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), se convierte en Angiotensina-2 (AT2). Existe sin embargo un sistema renina-angiotensina local en diversos tejidos, en los cuales la angiotensina tiene un papel proinflamatoria y profibrótico (78).

Diversos estudios muestran evidencia relevante sobre el papel que juega el sistema renina-angiotensina en la homeostasis de la matriz extracelular de la VAo (79, 80), de hecho, hay estudios que sugieren que la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas del receptor de AT2 se ha asociado a un menor riesgo de eventos cardiovasculares en paciente con EAo y una mayor supervivencia (81). La ECA, AT2 y el receptor de angiotensina tipo 1 son algunos de los componentes principales en la patogénesis de la EAo (4). La ECA y la cimasa (proteasa secretada por mastocitos) dos enzimas formadoras de AT2, están presentes en altas concentraciones en válvulas aórticas estenóticas, juntamente con una importante infiltración de macrófagos y mastocitos (82).

La AT2 por medio de su receptor tipo 1 (presente en miofibroblastos de la matriz extracelular), está implicada en la inflamación, disfunción endotelial y aterosclerosis. (83, 84) Induce la formación de proteínas de andamiaje (paxilina, talina y p130cas), que conducen al crecimiento células musculares lisas, hipertrofia, migración celular monocítica, con la progresión de la enfermedad estenótica (79, 85). Los macrófagos presentes en áreas de lesión valvular expresan ECA la cual está presente principalmente a nivel de la matriz extracelular generalmente asociada a un componente lipídico (lipoproteínas de baja densidad, apoproteína B) (81).

La catepsina G, una enzima expresada por células mastoideas, es otra fuente de AT2 (en menor cantidad), la cual altera la función antifibrótica tisular del sistema calicreína-cinina, al inactivar la bradiquinina (86, 87).

9. Fisiopatología de la EAo

Independientemente de la etiología, la desestructuración de los velos aórticos con disminución en el área valvular progresiva (EAo de larga data) desencadena una serie de sucesos que se originan a partir de la obstrucción del flujo sanguíneo a nivel del tracto de salida del VI, favoreciendo la elevación de la presión sistólica intraventricular del VI, por el aumento progresivo de la resistencia a vaciamiento (post carga) con el desarrollo de Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) concéntrica y la reducción de la reserva coronaria, lo que posteriormente dará origen a una dilatación ventricular y disfunción miocárdica del VI (88).

9.1. Hipertrofia ventricular

La HVI es un factor importante en la EAo, surge como un mecanismo adaptativo al aumento de la presión parietal sistólica (sobrecarga sistólica) o a un mayor volumen diastólico (sobrecarga diastólica) (89), lo que resulta en una mayor expresión celular (hipertrofia) y una alteración de la matriz extracelular (fibrosis intersticial) (90, 91). Tanto la HVI como la disfunción miocárdica del VI influirán negativamente en la supervivencia del paciente, existiendo una correlación directa entre el grado de fibrosis e insuficiencia cardiaca y mortalidad (92, 93).

En etapas tempranas de la enfermedad, la hipertrofia miocárdica permite al VI aumentar su capacidad contráctil y generar la suficiente presión para contrarrestar el aumento de la post carga, manteniendo de esta forma un gasto cardiaco normal con volúmenes ventriculares y presiones diastólicas normales, mientras el área valvular sea mayor de 0.8-0.9 cm², manteniendo un consumo de oxígeno miocárdico normal (89).

Como la EAo es un proceso activo en el cual la reducción progresiva del área valvular aórtica es cada vez mayor, los mecanismos neuro-humorales (adrenérgico y sistema renina-angiotensina-aldosterona) llegan a activarse y mantenerse en el tiempo (94, 95), lo que da origen a un aumento excesivo en la concentración difusa de fibras de colágeno sobre todo tipo I y III con alto grado de entrecruzamiento en la matriz extracelular (fibrosis miocárdica difusa), un proceso denominado remodelado miocárdico, el cual es un proceso reactivo y de tipo progresivo, diferente de la forma focal de fibrosis que es, por el contrario, de tipo reparativo y cicatricial (después de un infarto agudo de miocardio) (89).

La sobrecarga de presión en el VI, ocasiona la dilatación de esta cavidad dando lugar al incremento en la presión diastólica del VI, afectando retrógradamente a la aurícula izquierda (93, 96) y la circulación pulmonar (hipertensión pulmonar). Llegado a este punto, el aumento de la tensión sobre el VI, que inicialmente estaban compensados por el grosor de la pared, comienzan un rápido deterioro de la contractilidad miocárdica evidenciando una descompensación hemodinámica y clínica.

9.2. Alteración del flujo sanguíneo coronario

El circuito coronario se compone de dos compartimentos, uno de conductancia (arterias coronarias epicárdicas) y uno de resistencia (arteriolas y vasos de hasta 400 μm de diámetro). Los vasos de resistencia son responsables de la regulación del aporte sanguíneo de acuerdo con sus necesidades metabólicas (consumo de oxígeno). Uno de los factores que regulan el consumo miocárdico de oxígeno es el estrés de la pared miocárdica (97).

La perfusión coronaria se lleva a cabo en la fase diastólica del ciclo cardiaco, puesto que, durante la fase sistólica, la contracción miocárdica disminuye el flujo coronario. Debido a que el VI utiliza la mayor parte del oxígeno suministrado a través de la vasculatura coronaria para mantener su función, la contracción del miocardio está estrechamente relacionada con el flujo sanguíneo coronario.

Se ha visto que el aumento en la masa del VI presente en la EAo reduce la perfusión máxima por gramo de miocardio. El efecto neto de la HVI es que la reserva de flujo coronario se reduce de manera inversa relacionada con el cambio en la masa del VI. (98) Esto puede incrementar la gravedad funcional de cualquier grado anatómico de estrechamiento en las arterias coronarias e incluso precipitar isquemia subendocárdica con arterias coronarias normales (99, 100). A esto hay que sumarle la lesión en la microcirculación, especialmente la hipertrofia medial en las arteriolas en la HVI por sobrecarga de presión, contribuyendo aún más a disminuir la reserva del flujo coronario (100).

10. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica en pacientes con EAo puede incluir angina, síncope y datos clínicos sugestivos de insuficiencia cardiaca, los cuales suelen acontecer en estadios más avanzados y son considerados un factor determinante en la estimación de la esperanza de vida de los pacientes, que suele ser de 5, 3 y 2 años respectivamente. La bibliografía más reciente confirma este mal pronóstico con una supervivencia promedio de solo 1 a 3 años después de haberse iniciado los síntomas. El pronóstico es peor cuando se evidencia un fallo del VI, así como un gradiente transvalvular y gasto cardiaco bajos. Por otra parte, es bien conocida la existencia de una relación directa entre un incremento de la velocidad del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la aparición de sucesos cardiovasculares asociados a la valvulopatía aórtica (101).

- *Angina*: secundario a alteraciones en la microcirculación del miocárdico, producto del aumento de la presión del VI que ocasiona isquemia en un VI hipertrófico.
- *Síncope*: como consecuencia de un episodio de hipotensión breve, originado por bajo gasto cardiaco, respuesta vasodilatadora o taquicardia compensatoria.

- *Clínica de insuficiencia cardiaca:* entre los cuales tenemos la ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema agudo de pulmón, etc. Estos síntomas pueden estar presentes en un 40% de los pacientes (102).

11. Diagnóstico

La realización de un examen físico minucioso podría mostrar la presencia de un desdoblamiento, disminución o ausencia del segundo ruido cardiaco, un soplo sistólico de eyección (segundo espacio intercostal derecho, junto al esternón que irradia hacia el cuello), la presencia de un choque de punta importante a la palpación (debido a la HVI) y el deterioro de los pulsos periféricos. Todos estos pueden sugerirnos fuertemente el diagnóstico de EAo. Así también, la realización de una radiografía de tórax (en la que se puede evidenciar cierto crecimiento en la silueta cardiaca, así como posible visualización de calcificación a nivel de la VAo) y un electrocardiograma (datos de HVI), pueden completar el arsenal diagnóstico básico.

11.1. Pruebas de imagen

El ecocardiograma transtorácico y transesofágico son los estudios de imagen de elección para la realización del diagnóstico de certeza, ya que permite observar de forma clara la existencia de EAo y establecer diferentes aspectos importantes al momento de la valoración de esta patología (103), como ser:

- La etiología y grado severidad de la estenosis.
- Anatomía de la válvula aórtica (engrosamiento, calcificación, fusión comisural, número de valvas presentes, etc.) y extensión de la calcificación valvular.
- Identificación de otras lesiones valvulares acompañantes (mitral, tricúspide y pulmonar), así como también la valoración de la función ventricular izquierda (hipocinesias, hipertrofias, adelgazamiento, dilatación ventricular etc.).

En las guías de la Sociedad Española de Cardiología (104), se describe un abordaje sencillo y escalonado para la valoración de la gravedad de la EAo, mostrando la importancia en la realización de estas pruebas. La utilización de estas herramientas de diagnóstico, como se ha visto, permite realizar mediciones de diferentes parámetros hemodinámicos que nos ayudan en el momento de establecer la severidad de la estenosis, como ser el área valvular, gradiente transvalvular y la velocidad del jet aórtico.

El área valvular aórtica normal en un adulto promedio, varía de 3 a 4 cm², generalmente, solo con una reducción aproximada de cuatro veces el área valvular suelen aparecer los síntomas. Clásicamente, en función de la severidad de la disminución del área valvular, se puede clasificar la EAo en tres categorías: *EAo leve* en aquellas que el área valvular es mayor a 1.4 cm², *EAo moderada* si está entre 1 a 1.4 cm² y *EAo severa* si está por debajo de 1 cm², como se aprecia en la *tabla 1*.

Tabla 1. Criterios hemodinámicos de gravedad en la EAo.

Criterios hemodinámicos de gravedad		
Grado	Gradiente pico	Área valvular
Leve	< 50 mm Hg	> 1,4 cm ²
Moderado	50-70 mm Hg	1-1,4 cm ²
Grave	>70 mm Hg	< 1 cm ²

Actualmente existen otros parámetros hemodinámicos a tener en cuenta a la hora de definir la EAo: la velocidad máxima transvalvular (velocidad del chorro aórtico), el gradiente medio, la superficie efectiva del orificio valvular y la razón de velocidad. Este último es especialmente útil en pacientes con áreas valvulares pequeñas, pero con gradientes y velocidades bajos. En la *tabla 2* podemos observar los criterios de gravedad mediante el uso de la ecografía.

Tabla 2. Criterios ecocardiográficos de severidad en la EAo.

Criterios ecocardiográficos de gravedad			
Variable	EAo leve	EAo moderada	EAo severa
Velocidad máxima transvalvular (m/s)	2.6-2.9	3-4	> 4
Gradiente medio	< 20	20 - 40	> 40
Área valvular aórtica (cm ²)	> 1.5	1 - 1.5	< 1
Área valvular aórtica indexada (cm ²) *	> 0.85	0.6 - 0.85	< 0.6
Razón de velocidad	> 0.5	0.25 - 0.5	< 0.25

*Área ajustada por la superficie corporal. **EAo**: Estenosis aórtica.

Las guías para el manejo de la enfermedad valvular de la Asociación Americana del Corazón introdujeron el término *estadios* para realizar una clasificación de la enfermedad valvular aórtica tomando en cuenta la sintomatología, grado de afectación de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) y la hemodinámica valvular (105). En la *tabla 3* podemos observar los distintos estadios de la EAo.

Tabla 3. Estadios de clasificación en EAo.

Estadio	Definición	Descripción
A	En riesgo	Pacientes con riesgo de desarrollar Enfermedad Valvular Cardíaca (EVC)
B	Progresiva	Pacientes con EVC progresiva (leve-moderada y asintomáticos)
C	Severo asintomático	Asintomáticos con criterios de Severidad: C1: FEVI normal C2: FEVI alterada
D	Severo sintomático	Sintomáticos con criterios de severidad

EVC: Enfermedad Valvular Cardíaca; **FEVI**: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

12. Historia natural de la EAo

La importancia del diagnóstico y clasificación de la EAo reside en el pronóstico infausto que supone para aquellas personas que sufren esta patología. En pacientes asintomáticos existe un periodo de latencia que varía entre 10 a 15 años. La supervivencia libre de eventos en pacientes con EAo asintomática puede alcanzar un 84% a los 2 años siempre y cuando la velocidad del chorro sea inferior a 3 m/seg. Cuando la velocidad es > 4 m/seg puede alcanzar un 21%, por lo que podemos deducir que; el factor predictivo más importante en este tipo de pacientes es la velocidad del chorro aórtico.

En los casos de una *EAo leve - moderada*, la evolución clínica de estos pacientes llega a ser similar a pacientes que no padecen esta patología y solamente un 2,5% desarrollará una EAo severa en un promedio de 8 años una vez realizado el diagnóstico inicial.

En pacientes con *EAo moderada - severa*, el pronóstico sigue siendo bueno siempre y cuando el paciente permanezca asintomático. Sin embargo, estudios retrospectivos de supervivencia en adultos, destacan la naturaleza progresiva de esta entidad y la necesidad de un seguimiento ecocardiográfico continuo. La progresión de la EAo demostrada por una reducción del área valvular aórtica, es exacerbada por la presencia de factores de riesgo aterosclerótico (tabaquismo, hipercolesterolemia) y niveles elevados de creatinina y calcio sérico (106).

La progresión de la EAo es predecible con el tiempo y frecuentemente se relaciona con una disfunción ventricular izquierda, aunque es un marcador inconsistente de las consecuencias hemodinámicas de la EAo. Como respuesta adaptativa del VI, acontece una hipertrofia progresiva que previene la dilatación ventricular por sobrecarga de presión. Por otro lado, la presencia de una regurgitación mitral progresiva secundaria a EAo, también es un hallazgo frecuente y ocurre como resultado de una mala adaptabilidad del VI (107).

Estos pacientes deben ser remitidos de manera urgente para un tratamiento invasivo, de lo contrario, los ingresos por angina e insuficiencia cardiaca descompensada se tornan cada vez más frecuentes, ensombreciendo aún más el pronóstico. La asociación de muerte súbita como potencial desenlace en esta entidad, se ha visto asociada en un porcentaje muy elevado (20 %) en pacientes sintomáticos (105).

Podríamos decir que, el punto crítico en la evolución natural de la estenosis aórtica es la aparición de síntomas y una vez establecidos, se debería realizar un tratamiento invasivo en el menor tiempo posible, puesto que la esperanza de vida de los pacientes sometidos a un tratamiento intervencionista, como ser la SVAo, puede llegar a ser similar a la de la población general sana (108, 109).

La Sociedad Europea de Cardiología a establecido el grado de recomendación y el nivel de evidencia para la indicación de una SVAo, los cuales se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Recomendaciones quirúrgicas en la EAo.

Recomendaciones quirúrgicas de EAo	GR	NE
Se recomienda SVAo en pacientes jóvenes con riesgo quirúrgico bajo (<75años y STS o EuroSCORE II <4% o pacientes operables que no sean candidatos a TAVI transfemoral.	I	B
Se recomienda SVAo en pacientes con EAo severa que vayan a ser sometidos a una cirugía de revascularización coronaria o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula.	I	C
Debe considerarse la SVAo en pacientes con EAo moderada sometidos a cirugía de revascularización coronaria o cirugía de aorta ascendente o de otra válvula tras la valoración del equipo cardiológico.	IIa	C

GR: Grado de recomendación. **NE:** Nivel de evidencia. **SVAo:** Sustitución valvular aórtica. **EAo:** Estenosis aórtica. **TAVI:** Implante Valvular Aórtico Transcateter. Modificado y adaptado de la *Guía Sociedad Europea de Cardiología 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395> (104).

13. Tratamiento

13.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico asilado ha sido incapaz de modificar la evolución natural de la EAo. Por este motivo, el objetivo del tratamiento médico va dirigido a una disminución en la sintomatología, así como el control de la presión arterial sistémica y el mantenimiento en lo posible del ritmo sinusal, para evitar episodios de descompensación cardiaca, sobre todo en corazones hipertróficos y/o con disfunción ventricular izquierda (103, 110).

Es por eso por lo que, una vez establecida la severidad y la sintomatología de la patología estenótica, la necesidad de un tratamiento invasivo se torna indispensable, sea este quirúrgico (SVAo) (111) o percutáneo (TAVI) (7, 112). De hecho, la EAo es la causa más frecuente para la realización de un tratamiento intervencionista sobre la válvula aórtica en nuestro medio. Al momento de elegir el tipo de tratamiento intervencionista adecuado, se deben tener en cuenta las características cardiacas y extracardiacas de los pacientes, el riesgo quirúrgico individual, la experiencia del centro, etc. (104, 113).

13.2. Tratamiento quirúrgico

13.2.1 Sustitución Valvular Aórtica (SVAo).

Desde que, en 1952, el Dr. Hufnagel, iniciase la era de la cirugía valvular aórtica, esta técnica ha ido evolucionando constantemente, hasta convertirse en el procedimiento más realizado en cirugía cardiaca en nuestro medio (7).

La SVAo mediante cirugía abierta o transcatóter (TAVI) es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con EAo severa sintomática (7, 114), inclusive si los síntomas son leves o son pacientes octogenarios (8, 115-117). De esta manera disminuimos la obstrucción en el tracto de salida del VI, reduciendo los gradientes de presión entre el VI y la aorta ascendente, ocasionando una disminución de la masa miocárdica y mejorando la reserva del flujo coronario, lo que se conoce como *remodelado inverso* (118).

14. Tipos de prótesis:

14.1. Prótesis mecánicas

Actualmente el modelo estandarizado dentro de este tipo de prótesis es el de discos, el cual, durante la sístole ventricular forma un ángulo entre el disco y el plano anular aórtico, que según el modelo puede variar entre 70° y 90°, permitiendo una adecuada apertura para el paso del flujo sanguíneo. Los modelos más nuevos están compuestos por un cilindro y dos discos, que permiten un mejor perfil hemodinámico, con un amplio ángulo de apertura y menor resistencia al flujo sanguíneo (119), así como una disminución substancial de las complicaciones secundarias al bloqueo de un disco (como ocurría en los diseños anteriores) (120).

Ambas estructuras están compuestas de carbón pirolítico, el cual es grafito saturado con átomos de carbón a muy altas temperaturas, de una dureza muy similar a la del diamante. Este material tiene la característica de ser poco trombogénico, la cual fue demostrada en estudios experimentales in vivo en animales (121), con una durabilidad equivalente a unos 80 años, antes de presentar signos de desgaste. A pesar de esto, los pacientes requieren la toma de anticoagulantes orales de forma diaria e indefinida (122).

14.2. Prótesis biológicas:

Son prótesis confeccionadas a partir de tejido biológico animal (porcino y bovino), tratadas mediante diversos procesos químicos para optimizar su durabilidad, siendo ensambladas sobre una estructura de material sintético (stent) que le brinda su forma y soporte. Están indicadas en pacientes mayores o en los cuales no está recomendada la toma de anticoagulantes orales: pacientes con trabajos de riesgo, mujeres en edad fértil que deseen la gestación, otras comorbilidades médicas (úlceras gástricas), etc. (122) lo cual ofrece una ventaja respecto a sus contrapartes mecánicas.

Están preservadas en glutaraldehído, un compuesto químico desinfectante y potente bactericida, estable y sin riesgo de polimerización. Conforme estas prótesis

fueron evolucionando en calidad y diseño, los fabricantes introdujeron recientemente un tratamiento químico anti calcificante que ha sido patentado, mejorando de forma considerable la durabilidad respecto a las prótesis biológicas de segunda generación (123, 124).

14.3. Estructura protésica:

Tres partes o componentes importantes conforman la estructura de una prótesis biológica:

- Los *velos*: fabricados a partir de tejido animal porcino o bovino.
- El *stent*: lugar de anclaje de los velos, el cual brinda soporte y forma a la prótesis. Fabricado en titanio o de una aleación de cobalto y cromo.
- El *Anillo de sutura o fijación*: por el cual se atravesarán los hilos que fijarán la prótesis al anillo tisular del paciente. Puede estar fabricado en teflón (politetrafluoroetileno) o dacrón (tereftalato de polietileno).

Las nuevas prótesis, además, incorporan una zona marcada para ser observada mediante fluoroscopia, lo cual facilita el implante futuro de una prótesis TAVI de implante percutáneo en su interior en caso de una degeneración valvular protésica (*valve-in-valve*) (125).

El anillo de sutura determina la posición de la prótesis en relación con el anillo tisular, situando al anillo de sutura en una posición *supra-anular* (completamente por encima del anillo tisular) o *intra-anular* (parcial o totalmente dentro del anillo tisular).

15. Dimensiones protésicas físicas:

Podemos distinguir dos tipos:

- *Dimensiones axiales*: altura valvular y altura del tracto de salida del VI.

- *Dimensiones horizontales:* diámetro del orificio interno, diámetro interno y externo del stent, y diámetro externo del anillo de sutura.

Estas dimensiones influyen de forma directa con el rendimiento protésico, con la elección de la prótesis y en algunos casos, con la técnica de implantación (126).

15.1. Diámetro interno real y diámetro de etiquetado en las bioprótesis.

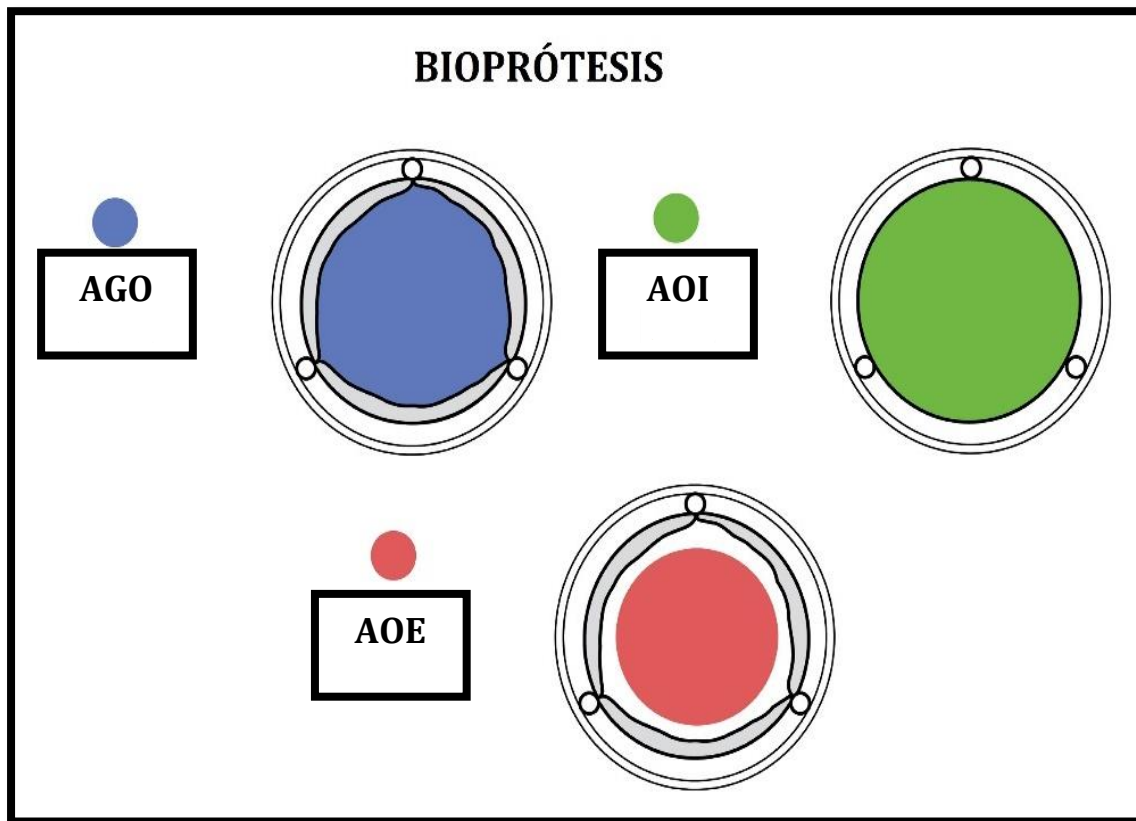
El diámetro interno real es la medida obtenida al introducir un dilatador de Hegar a través de la prótesis, por lo cual podemos inferir que se toma en cuenta el espacio ocupado por los tres velos de la prótesis (solamente en bioprótesis) (127). El tamaño de etiquetado es el indicador que hace referencia al diámetro del anillo tisular del paciente en el que se recomienda su implantación y no al tamaño protésico en sí, siendo aún en la actualidad motivo de confusión (128).

16. Geometría de las bioprótesis y el Área del Orificio Efectivo (AOE)

A la hora de medir las áreas internas de las bioprótesis, podemos mencionar: el Área Geométrica del Orificio valvular (AGO), que abarca toda la circunferencia de los bordes de coaptación de los velos en sístole (apertura valvular completa); el Área del Orificio Interno (AOI) que engloba la circunferencia del anillo interno del stent, el Área del Orificio Efectivo (AOE) que es el área más pequeña del flujo sanguíneo que pasa a través de la prótesis (126). En la *figura 3* podemos observar las distintas áreas presentes en las prótesis biológicas.

Se ha visto que, tanto la posición supra anular, como el propio diseño de la prótesis, afectan directamente a el AOE (129), de ahí la relevancia en la utilización de prótesis biológicas con stents de nueva generación y su estudio a largo plazo, puesto que permitirían una reducción del gradiente residual al aumentar el AOE (129-131).

Figura 3. Diferentes áreas en las prótesis biológicas. **AGO:** área del orificio geométrico; **AOI:** área del orificio interno; **AOE:** área del orificio efectiva. Adaptada de *Diario de Cirugía Torácica y Cardiovascular*. [Imagen], Andras P. Durko; Volumen 158, Pág. 1041-1054 (octubre 2019) DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.04.001 (126)



A lo largo de los años, diversas prótesis biológicas han sido diseñadas con una serie de características que mejoraban el comportamiento hemodinámico de las prótesis biológicas anteriores (132), otorgando gran adaptabilidad y facilidad al momento del implante en anillos pequeños (129, 133, 134), de hecho, se presume que en la actualidad más de la mitad de las prótesis implantadas en nuestro medio son de tejido biológico (135-137).

No obstante, y a pesar de que la SVAo es un tratamiento eficaz para la EAo severa, este procedimiento no está exento de algunas complicaciones. Una de las complicaciones tardías, que podría condicionar el uso de este tipo de prótesis biológicas es la Degeneración Estructural Valvular (DEV).

17. Conservación y fijación de una bioprótesis

Es un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de la preservación del tejido protésico, el cual se consigue mediante la utilización de procesos térmicos (criopreservación tisular) o la utilización de compuestos químicos (aldehídos), con el fin de garantizar la integridad protésica al momento del implante y una durabilidad adecuada una vez se haya implantado. En la actualidad, el glutaraldehído es el compuesto más utilizado para la conservación y fijación tisular, otorgando estabilidad a la estructura citoesquelética, además de evitar la colonización de microorganismos.

18. Degeneración Estructural Valvular (DEV)

La DEV se puede definir como el deterioro estructural de las valvas o del material de sostén (stent), resultando en el engrosamiento, calcificación, rotura o disrupción de este (133), ocasionando una disfunción hemodinámica manifiesta por la obstrucción al flujo de salida (estenosis) o por regurgitación del flujo de salida (insuficiencia) (136). Diversos factores de riesgo están asociados a una DEV temprana, entre los que podemos citar: la edad del paciente, el desajuste de la válvula implantada, la insuficiencia renal, anomalías en el metabolismo del calcio, entre otros.

Los gradientes transprotésicos medios (> 40 mmHg) y así como las velocidades máximas transprotésicas (3 - 4 m/seg) han sido los parámetros más utilizados para determinar una DEV, siempre y cuando se conozcan los gradientes postquirúrgicos inmediatos, para evitar de esta forma confundir un verdadero aumento en los gradientes debido a una DEV, de simplemente un desajuste paciente-prótesis (DPP) (138, 139). Kappetein et al., propusieron como definición de DEV unos gradientes medios > 20 mmHg y un AOE entre 0.9 y 1.1 cm² una vez implantada la prótesis (140), aunque la tendencia en la actualidad según las recomendaciones va dirigida a evidenciar la progresión de los gradientes transprotésicos (141).

La realización de una TAC para evidenciar DEV se recomienda cuando se detecta un aumento en los gradientes transprotésicos > 10 mmHg con relación al control previo. Si se evidencia algún grado de DEV, los controles ecocardiográficos se realizarán de forma más temprana (6 meses o menos). En caso de pacientes sintomáticos o con estenosis/insuficiencia protésica severa, el tratamiento intervencionista (quirúrgico o percutáneo) será el indicado, teniendo que individualizar cada caso, para la elección óptima (142).

La elección de un tratamiento intervencionista en pacientes asintomáticos aún genera divergencias en cuanto al momento de actuación, aunque actualmente la tendencia es esperar a la presencia de síntomas, puesto que el riesgo de muerte súbita en estos pacientes es similar a la de la población general. Cabe destacar que, debido a la aparición de la TAVI, se puede reducir el riesgo perioperatorio en pacientes con alto riesgo quirúrgico (143).

Hasta el año 2017 no existía una definición consensuada de DEV, lo que daba lugar a una definición arbitraria por cada grupo investigador. En ese año la Asociación Europea de Intervenciones Cardiovasculares percutánea (EAPCI por sus siglas en inglés) respaldadas por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y la Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica (EACTC por sus siglas en inglés) publicaron un documento de consenso que definía la DEV como (144):

- Un gradiente transprotésico medio ≥ 40 mmHg.
- Aumento progresivo del gradiente transprotésico respecto al basal ≥ 20 mmHg.
- Insuficiencia intraprotésica severa (nueva o empeoramiento progresivo).

18.1. Desajuste Prótesis-Paciente (DPP)

El desajuste o desproporción acontece cuando la bioprótesis implantada tiene un AOE menor de la necesaria para la superficie corporal del paciente. Para evidenciar este DPP se utiliza el AOE ajustado o indexado a la superficie corporal del paciente (AOEi) como podemos apreciar en la *tabla 5*.

Tabla 5 Distintos grados de severidad del DPP según el AOEi.

Desajuste prótesis-paciente		
No DPP: AOEi > 0.85 cm ² /m ² .	DPP moderado: AOEi 0.65 – 0.85 cm ² /m ² .	DPP severo: AOEi < 0.65 cm ² /m ² .

AOEi: Área Orificio Efectivo indexado. **DPP:** Desajuste Paciente-Prótesis.

El DPP es una complicación frecuente después de realizar una SVAo, llegando a alcanzar hasta un 10 % en algunas series, asociando un peor pronóstico en aquellos pacientes en el que el DPP es severo y con alguna de las siguientes características: < 70 años, un índice de masa corporal < 30 y una FEVI < 50% (145, 146). El DPP puede traer consigo una ausencia del *remodelado inverso* en el VI, especialmente si es de grado severo, puesto que la sobrecarga de presión que existe en el VI se mantiene en el tiempo, con persistencia de síntomas propios de la insuficiencia cardiaca, así como una menor reserva de flujo coronario, pudiendo reducir la calidad y esperanza de vida (147).

A pesar de que existen técnicas quirúrgicas diseñadas para evitar esta complicación, como la ampliación del anillo aórtico, no se ha llegado a extender el uso de éstas por la complejidad que suponen, aumentando el tiempo y el riesgo quirúrgico, a diferencia de la utilización solamente de una bioprótesis convencional.

19. La edad y su relación con la DEV

El riesgo de DEV es inversamente proporcional a la edad del paciente. Es decir, cuanta menor sea la edad del paciente, menor es el tiempo que tarda la prótesis en degenerar, lo cual se traduce como un mayor riesgo de desarrollar una DEV. El motivo es desconocido, pero una hipótesis podría ser la menor actividad metabólica propia del paciente anciano (148). Se ha intentado reducir el riesgo de DEV fundamentalmente mediante el sometimiento de las prótesis a diversos procesos anticalcificantes. El diseño de la válvula también ha sido sugerido como un factor clave en el riesgo de DEV (138, 149).

20. Mecanismos de DEV

La disfunción protésica debido a la perforación o ruptura de los velos, evidenciada en algunas bioprótesis de primera generación (Mitroflow), estuvo relacionada con su diseño o con el tratamiento anticalcificante (150). La dehiscencia de los velos a nivel comisural sigue siendo una causa frecuente de disfunción protésica, así como también el deterioro protésico a nivel de las cúspides (151, 152). Mucho menos habitual es la embolización de calcio precipitado en una bioprótesis degenerada (152).

20.1 Degeneración calcificante y no calcificante

Son mecanismos degenerativos de carácter progresivo, que originan una alteración en la matriz del tejido conectivo de las bioprótesis, sin haber diferencias entre la etiología del tejido protésico (porcino o bovino) e incrementando la posibilidad de disfunción de forma proporcional al tiempo transcurrido posterior al implante (153, 154).

20.1.1. Degeneración calcificante:

Se caracteriza por un aumento marcado del depósito de calcio a nivel de los postes protésicos y hasta la base de estos. Este proceso de mineralización tiene diversos determinantes: factores estresantes propios del paciente (metabolismo) y propios del tejido protésico (conservación y fijación de la prótesis, diseño hemodinámico valvular) (155).

La mineralización del tejido protésico acontece por la formación y posterior depósito de cristales de fosfato cálcico, que son el resultado de la reacción de iones fosfato, presentes en el tejido protésico (residuos celulares y fibras de colágeno extracelulares) tras su fijación con glutaraldehído; con el calcio plasmático (156). Diversas proteínas de la matriz extracelular (osteopontina, osteocalcina) (157, 158), así como algunas enzimas (fosfatasa alcalina) mantiene un rol importante en la regulación de la mineralización protésica (159).

Es importante tener en cuenta el grado de concentración del glutaraldehído durante el proceso de fijación de las bioprótesis, puesto que como se mencionó anteriormente, concentraciones altas de glutaraldehído originan residuos ricos en fósforo en el tejido protésico favoreciendo la mineralización de los velos y, por el contrario, concentraciones bajas de glutaraldehído disminuyen su efecto antigénico y actividad enzimática, esenciales para un buen tratamiento anticalcificante (160).

20.1.2. Degeneración no calcificante:

Ocurre como consecuencia del sometimiento de la bioprótesis a un alto estrés mecánico durante cada ciclo cardíaco que, puede dar lugar a la rotura de las valvas. Las presiones de tipo compresivo y por cizallamiento son mucho más intensas en las zonas de mayor flexión valvular, así como en la base de la región comisural y en la superficie aórtica de la prótesis (161, 162). El proceso de lesión suele comenzar en la zona de flexión valvular y se localiza entre las capas de colágeno dañado por las fuerzas de compresión (163).

20.2. Respuesta inmunológica

20.2.1. Galactosa - alfa 1,3 - galactosa

Más conocida como *alfa-gal*, es un carbohidrato presente en la membrana celular de la mayoría de los mamíferos (porcinos y bovinos), más no en primates (incluyendo humanos). Al ser extraña al cuerpo humano, se genera un gran porcentaje de anticuerpos frente a este carbohidrato, por lo que se han descrito desde episodios de anafilaxia, hasta rechazo de xenotrasplantes (164).

A pesar de que la fijación de glutaraldehído disminuye la inmunogenicidad y la degeneración de las bioprótesis, lo cierto es que persiste cierto grado de inmunogenicidad, lo que puede dar lugar al proceso de mineralización ya comentado anteriormente. En un estudio realizado por Lila et al., se demostró que el proceso de calcificación se reducía de manera significativa con la utilización de pericardio proveniente de cerdos alfa-gal deficientes [GT-KO] (165), método que sería beneficioso a la hora de utilizar materiales para la fabricación de bioprótesis valvulares.

Como es de esperar, existen muchos otros carbohidratos con capacidad antigénica que han sido identificados en bioprótesis, como el ácido *N*- acetilneuramínico y su forma hidroxilada, ácido *N*- glicolilneuramínico (Neu5Gc) (166).

21. Cambios relacionados con la fijación protésica

Existen alteraciones inherentes al proceso de fijación protésico que influirán en gran medida en la disfunción protésica tras el implante como ser: la pérdida del endotelio en los velos y la imposibilidad para su re-endotelización por la citotoxicidad extendida del glutaraldehído (167, 168), la imposibilidad de reparación de los componentes de la matriz extracelular debido a su inviabilidad tras el proceso de fijación (169), la presión de cierre con las que realiza la fijación de las bioprótesis que altera su distensibilidad y con ello la correcta apertura y cierre (170, 171).

22. Tratamientos anticalcificantes aplicados a las bioprótesis

Los diversos tratamientos anti calcificantes implementados en las bioprótesis fueron dirigidos a eliminar los fosfolípidos residuales presentes en las membranas celulares de los velos protésicos (XenoLogiX – Edwards Lifescience) (Linx – St. Jude) (172), bloquear los sitios de unión del calcio (ThermaFix – Edwards Lifescience), eliminación de los aldehídos residuales tras el proceso de fijación (tratamiento con ácido alfa amino oleico – Medtronic) (173). A pesar de la utilización de las técnicas mencionadas, no se ha logrado reducir la DEV en pacientes jóvenes, en los cuales el proceso de degeneración continúa siendo acentuado (174).

23. Válvula aórtica Trifecta St. Jude Medical

La prótesis aórtica Trifecta (St. Jude Medical Inc, St. Paul, Minnesota, USA) es una prótesis valvular cardiaca de nueva generación, diseñada con una única lámina de tejido pericárdico montada externamente con respecto al stent. Está diseñada para su implante supra-anular, permitiendo una apertura más eficiente y completa, mejorando en gran medida el AOE y permitiendo unos gradientes de presión más bajos (175).

Cabe destacar algunas características significativas que la diferencian de otro tipo de prótesis aórtica de tejido biológico. En primer lugar, las valvas están montadas externamente sobre un stent de titanio ligero con un pequeño anillo de sutura. En segundo lugar, los velos se elevan unos milímetros por encima del esqueleto protésico y llama la atención la ausencia de puntos de sutura en la parte alta de una de las comisuras. Todas estas cualidades han permitido obtener una hemodinámica excelente en comparación con otras prótesis biológicas reduciendo el riesgo de DPP por 10 (176, 177).

Solo esta válvula y la prótesis Mitroflow (Sorin Group Inc, Mitroflow División; Vancouver, Canadá) tienen valvas montadas externamente. Como la válvula aórtica Mitroflow mostró un alto patrón de DEV (178), las sospechas de un posible deterioro temprano han rondado sobre la prótesis Trifecta desde que está disponible en el mercado. La compañía trató de reducir el porcentaje de esta complicación tardía centrando sus esfuerzos en un tratamiento anti-calcificante específico (tecnología Glide). Los casos publicados de degeneración valvular precoz (179-180), contrastan con otros estudios en los que se demuestra una baja incidencia acumulada de DEV (181-183). La realidad es que la bibliografía existente es de escasa calidad, basados mayoritariamente en estudios retrospectivos y tiempos de seguimiento breves (184), con definiciones de DEV arbitrarias (179-181, 183) así como análisis estadísticos que no han tenido en cuenta la existencia de eventos competitivos (181, 185, 186).

24. Justificación del estudio

Debido al aumento en la incidencia de EAo en los países desarrollados producto de una población cada vez más envejecida como se mencionó al principio de este trabajo, existe la necesidad cada vez más imperiosa de encontrar una bioprótesis valvular aórtica capaz de demostrar un buen desempeño hemodinámico y a la vez una gran durabilidad.

Diversos estudios publicados se han centrado especialmente en la bioprótesis St. Jude Medical Trifecta, evaluando su durabilidad y características hemodinámicas en diferentes escenarios clínicos y tiempos de seguimiento; los resultados obtenidos han sido diferentes y contradictorios entre sí (179-183). Esto ha originado que algunos grupos respalden el buen desempeño hemodinámico y durabilidad de Trifecta estando a favor de su utilización, mientras que otros grupos advierten sobre una DEV temprana desaconsejando el uso de esta bioprótesis.

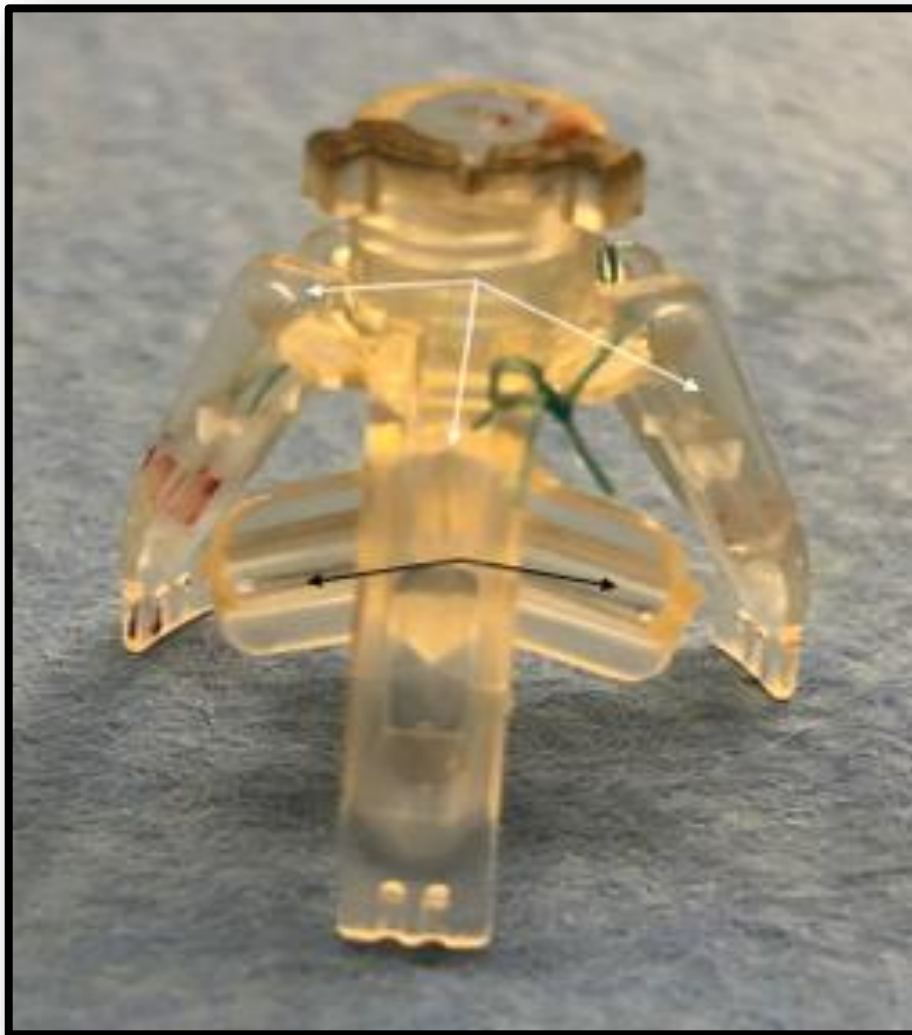
Hasta el momento ningún estudio ha tenido en cuenta la técnica quirúrgica durante el implante valvular y como ésta podría tener un impacto determinante en los resultados contradictorios publicados sobre la DEV de la prótesis aórtica Trifecta.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

En este trabajo se plantea que la utilización del *holder* o soporte de la prótesis Trifecta (figura 4), como un dispositivo de protección durante todo el proceso de anudado podría proteger en gran medida la estructura orgánica de la prótesis, la cual es susceptible de lesión microscópica durante esta etapa del implante valvular y de esta forma conllevar un menor riesgo de degeneración estructural valvular y de endocarditis.

Figura 4. *Holder/soporte de prótesis aórtica Trifecta.* Arbotantes (*flechas blancas*) (que protegen la prótesis por fuera) y bordes de apoyo (*flechas negras*) (que protegen la prótesis por dentro) que impiden la distorsión del stent. Imagen elaborada por el autor.



2. Objetivos

2.1 Objetivos Primarios:

1. Conocer la incidencia acumulada a los 3, 5 y 8 años de DEV de la prótesis aórtica Trifecta implantada con *holder* y sin *holder*.
2. Conocer si el uso del *holder* durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de DEV.

2.2 Objetivos Secundarios:

1. Conocer si el uso del *holder* durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de endocarditis.
2. Conocer si el uso del *holder* durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de muerte de cualquier causa.

MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Este trabajo es un estudio prospectivo, longitudinal y secuencial realizado en el *Hospital Universitario Central de Asturias*.

1.1. Pacientes

Este es un estudio de cohortes prospectivo que incluye pacientes de 2013 a 2018. Se incluyeron pacientes que se sometieron a una SVAo utilizando la prótesis aortica Trifecta. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia aórtica grave aislada, SVAo previa o cirugía concomitante por aneurisma aórtico.

Este estudio prospectivo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución (IRB, con referencia: 7415) y fue parcialmente financiado por dos ayudas públicas de carácter competitivo y nacional (Proyecto de investigación Sanitaria con número de referencia PI/1500258 y PI/1800520) otorgadas por el Instituto de Salud Carlos III Y Fondos Europeos (FEDER).

1.2. Definición de DEV

La DEV se definió de acuerdo con la definición de consenso. 1) Gradiente medio ≥ 40 mmHg, y/o ≥ 20 mmHg desde el inicio, 2) regurgitación aórtica severa o con nuevo empeoramiento (2/4) (144).

1.3. Seguimiento

Siguiendo el protocolo del estudio, se realizó un ecocardiograma a todos los pacientes justo antes del alta hospitalaria. La primera visita ecocardiográfica y clínica se realizó al mes y luego anualmente. La ecocardiografía durante el seguimiento se realizó anualmente excepto para los pacientes que tenían la prótesis cerca de DEV o tenían signos de DEV morfológica (anormalidad en la integridad o estructura de las valvas, engrosamiento patológico o calcificación, función de las valvas o falla del stent) (144). En estos casos, la visita clínica y el ecocardiograma se realizaron cada seis meses. La base de datos se recopiló prospectivamente durante estas visitas. Si el paciente no acudía a estas visitas, se realizaba un análisis de causa

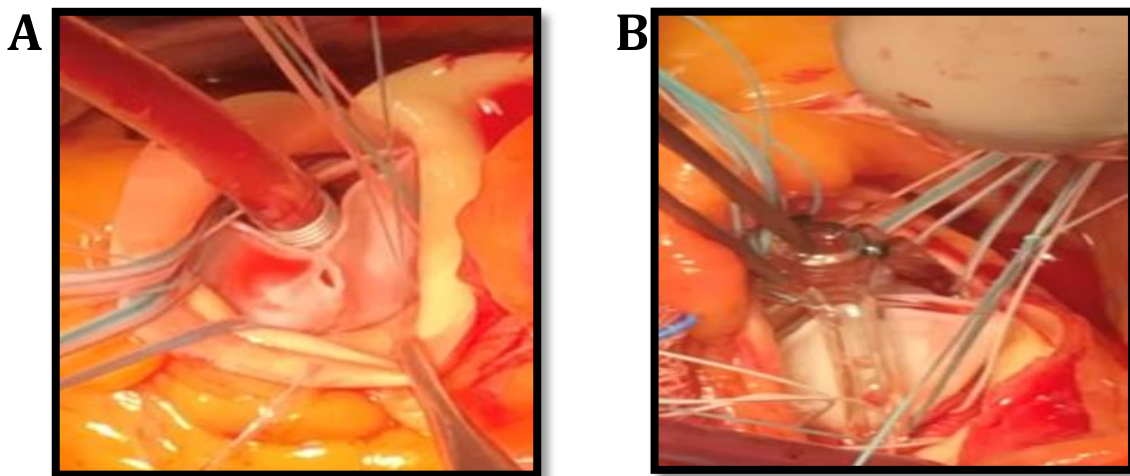
inmediato sobre la base de las historias clínicas de todos los hospitales y clínicas o, si era necesario, mediante contacto con los médicos o conversaciones telefónicas con la familia.

1.4. Técnica quirúrgica

La protección miocárdica fue proporcionada por cardioplejía fría cristaloide anterógrada y retrógrada. Todas las prótesis se implantaron en posición supra anular con parches de politetrafluoroetileno en el lado ventricular del anillo. El *holder* como dispositivo de protección durante el anudado fue utilizado a criterio del cirujano. Cuando se utilizó el mango del *holder*, se retiró el mismo antes de atar manualmente los nudos (figura 5) y se insertó un catéter de ventilación ventricular a través de la vena pulmonar superior derecha.

No se utilizó ningún anudador automático como el dispositivo Cor-knot (LSI Solutions, NY, USA). Una vez finalizada la cirugía, el uso del *holder* durante el anudado se registró en una base de datos específica utilizada para este proyecto, por lo que los ecocardiografistas desconocían esta variable.

Figura 5. Técnicas de anudado con y sin *holder*. Anudado sin *holder* (A) y anudado con la utilización del *holder* (B) [Fotografías elaborada por el autor].



1.5. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se evaluaron para la normalidad. Las variables normales se informaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante la t-test para varianzas iguales o desiguales, según correspondiera. Las varianzas se compararon mediante la prueba robusta de Levene. Las variables no normales se informaron como mediana (IQR) y se compararon mediante una prueba no paramétrica (Prueba U de Mann-Whitney). Las variables categóricas se presentaron como n (%) y se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado.

Debido a la naturaleza observacional del estudio, controlamos todas las variables basales utilizando la técnica de emparejamiento por puntaje de propensión. Usamos el vecino más cercano 1:1 sin reemplazo, mediante *greedy matching* y un calibre de 0,05 (187, 188). Debido a que el valor "p" depende del tamaño de la muestra, las variables basales después del emparejamiento se compararon utilizando diferencias medias estandarizadas (DME). Valores absolutos $\geq 0,1$ (10%) en la DME indican diferencias sustanciales entre ambos grupos (188). Se realizaron diagnósticos de equilibrio comparando DME y evaluando gráficos. La incidencia acumulada de DEV con un Intervalo de Confianza (IC) al 95% se calculó teniendo en cuenta todos los posibles eventos competitivos. La muerte sin DEV o el reemplazo de prótesis no debido a DEV se consideraron eventos competitivos (189). El impacto de la técnica quirúrgica en la incidencia de DEV se calculó mediante un análisis de regresión de riesgos competitivos donde el uso del *holder* fue la variable de exposición, DEV el resultado y los eventos competitivos fueron mencionados anteriormente. El Hazard Ratio o Cociente de riesgos (HR) de este modelo de riesgo de sub distribución (sHR) se calculó con su IC del 95%. Se realizaron cálculos similares para analizar la endocarditis como resultado.

El grupo en el que no se utilizó el *holder* fue la referencia para todas las estimaciones. Debido a que la decisión de retirar el *holder* se dejó a criterio del cirujano, para conocer el impacto del *holder* sobre el riesgo de DEV (objetivo primario) realizamos 3 análisis de sensibilidad: 1) Creamos un modelo de regresión de riesgos competitivos que controlaba todas las características iniciales e incluía al

cirujano como posible factor de confusión. 2) Calculamos cuál sería la sHR si se elimina un cirujano y repetimos el mismo análisis eliminando a cada cirujano (dejamos uno fuera del análisis). 3) Como estimación de causalidad se calculó el valor "e" de esta sHR **(190, 191)**. Sin necesidad de suposiciones, este valor calcula cuál tendría que ser la sHR para cualquier factor de confusión no medido o desconocido para superar la asociación observada: *técnica de implantación – riesgo de DEV*.

El análisis de supervivencia se realizó como de costumbre con el método de Kaplan-Meier, la prueba log-rank y el modelo de regresión de Cox.

La proporcionalidad de los riesgos se probó en los modelos de regresión mediante la inspección de In-minus-In de probabilidad de supervivencia. El análisis estadístico se realizó utilizando STATA v.14.1 (STATA Corp., TX, USA).

RESULTADOS

1. Muestra global

Setecientos ochenta y dos (782) pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad fue de 77 ± 4.8 años y 360 (46%) eran pacientes de sexo femenino. No hubo pacientes perdidos durante el seguimiento, la mediana de seguimiento de las observaciones censuradas fue de 5.8 años y 61 pacientes fueron diagnosticados de DEV.

2. Muestra no emparejada

2.1 Características de la muestra no emparejada

El *holder* como un dispositivo de protección se utilizó en 352 pacientes (45%). Hubo 208 (48.4%) y 152 (43.2%) mujeres en el grupo sin y con *holder*, respectivamente ($p=0.15$). La edad fue 77.8 (73.9-80.9) vs 77.1 (73.5-80.7) en estos grupos ($p=0.64$). Hubo 66 (15.3%) pacientes con disfunción ventricular izquierda en los grupos sin *holder* y 46 (13.1%) en el grupo con *holder* ($p=0.26$). El diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo fue de $21.4 \text{ mm} \pm 2.1$ vs $21.4 \text{ mm} \pm 2.2$ ($p=0.84$), respectivamente.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables diabetes y clase funcional. La DME indicó diferencias en más variables. La *tabla 6* muestra las características iniciales e intraoperatorias de ambos grupos en la muestra no emparejada por puntaje de propensión.

Tabla 6. Características basales e intraoperatorias en la muestra no emparejada.

Datos clínicos	Sin holder (n=430)	Con holder (n=352)	DME	Valor - p
Mujer	208 (48.4%)	152 (43.2%)	-0.1	0.15
Edad, años	77.8 (73.9-80.9)	77.1 (73.5-80.7)	0.01	0.64
Área de superficie corporal (m ²)	1.8 (1.7-1.9)	1.8 (1.7-1.9)	0.07	0.41

IMC (kg/m ²)	30.8 ± 5.5	29.8 (26.6-33.7)	-0.07	0.55
Hipertensión arterial sistémica	332 (77.2%)	280 (79.6%)	0.07	0.49
Diabetes				
Insulino-dependiente	30 (7%)	20 (5.7%)	0.09	0,01
No insulino-dependiente	64 (14.9%)	80 (22.7%)		
Dislipidemia	210 (48.8%)	192 (54.6%)	0.11	0.11
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	67 (15.6%)	40 (11.4%)	-0.12	0.1
Creatinina (mg/dl)	1 (0.8-1.2)	1 (0.8-1.2)	0.11	0.47
ICTUS previo	15 (3.5%)	20 (5.7%)	0.1	0.17
Movilidad reducida	6 (1.4%)	10 (2.8%)	0.1	0.16
Arteriopatía extracardiaca	41 (9.5%)	44 (12.5%)	0.09	0.2
<i>Datos cardiológicos</i>				
Endocarditis activa	19 (4.4%)	16 (4.6%)	0	0.9
Historia de arritmia supraventricular	82 (19.1%)	62 (17.6%)	0.08	0.64
Infarto agudo de miocardio previo (< 3 meses)	4 (0,9%)	7 (2%)	0.09	0.24
Clase funcional NYHA				
NYHA I	25 (5.8%)	16 (4.6%)	-0.08	0.01
NYHA II	133 (30.9%)	144 (40.9%)		
NYHA III	249 (57.9%)	166 (47.2%)		
NYHA IV	23 (5.4%)	26 (7.4%)		
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>				
Fracción de eyección ventricular izquierda				
>50%	364 (84.7%)	306 (86.9%)	-0.09	0.26
>30% y ≤50%	47 (10.9%)	38 (10.8%)		
≤30% y >20%	19 (4.4%)	8 (2.3%)		
≤20%	0 (0%)	0 (0%)		

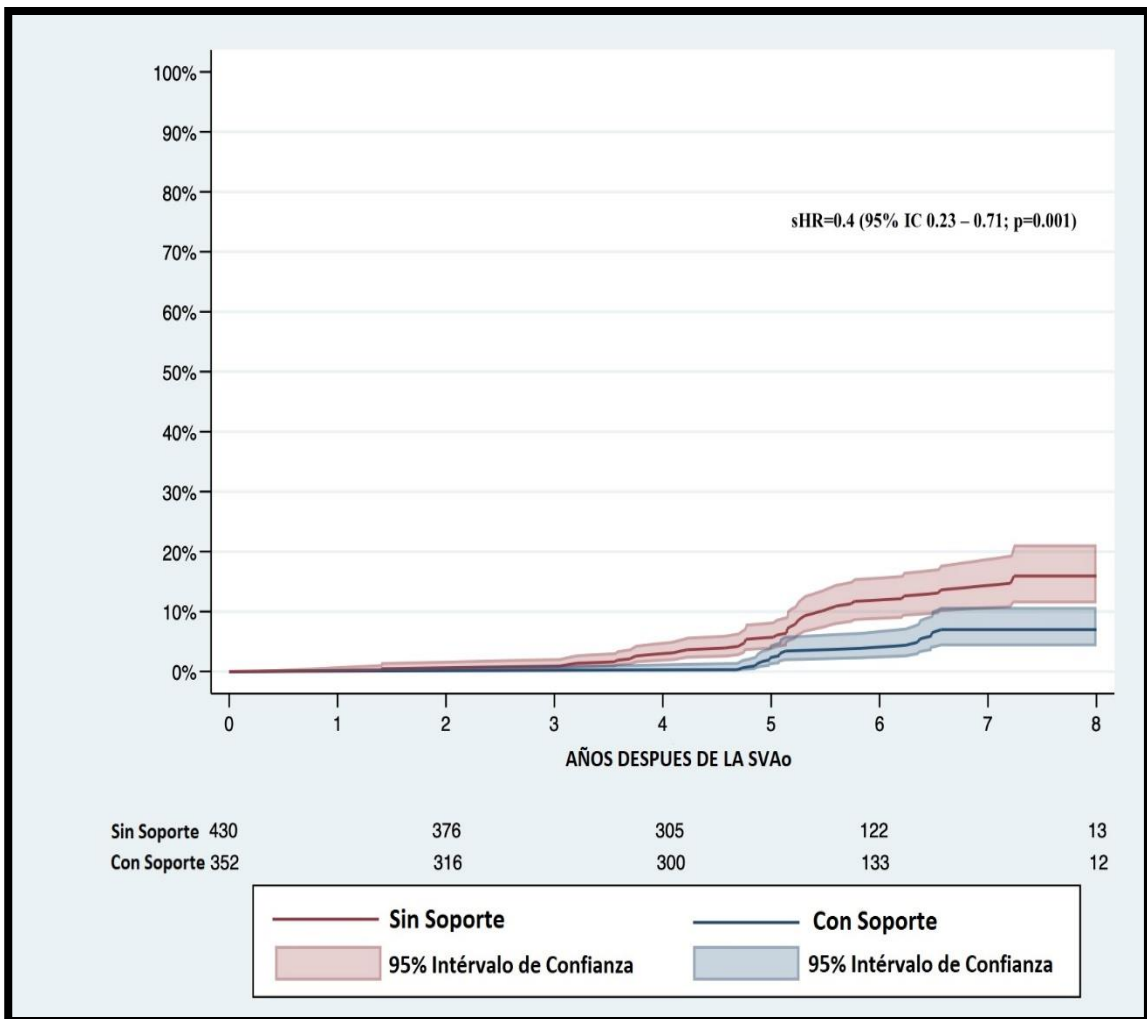
Septo interventricular > 17mm	66 (15.4%)	69 (19.6%)	0.11	0.13
Presión sistólica arterial pulmonar >55 mmHg	43 (10%)	46 (13.1%)	0.08	0,3
Gradiente medio (mmHg)	48.8 (43-54.8)	49 (42.2-55.4)	0.04	0.65
<i>Características operatorias</i>				
Urgencia o emergencia quirúrgica	117 (27.2%)	84 (23.9%)	-0.08	0.32
Tamaño protésico 19mm 21mm 23mm 25mm 27mm	91 (21.2%) 176 (40.9%) 120 (27.9%) 36 (8.4%) 7 (1.6%)	67 (19%) 132 (37.5%) 109 (31%) 38 (10.8%) 6 (1.7%)	0.11	0.58
Cirugía coronaria concomitante	95 (22.1%)	92 (26.1%)	0.09	0.21
Cirugía mitral	59 (13,7%)	54 (15.3%)	0.05	0.5
Cirugía tricúspidea	8 (1.9%)	8 (2.3%)	0.03	0.8

DME: Diferencias de medias estandarizadas. **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. **NYHA:** Asociación del Corazón de Nueva York. **IMC:** Índice Masa Corporal.

2.2 Objetivo primario: Conocer la incidencia acumulada a los 3, 5 y 8 años de DEV de la prótesis aórtica Tripecta implantada con holder y sin holder.

Las tasas de DEV a los 3, 5 y 8 años fueron 0.9% (IC 95% 0.3-2.2), 5.7% (IC 95% 3.7-8.4) y 15.9% (IC 95% 11.3-21.2) en el grupo sin el holder y 0%, 2.7% (IC 95% 1.2-4.9) y 7% (IC 95% 4.2-10.7) en el grupo con holder; sHR=0.4 (IC 95% 0.23 - 0.71; p=0.001). La figura 6 muestra la incidencia acumulada de DEV.

Figura 6. Incidencia acumulada de DEV en la muestra no emparejada teniendo en cuenta los eventos competitivos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con holder. **DEV:** Degeneración Estructural Valvular. **sHR:** Subdistribución Hazard Ratio. **IC:** Intervalo de Confianza. **SVAo:** Sustitución valvular aórtica.



3. Muestra emparejada

3.1 Características de la muestra emparejada

Después de controlar las variables que se muestran en la *tabla 6*, se crearon dos grupos de 352 pacientes. Hubo 49 (13.9%) pacientes con disfunción ventricular izquierda en los grupos sin *holder* y 46 (13.1%) en el grupo con *holder* ($p=0.86$). El diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo fue de 21.4 mm \pm 2.1 vs 21.4 mm \pm 2.2 ($p=0.83$), respectivamente. Ambos grupos estaban bien equilibrados en todas las variables, como se muestra en la *tabla 7* y las *figuras 7, 8 y 9*. Los tiempos de pinzamiento aórtico fueron 70 minutos (55-90) vs 73 minutos (55-95), $p=0.9$. La mortalidad a los 30 días fue de 19 (5.4%) vs 14 (4%) $p=0.48$. Los grupos estuvieron bien equilibrados en todas las variables estudiadas.

Tabla 7. Características basales e intraoperatorias en la muestra emparejada.

Datos clínicos	Sin <i>holder</i> (n=352)	Con <i>holder</i> (n=352)	DME	Valor - p
Mujer	154 (43.8%)	152 (43.2%)	-0.01	0.94
Edad, años	77.7 (73.8-80.8)	77.1 (73.5-80.7)	0.04	0.9
Área de superficie corporal (m ²)	1.8 (1.7-1.9)	1.8 (1.7-1.9)	0.01	0.96
IMC (kg/m ²)	29.4 (26.4-34.8)	29.8 (26.6-33.7)	-0.01	0.88
Hipertensión arterial sistémica	275 (78.1%)	280 (79.6%)	0.03	0.71
Diabetes				
Insulino-dependiente	28 (7.9%)	20 (5.7%)	0.02	0.1
No insulino-dependiente	59 (16.8%)	80 (22.7%)		
Dislipidemia	180 (51.1%)	192 (54.6%)	0.07	0.41
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	46 (13.1%)	40 (11.4%)	-0.05	0.57
Creatinina (mg/dl)	1 (0.8-1.2)	1 (0.8-1.2)	0.04	0.86

ICTUS previo	15 (4.3%)	20 (5.7%)	0.07	0.49
Movilidad reducida	6 (1.7%)	10 (2.8%)	0.08	0.45
Arteriopatía extracardiaca	38 (10.8%)	44 (12.5%)	0.05	0.56
<i>Datos cardiológicos</i>				
Endocarditis activa	16 (4.6%)	16 (4.6%)	0	1
Historia de arritmia supraventricular	61 (17.3%)	62 (17.6%)	0	1
Infarto agudo de miocardio previo (< 3 meses)	4 (1.1%)	7 (2%)	0.07	0.55
Clase funcional NYHA NYHA I NYHA II NYHA III NYHA IV	24 (6.8%) 130 (36.9%) 183 (51.9%) 15 (4.3%)	16 (4.6%) 144 (40.9%) 166 (47.2%) 26 (7.4%)	-0.02	0.11
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>				
Fracción de eyección ventricular izquierda >50% >30% y ≤50% ≤30% y >20% ≤20%	303 (86.1%) 39 (11.1%) 10 (2.8%) (0%)	306 (86.9%) 38 (10.8%) 8 (2.3%) 0 (0%)	-0.03	0.86
Septo interventricular > 17mm	61 (17.3%)	69 (19.6%)	0.06	0.49
Presión sistólica arterial pulmonar > 55 mmHg	39 (11.1%)	46 (13.1%)	-0.01	0.42
Gradiente medio (mmHg)	48.9 (43-55)	49 (42.2-55.4)	0.03	0.8
<i>Características operatorias</i>				
Urgencia o emergencia quirúrgica	84 (23.9%)	84 (23.9%)		1

Tamaño Protésico				
19mm	63 (17.9%)	67 (19%)		
21mm	150 (42.6%)	132 (37.5%)	0.05	0.6
23mm	103 (29.3%)	109 (31%)		
25mm	29 (8.2%)	38 (10.8%)		
27mm	7 (2%)	6 (1.7%)		
Cirugía coronaria concomitante	90 (25.6%)	92 (26.1%)	0.01	0.93
Cirugía mitral	47 (13.4%)	54 (15.3%)	0.06	0.52
Cirugía tricúspidea	8 (2.3%)	8 (2.3%)	0	1

DME: Diferencias de medias estandarizadas. **IMC:** Índice Masa Corporal. **NYHA:** Asociación del Corazón de Nueva York.

Figura 7. Balance diagnóstico para el emparejamiento por puntaje de propensión. Todas las características basales se evaluaron después del emparejamiento. Las diferencias medias estandarizadas entre -0.1 and 0.1 se consideran equilibradas. Todas las variables estaban bien equilibradas después del emparejamiento.

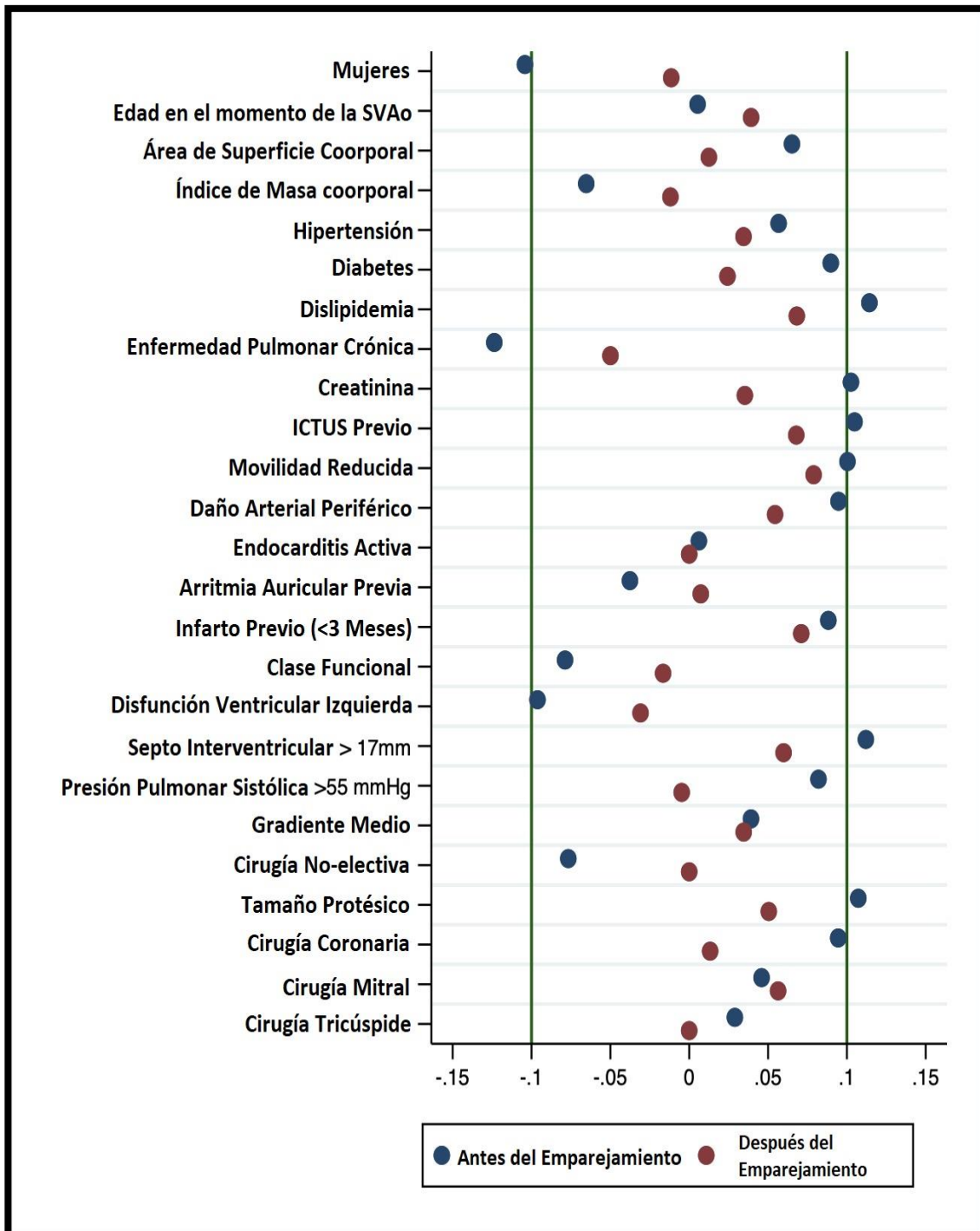


Figura 8. Diagrama de caja para la distribución por puntaje de propensión antes y después del emparejamiento. La línea horizontal media es la mediana. Los bordes superior e inferior de la caja son los percentiles 75 y 25, respectivamente. La barra superior es el percentil 75 + (1,5 x rango intercuartílico). La barra inferior es el percentil 25 - (1,5 x rango intercuartílico). Los puntos representan valores atípicos (valores más allá de las barras). Tras el emparejamiento, la distribución fue similar entre ambos grupos.

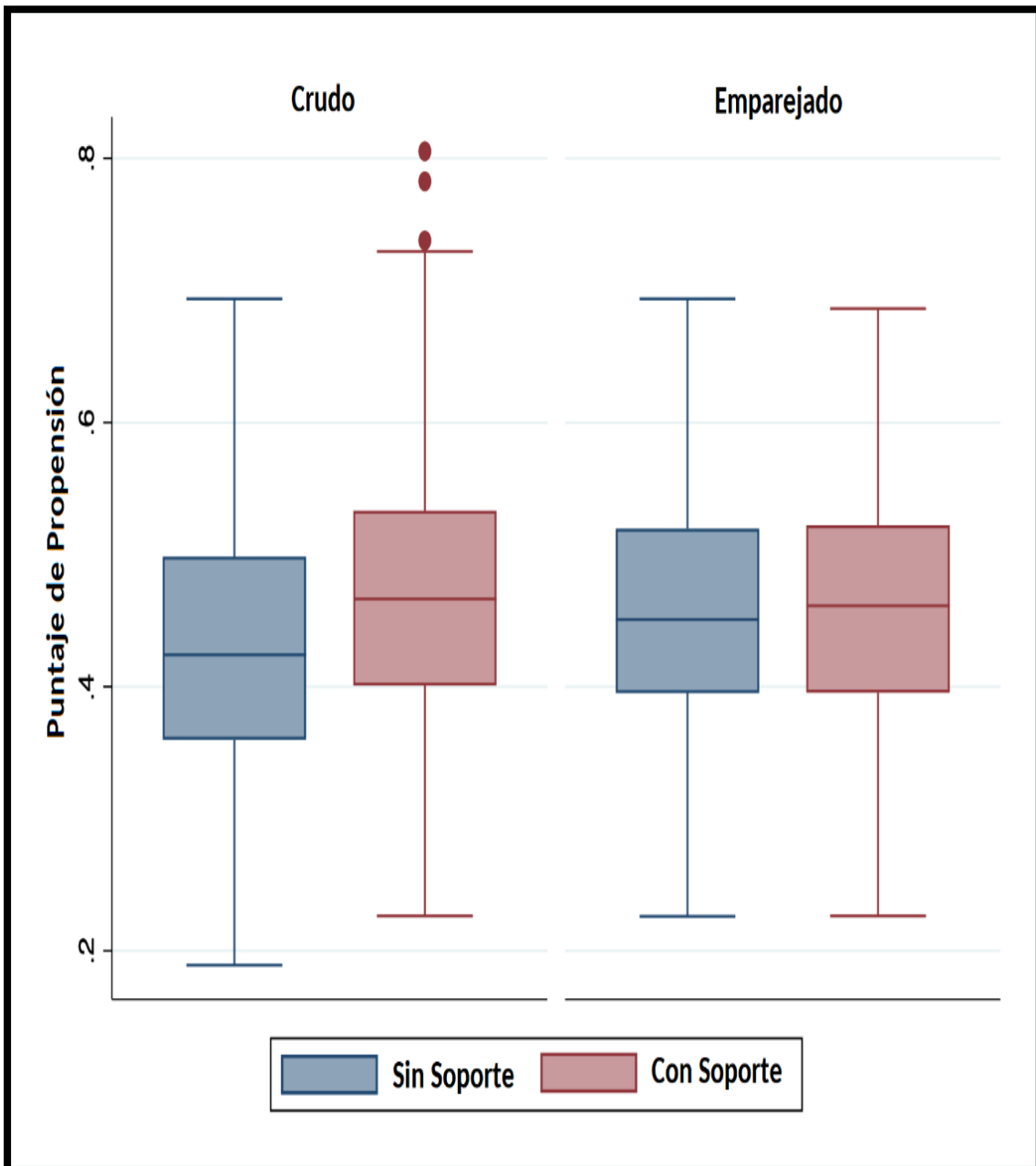
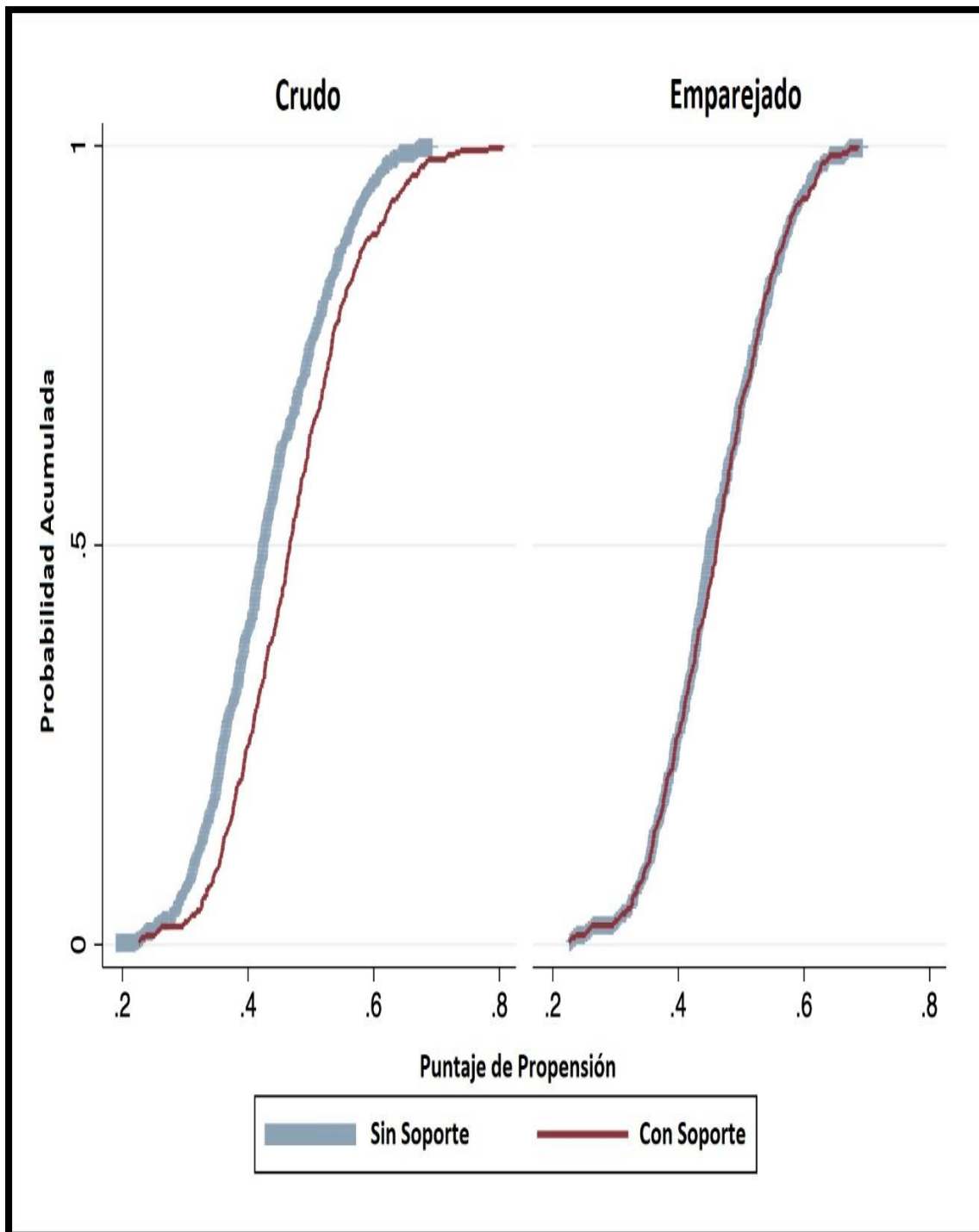


Figura 9. Distribución del puntaje de propensión antes y después del emparejamiento en relación con la probabilidad acumulada. Después de realizado el emparejamiento, la distribución fue similar entre ambos grupos.



Las características ecocardiográficas antes del alta para aquellos pacientes que sobrevivieron al periodo postoperatorio en la muestra emparejada podemos observarla en la *tabla 8*.

Tabla 8. Características ecocardiográficas antes del alta para los supervivientes al periodo postoperatorio.

	Sin holder (n=333)	Con holder (n=338)	Valor - p
Insuficiencia periprotésica			
I/IV	4 (1.2%)	5 (1.5%)	0.57
II/IV	1 (0.3%)	0 (0%)	
III/IV	0 (0%)	0 (0%)	
IV/IV	0 (0%)	0 (0%)	
Insuficiencia intraprotésica			
I/IV	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0.6
II/IV	3 (0.9%)	1 (0.3%)	
III/IV	0 (0%)	0 (0%)	
IV/IV	0 (0%)	0 (0%)	
Área valvular aórtica	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.5	0.16
Gradiente medio	11.4 ± 5.3	11.5 ± 5.2	0.72
Gradiente pico	22.6 ± 10.2	22.2 ± 9.1	0.67

3.2 Características de las DEV halladas en la muestra emparejada.

En el grupo sin *holder* 32 (9.1%) pacientes fueron diagnosticados de DEV vs 17 (4.8%) pacientes en el grupo con *holder*. En el grupo sin *holder*, 2 pacientes tuvieron DEV antes del tercer año, ambos entre el primer y segundo año de seguimiento. Ambas DEV fueron causadas por una insuficiencia intraprotésica severa debido a un desgarro agudo de los velos. En el grupo con *holder*, la primer DEV fue diagnosticada a los 4,7 años de seguimiento también por insuficiencia aórtica severa aislada. La *tabla 9* y la *tabla 10* muestran las características de todas las DEV en la muestra emparejada.

Tabla 9. Características de las prótesis con DEV en la muestra emparejada por puntaje de propensión.

	Sin holder (n=32)	Con holder (n=17)	Valor - p
Tiempo (años)			
< 3 años	2 (6.3%)	0 (0%)	0.48
3-5 años	15 (46.9%)	6 (35.3%)	
> 5 años	15 (46.9%)	11 (64.7%)	
Tamaño protésico			
19mm	7 (21.9%)	3 (17.7%)	0,14
21mm	18 (56.3%)	9 (52.9%)	
23mm	7 (21.9%)	2 (11.8%)	
25 - 27mm	0 (0%)	3 (17.7%)	
Mecanismo			
Insuficiencia pura	14 (43.8%)	7 (41.2%)	0.9
Estenosis pura	10 (31.3%)	5 (29.4%)	
Insuficiencia y estenosis	8 (25%)	5 (29.4%)	

DEV: Degeneración Valvular Estructural.

Tabla 10. Características de las prótesis valvulares con DEV durante el seguimiento en la muestra emparejada por puntaje de propensión. Los casos se ordenan por seguimiento.

Pacientes con DEV	Implante con holder / sin holder	Mecanismo de DEV (con holder)	Tamaño protésico (mm)
< 3 años			
Paciente 1	Sin holder	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 2	Sin holder	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
3-5 años			
Paciente 3	Sin holder	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21

Paciente 4	<i>Sin holder</i>	(Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 5	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 6	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	19
Paciente 7	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 8	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 9	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 10	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 11	<i>Sin holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 12	<i>Sin holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 13	<i>Sin holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	19
Paciente 14	<i>Con holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 15	<i>Sin holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	19
Paciente 16	<i>Con holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 17	<i>Sin holder</i>	Estenosis pura	21
Paciente 18	<i>Sin holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 19	<i>Sin holder</i>	Estenosis pura	21
Paciente 20	<i>Con holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	25
Paciente 21	<i>Con holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	19
Paciente 22	<i>Con holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	19

Paciente 23	Con <i>holder</i>	Estenosis pura	19
5-8 años			
Paciente 24	Con <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 25	Sin <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	23
Paciente 26	Sin <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	19
Paciente 27	Con <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 28	Con <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 29	Con <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	25
Paciente 30	Sin <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 31	Sin <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	23
Paciente 32	Sin <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	19
Paciente 33	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	23
Paciente 34	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	23
Paciente 35	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	23
Paciente 36	Sin <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	23
Paciente 37	Sin <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 38	Con <i>holder</i>	Insuficiencia aórtica pura (desgarro del velo)	21
Paciente 39	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	19
Paciente 40	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	23

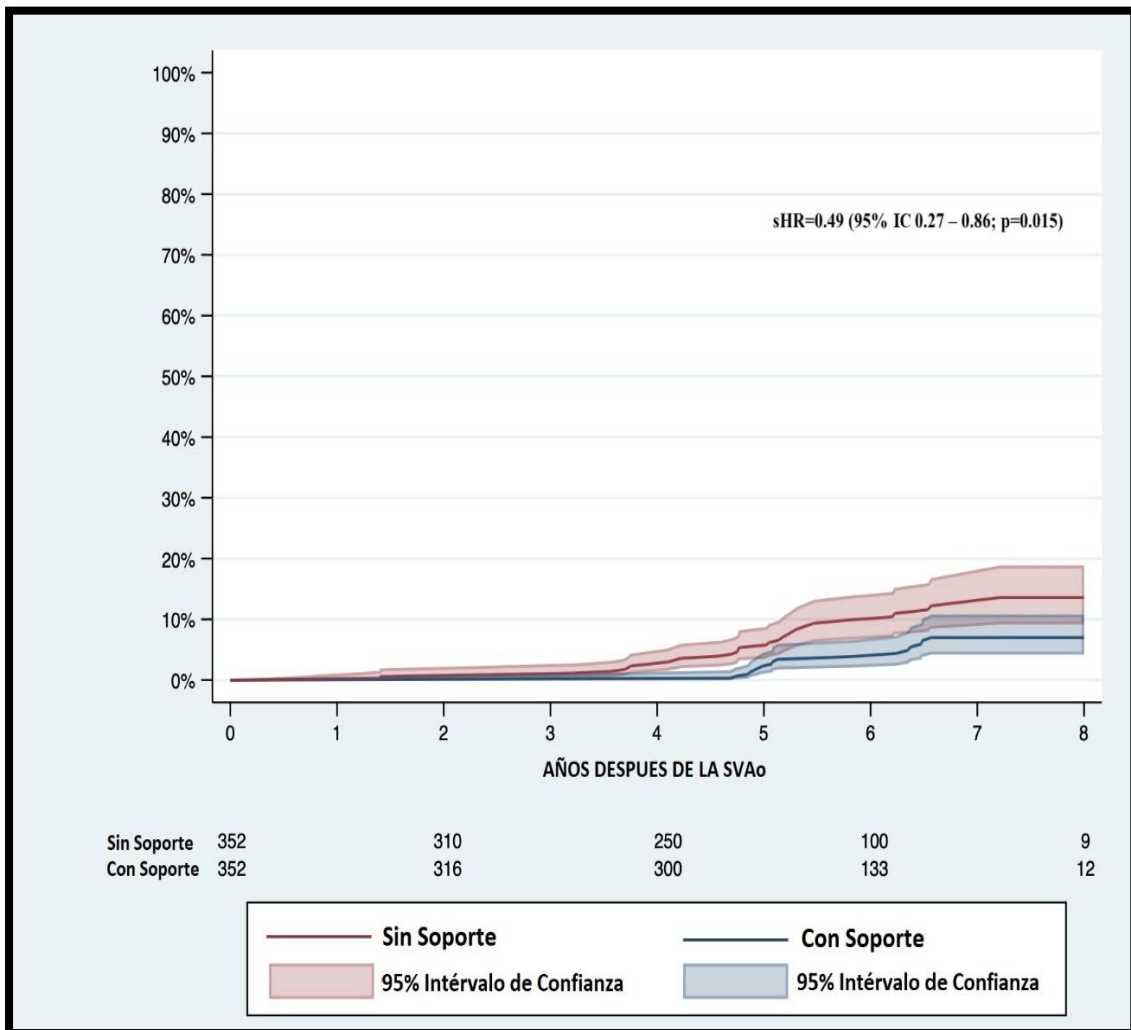
Paciente 41	Con <i>holder</i>	Estenosis pura	21
Paciente 42	Con <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	25
Paciente 43	Con <i>holder</i>	Estenosis pura	23
Paciente 44	Con <i>holder</i>	Estenosis pura	23
Paciente 45	Con <i>holder</i>	Estenosis pura	21
Paciente 46	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	19
Paciente 47	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	21
Paciente 48	Con <i>holder</i>	Mixto (desgarro del velo + calcificación)	21
Paciente 49	Sin <i>holder</i>	Estenosis pura	21

DEV: Degeneración Estructural Valvular. **mm:** milímetros.

3.3 Objetivo primario: Conocer si el uso del holder/soporte durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de DEV.

La tasa de DEV a los 3, 5 y 8 años fue 1.2% (IC 95% 0.4-2.7), 5.8% (IC 95% 3.5-8.7) y 13.6% (IC 95% 9.2-18.9) en el grupo sin *holder* y 0%, 2.3% (IC 95% 1-4.5) y 7% (IC 95% 4.2-10.8) en el grupo con *holder*; sHR=0.49 (IC 95% 0.27 - 0.86; p = 0.015). La *figura 10* muestra la incidencia acumulada en ambos grupos.

Figura 10. Incidencia acumulada de DEV en la muestra emparejada teniendo en cuenta los eventos competitivos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con *holder/soporte*. **sHR:** Hazard Ratio de Subdistribución. **DEV:** Degeneración Estructural Valvular.



Los resultados de los análisis de sensibilidad están presentes en la *tabla 11* y en la *figura 11*. Se realizó un modelo de regresión de riesgos competitivos en el que el *holder*/soporte es la variable dependiente y todas las características iniciales se incluyeron como variables independientes. El análisis se realizó primero incluyendo al cirujano como factor de confusión (controlando por todos los cirujanos) y posteriormente repitiendo el mismo análisis dejando a un cirujano fuera del análisis.

Tabla 11. Impacto de la utilización del holder en la incidencia de DEV.

Cirujano eliminado	sHR (IC 95%)	Valor - p
Ninguno	0.49 (0.28-0.86)	0.014
Cirujano N°1	0.52 (0.28-0.97)	0.04
Cirujano N°2	0.44 (0.24-0.81)	0.009
Cirujano N°3	0.44 (0.24-0.8)	0.008
Cirujano N°4	0.55 (0.29-1.03)	0.062
Cirujano N°5	0.47 (0.26-0.87)	0.016
Cirujano N°6	0.47 (0.25-0.91)	0.024
Cirujano N°7	0.51 (0.27-0.95)	0.034
Cirujano N°8	0.5 (0.28-0.9)	0.022

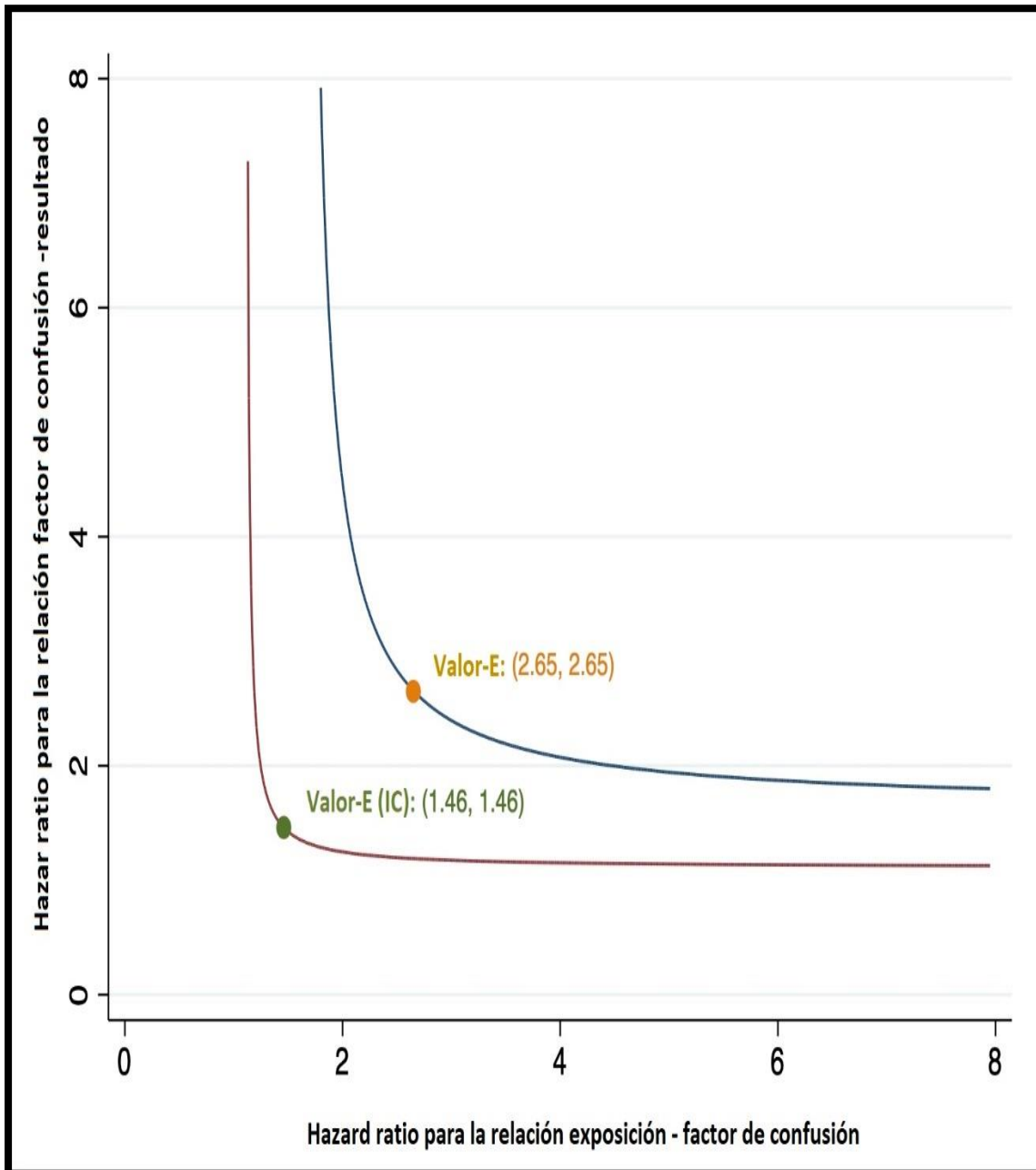
DEV: Degeneración Estructural Valvular; **sHR:** Hazard Ratio de Subdistribución; **IC:** Intervalo de Confianza.

Como último análisis de sensibilidad, se calculó el valor E (HR mínimo de un factor de confusión desconocido) el cual fue de 2,7 para la estimación puntual del HR. El valor E para su intervalo de confianza superior fue 1.5.

Este valor de E calculado indica que el HR observado de 0,49 podría explicarse por un factor de confusión no medido que se asociará tanto con el uso del *holder* como con la DEV por un HR de 2,7 cada uno, pero más débil no podría explicarlo. De manera similar, el intervalo de confianza de ese HR podría incluir el

valor 1 solo si el factor de confusión no medido está asociado tanto con el uso del *holder* como con la DEV por un HR de al menos 1,5 veces cada uno. La *figura 11* muestra esto.

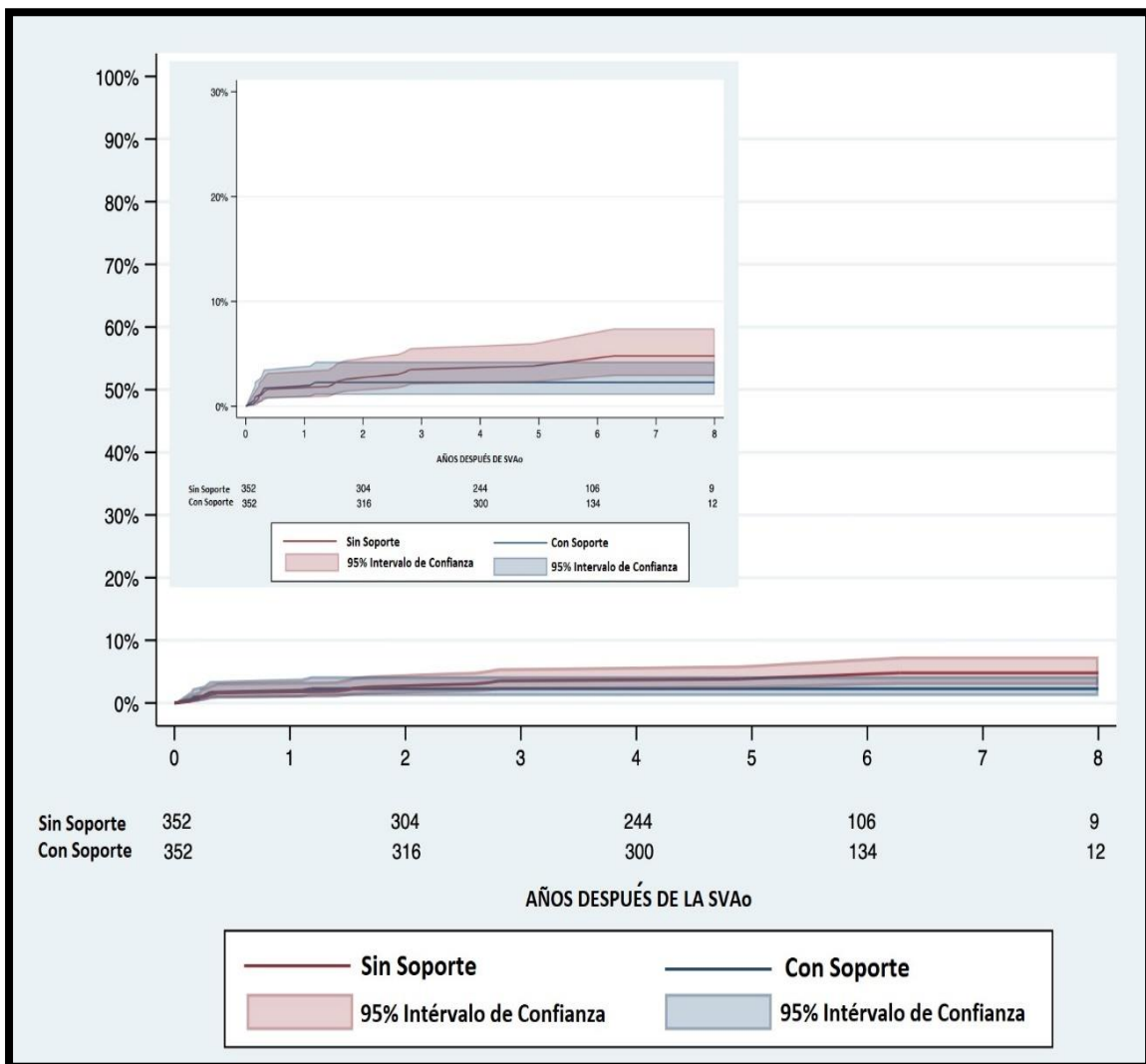
Figura 11. El valor de *E* es el HR necesario para que un posible factor de confusión no medido haga que la asociación "uso del *holder* - menor DEV" desaparezca. **DEV:** Degeneración Estructural Valvular. **HR:** Hazard Ratio, **IC:** Intervalo de Confianza.



3.4 Objetivo secundario: Conocer si el uso del holder/soporte durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de endocarditis.

Veinticuatro pacientes fueron diagnosticados de endocarditis protésica en la muestra emparejada, 16 (4.6%) en el grupo sin *holder* y 8 (2,3%) en el grupo con *holder*. El riesgo de endocarditis a los 5 y 8 años fue de 3.8 (IC 95% 2.3 -6) y 4.8% (IC 95% 2.8 - 7.4) en el grupo sin *holder*. En el grupo con *holder* el riesgo a los 5 y 8 años fue en ambos del 2.3% (IC 95% 1.1 - 4.3); sHR = 0.49 (IC 95% 0.21-1.15, p=0.1). La *figura 12* muestra la incidencia acumulada de endocarditis.

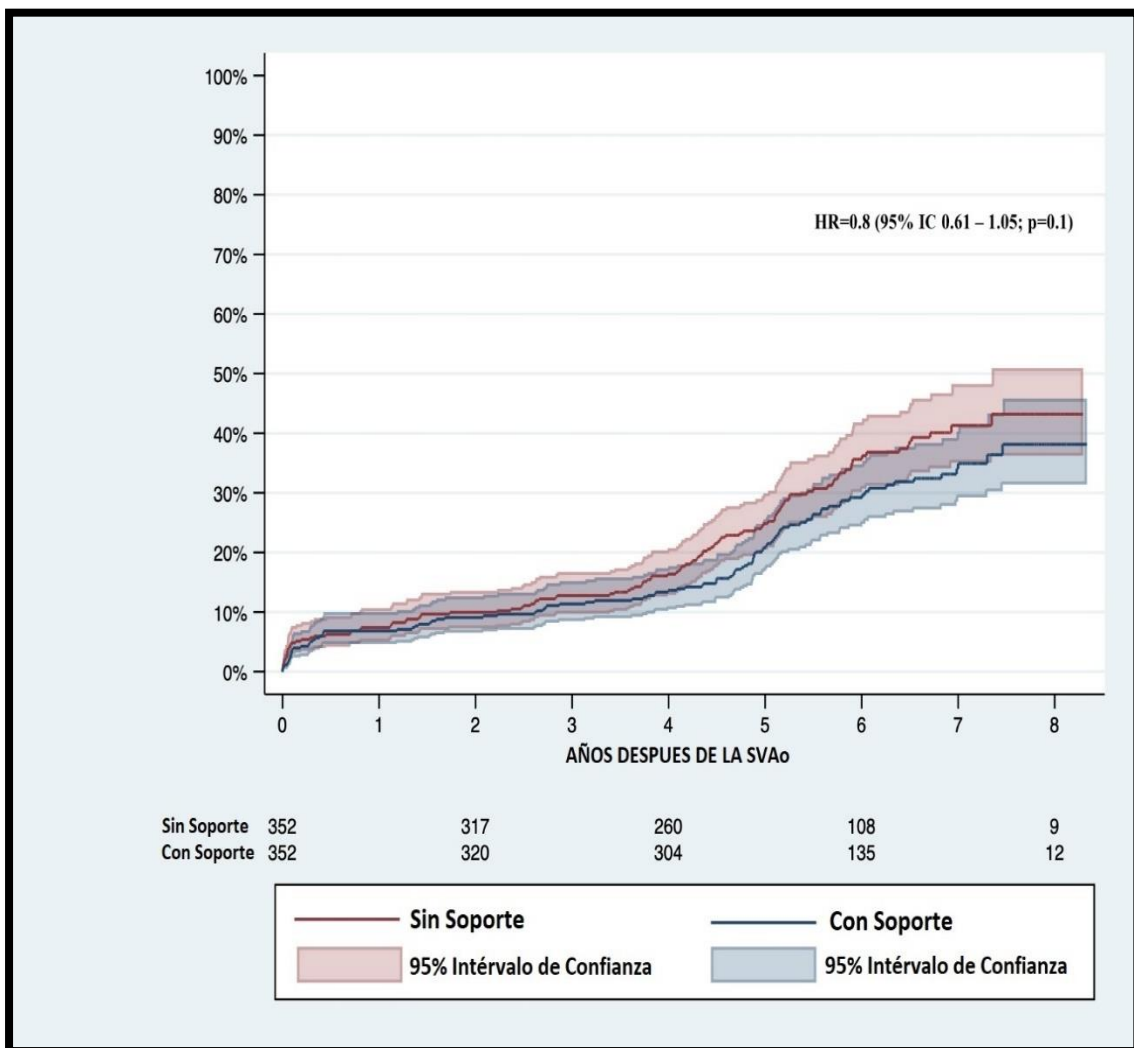
Figura 12. Incidencia Acumulada de endocarditis. Dos escalas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. **SV Ao:** Sustitución Valvular Aórtica



3.5 Objetivo secundario: Conocer si el uso del holder/soporte durante el anudado tiene un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de muerte de cualquier causa.

La incidencia acumulada de muerte en el grupo sin utilización del *holder* fue a los 3, 5 y 8 años del 12,8% (IC 95% 9.7 - 16.7), 25.4% (IC 95% 20.9-30.5) y 44.3% (IC 95% 37.1 - 52.2%) frente al grupo con utilización del *holder* 11.4 (IC 95% 8.5 - 15.2), 20.8% (IC 95% 16.9 - 25.5) y 38.8% (IC 95% 31.9 - 46.5), la prueba log-rank mostró un valor de $p = 0.1$; HR = 0.8 (IC 95% 0.61 - 1.05; $p = 0.1$). La *figura 13* muestra la incidencia acumulada de muerte en la muestra emparejada.

Figura 13. Incidencia acumulada de muerte en la muestra emparejada. No se mostraron diferencias en la muerte por todas las causas. **HR:** Hazard Ratio. **SVAo:** Sustitución Valvular Aórtica. **IC:** Intervalo de confianza.



DISCUSIÓN

La enfermedad valvular aórtica ha adquirido una especial relevancia en estas últimas décadas puesto que representa un importante problema sanitario en la actualidad, sobre todo en los países desarrollados, como consecuencia de la estrecha relación que guarda con el envejecimiento de la población general **(192)**, siendo además un predictor significativo de mortalidad **(193, 194)**.

La SVAo es un tratamiento eficaz en pacientes con EAo severa sintomática **(104, 195)**, existiendo un aumento importante y progresivo en la utilización de bioprótesis en posición aórtica debido a su buena hemodinámica y seguridad en pacientes > 65 años **(195, 196)**. Si tomamos en cuenta que este grupo poblacional crecerá un 50% entre el año 2000 y 2030 **(197)** podemos deducir que el uso de bioprótesis también crecerá simultáneamente, generando especial interés el estudio de la durabilidad a largo plazo de este tipo de prótesis. Por tal motivo, numerosos investigadores han estudiado la incidencia de DEV en una multitud de pacientes con diferentes características físicas y tiempos de seguimiento variados en las diversas bioprótesis existentes. La prótesis Trifecta presenta unas excelentes características hemodinámicas y bajas tasas de DPP sobre todo en pacientes con anillos valvulares pequeños **(198-202)**.

A pesar de los buenos resultados a corto plazo demostrados en diversos estudios sobre la prótesis Trifecta **(181)**, algunos autores han expuesto resultados que difieren respecto a la DEV a largo plazo, lo que ha originado cierta incertidumbre y preocupación en el colectivo médico-quirúrgico en relación a cuál será el comportamiento estructural y hemodinámico durante los próximos años **(179, 180, 182,183,203)**.

El principal hallazgo de este trabajo es que la incidencia de DEV en la prótesis Trifecta está asociada en gran medida a la técnica quirúrgica utilizada al momento de realizar el recambio valvular (figura 5) y no únicamente a las características de la propia prótesis y del paciente. Esto podría explicar los resultados contradictorios encontrados en los numerosos estudios que han abordado el tema de la DEV en la bioprótesis Trifecta.

1. Prótesis trifecta y el riesgo de DEV

En este estudio demostramos que la utilización del *holder* protésico como dispositivo de protección durante el anudado reduce el riesgo de DEV por 2 en todos los tipos de DEV, insuficiencia protésica pura, estenosis pura y en la insuficiencia con estenosis concomitante.

Recurre en la literatura científica el desgarro de uno de los velos de la válvula, localizado en la unión del velo con el poste del esqueleto de la prótesis, especialmente en DEV tempranas (179, 204-207). Siendo estos lugares las zonas donde mayor presión directa ejercen los dedos del cirujano sobre la prótesis en el momento de realizar el anudado conjeturamos con la posibilidad de deformación o daño microscópico (180).

En este trabajo, el número de pacientes estudiados (782 pacientes) fue similar al de otros estudios (179, 181-183) y en algunos casos mayor (176, 180). La edad media en nuestra población de estudio (77 años) fue ligeramente mayor comparada con el resto de los trabajos (177, 179-183, 195).

Mientras que el primer caso de DEV en el grupo en el que no se utilizó el *holder* apareció justo después del primer año de seguimiento, la primer DEV en el grupo con utilización del *holder* como dispositivo de protección apareció poco antes del quinto año de seguimiento. A los cuatro años después del reemplazo valvular, las curvas de DEV comienzan a divergir y al quinto año están claramente separadas. A los ocho años de seguimiento, las tasas de DEV en la muestra emparejada por puntaje de propensión son del 14% y 7% para el grupo sin utilización y con utilización del dispositivo de protección (*holder*/soporte), respectivamente. Encontramos una incidencia acumulada de DEV similar a la encontrada por el grupo de Fukuhara et al. quienes estudiaron retrospectivamente alrededor de 1058 pacientes en los que se había implantado una bioprótesis aórtica Trifecta y pudieron observar un riesgo de DEV del 13% a los siete años de seguimiento (179, 208).

Nuestros resultados también son consistentes con los encontrados en un estudio multicéntrico y prospectivo publicado por Goldman et al (181). Mientras que en nuestra serie existió un riesgo de DEV del 6% y 2% a los 5 años en el grupo sin y con *holder*, respectivamente, ellos encontraron una tasa de 4,3% a los 6 años. Un estudio retrospectivo realizado por Lehmann et al. donde analizaron a 910 pacientes que habían sido sometidos a una SVAo con bioprótesis Trifecta en un solo centro, demostró la ausencia de DEV en un 97.9 % a los 5 años (209).

Los trabajos de Bianciari et al. y Kilik et al. encontraron un riesgo de reoperación por DEV a los 7 años del 3.3% y 1%, respectivamente (182, 183). Porcentajes menores que los reportados en este trabajo. Por otro lado, Yongue et al. obtuvieron una ausencia de reintervención a los 1, 3 y 5 años de seguimiento del 98.9%, 98.0% y 95.9%, respectivamente (210). Desde nuestro punto de vista, el análisis de reintervención por DEV no proporciona una estimación real de la incidencia de DEV. La reintervención no implica necesariamente una DEV y la presencia de DEV no implica obligatoriamente una reintervención (211). En este sentido, uno de cada tres pacientes con DEV no será sometido a re-cirugía o TAVI (Valve-in-Valve), por lo que podría infraestimarse el riesgo real de DEV (212) siendo mucho más fiable tomar en cuenta parámetros ecocardiográficos de rendimiento valvular para evaluar la durabilidad protésica.

Finalmente, otros estudios encontraron un alto riesgo de DEV comparado con el nuestro. En una pequeña serie de 100 pacientes, Kaneyuki et al (180) encontraron una tasa de DEV del 13% a los 6 años, pero la definición de DEV utilizada se basó en las Guías del 2008 de las principales sociedades científicas y no en las nuevas directrices acordadas en el 2017 de la Sociedad Europea de Cardiología. Las guías del 2008 no definían claramente los datos ecocardiográficos necesarios para diagnosticar una DEV (213) así como tampoco existía una definición unificada de DEV dentro del colectivo médico-quirúrgico (211). Desde la publicación del documento de consenso sobre la definición de DEV en 2017, proponemos que sea esta definición, basada en criterios ecocardiográficos, la que se tome en cuenta por todos los trabajos para realizar una comparación de los resultados de una forma más uniforme (144). En España, Montero-Cruces L et al. analizaron retrospectivamente

453 pacientes con prótesis Trifectas teniendo en cuenta la definición consensuada y los eventos competitivos. Encontraron un riesgo de DEV moderado-severo a 5 años del 7%, si bien este estudio es difícil de comparar con el nuestro, ya que nosotros analizamos exclusivamente el grado severo de DEV (214).

Si bien las técnicas de imagen actuales nos posibilitan hacer el diagnóstico de DEV, aún no poseen la capacidad de detectar etapas prematuras de este trastorno (215). En los últimos años se ha especulado con la detección precoz de DEV utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoruro (216). Esta capacidad de detección convierte a la PET en una herramienta potencialmente útil para diagnosticar disfunciones protésicas en estadios tempranos, sobre todo en aquellos pacientes con mayor riesgo de degeneración, en los cuales estaría un justificado un seguimiento más exhaustivo. El papel de esta prueba en un posible tratamiento intervencionista precoz aún no está suficientemente estudiado (217).

Es importante enfatizar a la hora de analizar los resultados de los diversos estudios que existen sobre la degeneración de la bioprótesis Trifecta, el carácter retrospectivo de estos. Puesto que suelen existir pacientes perdidos durante el seguimiento es difícil conocer si se produjo DEV y si se produjo, cuál fue el momento exacto en que apareció, motivos que adquieren una especial relevancia a la hora de establecer conclusiones (179 - 183, 208). En este sentido, adquiere una gran relevancia el patrón acelerado y explosivo de la DEV en algunos pacientes con consecuencias clínicas funestas, lo que puede llevar incluso a muertes súbitas con grandes dificultades para el diagnóstico de DEV (212).

Otro aspecto a tener en cuenta es la comparación realizada entre poblaciones de grupos de pacientes con características muy dispares entre sí (179, 208, 218). En nuestro estudio se realizó un emparejamiento equilibrado con vistas a equiparar las variables entre ambos grupos de seguimiento y así evitar posibles sesgos de selección.

2. Razones para asociar el uso del holder con una menor incidencia de DEV

La bioprótesis Trifecta ha demostrado, gracias en parte a su diseño, un excelente rendimiento hemodinámico en diversos estudios (200, 219) obteniendo gradientes transvalvulares bajos en el postoperatorio inmediato. No obstante, el buen perfil hemodinámico logrado a expensas de su arquitectura puede originar alteraciones en la estructura protésica durante la manipulación e implante que pueden influir en gran medida en la integridad y durabilidad valvular.

Al carecer de flexibilidad, el stent de la bioprótesis Trifecta no posee la capacidad de volver a adquirir su posición original, con lo que la distorsión se convierte en permanente y puede originar un flujo turbulento (220). Montados externamente con respecto al *stent*, los velos de pericardio son permanentemente tocados y presionados durante el anudado valvular si no se utiliza el *holder* (180), lo que podría causar un daño microscópico importante sobre todo a nivel comisural, siendo ésta el área donde existe mayor tensión (221), además de ser un lugar de visibilidad reducida en el momento de anudar las suturas. En diferentes lugares de la bioprótesis, la combinación de la tensión ejercida sobre el tejido (tensión de tracción durante el cierre y tensión de flexión durante a apertura) (204, 222) y la tensión de cizallamiento oscilatorio del fluido, promueven el proceso de calcificación microscópica de las válvulas biológicas especialmente a nivel de las comisuras debido a la activación de células endoteliales (223).

El uso del *holder* como dispositivo de protección (*figuras 4 y 5*) debe evitar tanto la deformación del stent como el daño directo a los velos durante la manipulación directa de la bioprótesis en el implante (180). El *holder* posee unas estructuras dispuestas internamente a la prótesis que refuerzan los postes del stent otorgándole mayor estabilidad (*figura 4*), evitando que se doblen al momento de ejercer alguna fuerza sobre estos puntos de contacto.

En nuestra serie, cuando se utilizó el *holder*, se utilizó durante todo el proceso de anudado, lo cual nos otorgó una mejor capacidad de manipulación de la válvula reduciendo al mínimo el contacto directo con el tejido protésico. Esta técnica se asoció a un riesgo de DEV 2 veces menor en todos los tipos de DEV, insuficiencia pura, estenosis pura e insuficiencia con estenosis concomitante.

Es posible que el uso estandarizado del *holder* durante el anudado reduzca en gran medida el daño microscópico generado en los velos protésicos. Este daño microscópico puede progresar hasta provocar la rotura de los velos (insuficiencia aguda pura), que suele aparecer de forma precoz (204, 206). De la misma manera, se ha demostrado que daños microscópicos conducen a pequeñas inflamaciones que promueven la calcificación y estenosis de la bioprótesis (224), que suele aparecer tardíamente. De esta manera, mediante el uso del *holder* parece que podríamos reducir ambos mecanismos de generación de DEV (225).

La rotura aguda de los velos protésicos es una complicación infrecuente en las prótesis con velos implantados internamente con respecto al *stent*. Sin embargo, no es una causa infrecuente de DEV en las prótesis con velos implantados externamente con respecto al *stent* como son las Mitroflow y Trifecta. Con respecto a la Trifecta, objeto de nuestro estudio, en la literatura encontramos algunos casos aislados o serie de casos donde mencionan esta complicación, pero no existen estudios más amplios donde se haya evaluado la prevalencia real (205, 226). Como mencionamos, el mecanismo por el cual puede acontecer esta complicación difiere del deterioro estructural habitual por degeneración calcificada, aunque puede desarrollarse una calcificación microscópica de forma concomitante. En un estudio realizado por Pomar et al. en 836 pacientes que habían sido sometidos a una SVAO y sustitución valvular mitral con un periodo de seguimiento de 8 años demostraron que 18 de 26 bioprótesis extraídas (12 mitrales y 6 aórticas) por DEV presentaban desgarros valvulares y la presencia de calcificación macro y microscópica estaba presente de forma concomitante en un 44,4 % y 83,3 % respectivamente (219). La rotura de los velos con frecuencia desencadena cambios hemodinámicos agudos que requieren en la mayor parte de los casos un tratamiento intervencionista de emergencia.

Hasta donde sabemos ningún estudio había aportado información sobre el uso del *holder* como dispositivo de protección, y el nuestro es el primer estudio que centra su objetivo de estudio en este punto, que podría haber sido pasado por alto y que podría explicar la discordancia en los resultados de los diferentes estudios (179-183) y la controversia existente sobre la DEV en esta prótesis.

La presión o daño de los velos durante el anudado puede depender también de la correcta medición del tamaño protésico. Así, tamaños sobredimensionados requieren mayor presión durante el anudado para su implante y tamaños adecuados o incluso infra dimensionados podrían reducir la presión y daño microscópico (227). Podría existir una tendencia por parte de algunos cirujanos a implantar prótesis sobredimensionadas sin llegar a advertir las posibles lesiones sobre la prótesis. Siendo éste un estudio observacional, la influencia del cirujano como factor de confusión, nos preocupó y realizamos varios análisis de sensibilidad. Aunque no podemos descartarlo debido a su naturaleza observacional del trabajo, estos análisis mostraron que los resultados no estaban relacionados con el cirujano. Por otra parte, creemos que es poco probable que el mismo cirujano que tiende a implantar una prótesis de tamaño adecuado cuando utiliza el *holder* tienda a implantar una prótesis sobredimensionada cuando no utiliza el *holder*.

Comparando con otros trabajos (181, 182), en nuestra serie existe una tasa superior de implante de prótesis con un tamaño valvular de 19 mm (alrededor del 20%). Esto probablemente se deba a las características demográficas de nuestra población, con una baja superficie corporal. En otros trabajos de nuestro grupo encontramos tasas similares de este tamaño valvular en pacientes con bioprótesis Mitroflow (212). A pesar de ello la tasa de DEV en nuestro estudio fue inferior o similar a la de otros estudios mencionados con anterioridad (181).

3. Trifecta y el riesgo de endocarditis

Una de las causas de insuficiencia protésica aguda es la endocarditis infecciosa (179, 228), la cual es una complicación que suele tener altas tasas de

mortalidad (229) así como una recurrencia no despreciable (230, 231). En esta situación es fundamental realizar un diagnóstico temprano y preciso, así como un correcto tratamiento antibiótico para mejorar el pronóstico (229, 232).

Suele ocurrir antes de los dos años posteriores al implante protésico y suele representar hasta un 6 % de las causas de disfunción protésica (104). Fukuhara et al. encontraron un riesgo de endocarditis del 2,2% a los 7 años, lo que supuso un aumento del doble en la tasa comparada con la de otras válvulas (179). Kilik et al. encontraron un 2% a los 5 años (183). Otro estudio realizado por Bavaria et al. informó una ausencia de endocarditis del 98.6% a los dos años de seguimiento (202). La tasa de endocarditis hallada en nuestro estudio fue mayor. Debido a que la endocarditis y la DEV a veces son difíciles de diferenciar, los estudios prospectivos con seguimientos secuenciales como el nuestro deberían ser especialmente valiosos.

Se ha visto que la presencia de infección sobre las bioprótesis es mayor cuando la causa que motivó el recambio valvular fue una endocarditis nativa (233). La endocarditis suele afectar sobre todo las cúspides de las bioprótesis y de manera no tan frecuente también el anillo de sutura y sus alrededores. La destrucción de la/las cúspides con desgarros de los velos asociada algunas veces a la presencia de un absceso anular suele ser el patrón morfológico más frecuente, lo que puede dar lugar a una insuficiencia valvular por incompetencia de los velos protésicos (221). Una de las complicaciones relacionadas con la endocarditis es la insuficiencia cardiaca congestiva como consecuencia de vegetaciones a nivel valvular y paravalvular asociados a insuficiencia valvular. Butany et al (235) informaron que la tasa de mortalidad en endocarditis protésica podría llegar hasta un 60% si no se realizaba la exéresis valvular (221). En nuestra muestra emparejada la endocarditis activa como causa de la SVAo fue similar en ambos grupos.

Curiosamente, aunque no se encontró una significación estadística ($p = 0.1$), el uso del *holder* como dispositivo de protección, tendía a asociarse con un riesgo reducido de endocarditis a los 5 años de seguimiento en el grupo con utilización del *holder* respecto al grupo sin *holder* (2% frente a 4%). Por lo tanto, este estudio no

pudo llegar a una conclusión acerca de una posible asociación entre el uso del *holder* y un menor riesgo de endocarditis y se requieren más estudios con mayor tamaño muestral para llegar a una conclusión cierta.

Podemos identificar una plausibilidad biológica. El riesgo de endocarditis se ha asociado con el estrés ocasionado durante el anudado y la pérdida del flujo laminar, que son tanto causa como consecuencia de la DEV. Tanto el estrés originado por el anudado como la alteración del flujo laminar generan una disfunción endotelial y una defenestración focalizada, estimulando los factores de la coagulación y la formación de una matriz de plaquetas y fibrina que favorecen la adhesión de bacterias circulantes en estas zonas (223).

En las diferentes presentaciones morfológicas de afectación estructural por endocarditis en las bioprótesis, suele apreciarse un infiltrado mononuclear y granulomas de células gigantes sobre todo a nivel del anillo de sutura. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococos* y bacilos gramnegativos (236).

El dispositivo de protección podría reducir en gran medida el contacto del dedo del cirujano con los velos durante el anudado, lo que podría provocar una infección impulsada por un mecanismo directo de transferencia bacteriana. Actualmente existen diversas herramientas que permiten realizar el anudado de los puntos de sutura en reemplazos valvulares o anuloplastias de forma automática evitando de esta manera el contacto del dedo del cirujano con el tejido protésico, tal es el caso del dispositivo Cor-knot® (LSI Solutions, NY, USA) el cual consta de piezas de titanio que se deslizan sobre la línea de sutura ajustando el hilo y resecaando el remanente (237). Esto es especialmente útil en espacios reducidos que dificultan el proceso manual de anudado. Por tanto, desde un punto de vista teórico, este dispositivo podría reducir el riesgo de DEV y de endocarditis en la Trifecta, especialmente en aquellas implantadas sin *holder* valvular. En nuestra serie no se utilizó este dispositivo en ningún paciente. El grado o extensión de esta protección, si llega a ser tan eficaz como el uso del *holder*, o si potencia la protección cuando se

asocia al *holder* está fuera del objeto de este estudio y debe ser analizado en futuros trabajos.

Además, el uso de los dispositivos de anudado automático requiere de cierta curva de aprendizaje. Se ha reportado algún caso de rotura de un velo de una bioprótesis aórtica como consecuencia del uso del Cor-knot (238). Asimismo, se han registrado dos casos de insuficiencia paravalvular que podría estar en relación con la posición del dispositivo al momento de realizar el disparo ocasionando una menor tensión de fijación del remache sobre el anillo protésico y el anillo valvular (239).

4. Limitaciones

A pesar de ser un estudio de cohorte prospectivo, tenemos una serie de limitaciones debido al carácter observacional de nuestro trabajo. El *holder* se utilizó a criterio del cirujano, por lo que algunos cirujanos podrían estar más inclinados a usarlo que otros. Un cirujano puede tender a sobredimensionar el tamaño valvular y lesionarla durante el anudado debido a las tensiones previamente explicadas. Esto fue desde el inicio un motivo de preocupación y por ello realizamos varios análisis de sensibilidad. Tanto el modelo de regresión, como los resultados del impacto del *holder* si se eliminara cada uno de los cirujanos por separado, como el valor de E (180, 181) sugieren que el cirujano no explica los resultados obtenidos. El valor de E es un criterio de causalidad que indica cuál es la fuerza de asociación que un factor no medido debería tener para modificar los resultados, es decir, en nuestro estudio, para que la asociación "uso de *holder* - menor riesgo de DEV" dejara de existir.

En nuestro estudio, para que la asociación dejara de ser estadísticamente significativa debería existir un factor de confusión con una fuerza de asociación tanto al uso del *holder* como a la DEV de al menos un 50% ($sHR \geq 1,5$) y para que el sHR del *holder* pasara de ser 0,5 a 1 o menor, el factor de confusión debería tener una fuerza de asociación del 270% con ambas variables (uso del *holder* y DEV).

CONCLUSIONES

1. La incidencia acumulada de DEV de las bioprótesis Trifectas implantadas a los 3, 5 y 8 años de seguimiento fue del 0.9% (IC 95% 0.3-2.2), 5.7% (IC 95% 3.7-8.4) y 15.9% (IC 95% 11.3-21.2) en el grupo sin el *holder* y 0%, 2.7% (IC 95% 1.2-4.9) y 7% (IC 95% 4.2-10.7) en el grupo con *holder*
2. El uso del *holder* como dispositivo de protección valvular durante la fase de anudado tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre la DEV en la bioprótesis Trifecta, con un sHR=0,49 (IC 95% 0,27 – 0,86); p=0,015.
3. El uso del *holder* durante el anudado no tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de endocarditis, sHR = 0,49 (IC 95% 0,21 – 1,15); p=0,1.
4. El uso del *holder* durante el anudado no tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia de muerte por cualquier causa; HR=0,8 (IC 95% 0,61-1,05); p=0,1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(13):1205-1213. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.024
2. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1940-1942. doi:10.1093/eurheartj/ehp175
3. Moldovanu CM, Pandele GI, Ambăruș V, Ionescu S. Treatment with statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors in degenerative aortic stenosis--an up-date. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2009;113(4):964-974.
4. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(3):162-172. doi:10.1038/nrcardio.2010.202
5. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1327-1336. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.031
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
7. Clark MA, Duhay, Thompson, et al. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. *Risk Manag Healthc Policy.* Published online 2012:117. doi:10.2147/rmhp.s34587
8. Bento D, Coelho P, Lopes J, Fragata J. A cirurgia de substituição valvular aórtica melhora a qualidade de vida dos octogenários com estenose aórtica severa. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019;38(4):251-258. doi:10.1016/j.repc.2018.06.011
9. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart.* 2013;99(6):396-400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265
10. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3
11. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein,

- predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(20):1992-1998. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.064
12. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2852-2861. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.018
 13. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol.* 2010;105(5):701-708. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.071
 14. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
 15. Simmons CA. Aortic valve mechanics: an emerging role for the endothelium. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1456-1458. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.052
 16. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):554-561. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.072
 17. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, et al. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J.* 2018;39(28):2625-2634. doi:10.1093/eurheartj/ehy244
 18. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/nejmoa1514616
 19. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456
 20. Martínez SMA. Capítulo 22: Desarrollo del Sistema Cardiovascular. In: Martínez SMA, Peláez G, eds. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo.* 3a ed. Editorial Médica Panamericana; 2013:368-371.
 21. Carlson BM. Capítulo 17: Aparato Cardiovascular. In: *Embriología Humana Y*

- Biología del Desarrollo (Spanish Edition)*. 5th ed. Elsevier; 2014:408-452.
22. Serna NL. Capítulo 15: Desarrollo del corazón y grandes vasos. In: Serna NL, ed. *Biología del desarrollo: Cuaderno de trabajo*. McGraw Hill; 2012:103.
 23. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Santamaría-Díaz H, et al. Desarrollo embriológico y evolución anatomofisiológica del corazón (Primera Parte). *Rev Mex Pediatr*. 2012;79(2):92-101. <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp122f.pdf>
 24. Salazar GM, Sánchez GC, Contreras RA, et al. Los segmentos cardíacos primitivos, su implicación en la cardiogénesis normal aplicada a la cardiología pediátrica. *Archivos de cardiología de Mexico*. 2006;76(Suppl: 4):46-57.
 25. Portela Torrón F. Embriología, anatomía quirúrgica, evolución. *Cir Cardiovasc*. 2014;21(2):74-78. doi:10.1016/j.circv.2013.12.004
 26. Schleich JM, Abdulla T, Summers R, Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(11):612-623. doi:10.1016/j.acvd.2013.07.001
 27. Fernández Tarrío R. Anatomía funcional de la raíz aórtica. *Cir Cardiovasc*. 2005;12(4):279-281. doi:10.1016/s1134-0096(05)70337-5
 28. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck JD. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 1986;42(4):434-440. doi:10.1016/s0003-4975(10)60554-1
 29. Bellhouse BJ, Bellhouse FH. Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature*. 1968;217(5123):86-87. doi:10.1038/217086b0
 30. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-1863. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093
 31. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-3326. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738
 32. Tellez de Peralta G, Fiz L, Fulquet E. Capítulo 6: Patología Valvular. In: *Tratado de Cirugía Cardiovascular*. Diaz de Santos; 1998:225-230.
 33. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the

- 21st century. *Cardiology*. 2013;126(3):139-152. doi:10.1159/000354221
34. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-925. doi:10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5
35. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J*. 1993;69(3):237-240. doi:10.1136/hrt.69.3.237
36. Augoustides JGT, Wolfe Y, Walsh EK, Szeto WY. Recent advances in aortic valve disease: highlights from a bicuspid aortic valve to transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(4):569-576. doi:10.1053/j.jvca.2009.03.020
37. Kim D, Chae D, Shim CY, et al. Predicting disease progression in patients with bicuspid aortic stenosis using mathematical modeling. *J Clin Med*. 2019;8(9):1302. doi:10.3390/jcm8091302
38. Abdulkareem N, Smelt J, Jahangiri M. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):554-559. doi:10.1093/icvts/ivt196
39. Fernández B, Arqué JM, Durán AC, Such M, Sans-Coma V. Diferentes etiologías de las válvulas aórticas bicúspides: implicaciones genéticas, patológicas, clínicas y quirúrgicas. *CardiCore*. 2010;45(2):68-71. doi:10.1016/j.carcor.2009.12.013
40. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2789-2800. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.068
41. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international turner syndrome aortic dissection registry: Report of the International Turner Syndrome Aortic Dissection Registry. *Circulation*. 2012;126(18):2220-2226. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088633
42. Heistad DD, Shanahan C, Demer LL. Introduction to the Compendium on

- calcific aortic valve disease. *Circ Res.* 2013;113(2):176-178. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301833
43. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis.* 1995;4(6):581-590.
 44. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):660-668. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.080
 45. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1721-1728. doi:10.1161/01.ATV.0000227513.13697.ac
 46. Toro R, Mangas A, Gómez F. Enfermedad de la válvula aórtica calcificada. Su asociación con la arteriosclerosis. *Med Clin (Barc).* 2011;136(13):588-593. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.019
 47. Sathyamurthy I, Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian Heart J.* 2015;67(5):503-506. doi:10.1016/j.ihj.2015.07.033
 48. Balachandran K, Bakay MA, Connolly JM, Zhang X, Yoganathan AP, Levy RJ. Aortic valve cyclic stretch causes increased remodeling activity and enhanced serotonin receptor responsiveness. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):147-153. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.084
 49. Yip CYY, Simmons CA. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(3):177-182. doi:10.1016/j.carpath.2010.12.001
 50. Li C, Xu S, Gotlieb AI. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(3):183-190. doi:10.1016/j.carpath.2010.09.008
 51. Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenic protein-dependent manner. *Am J Pathol.* 2010;177(1):49-57. doi:10.2353/ajpath.2010.090631
 52. Markwald RR, Fitzharris TP, Manasek FJ. Structural development of

- endocardial cushions. *Am J Anat.* 1977;148(1):85-119. doi:10.1002/aja.1001480108
53. Wessels A, Pérez-Pomares JM. The epicardium and epicardially derived cells (EPDCs) as cardiac stem cells: Epicardially Derived Cells as Cardiac Stem Cells. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;276(1):43-57. doi:10.1002/ar.a.10129
 54. Visconti RP, Ebihara Y, LaRue AC, et al. An in vivo analysis of hematopoietic stem cell potential: hematopoietic origin of cardiac valve interstitial cells: Hematopoietic origin of cardiac valve interstitial cells. *Circ Res.* 2006;98(5):690-696. doi:10.1161/01.RES.0000207384.81818.d4
 55. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation.* 2001;104(21):2525-2532. doi:10.1161/hc4601.099489
 56. Rabkin-Aikawa E, Farber M, Aikawa M, Schoen FJ. Dynamic and reversible changes of interstitial cell phenotype during remodeling of cardiac valves. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(5):841-847.
 57. Taylor PM, Allen SP, Yacoub MH. Phenotypic and functional characterization of interstitial cells from human heart valves, pericardium and skin. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(1):150-158.
 58. Chen JH, Yip CYY, Sone ED, Simmons CA. Identification and characterization of aortic valve mesenchymal progenitor cells with robust osteogenic calcification potential. *Am J Pathol.* 2009;174(3):1109-1119. doi:10.2353/ajpath.2009.080750
 59. Li G, Qiao W, Zhang W, Li F, Shi J, Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1318-1327.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.01.052
 60. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol.* 2005;14(2):80-87. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.002
 61. Lee JH, Meng X, Weyant MJ, Reece TB, Cleveland JC Jr, Fullerton DA. Stenotic aortic valves have dysfunctional mechanisms of anti-inflammation:

- implications for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):481-486. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.002
62. Nadlonek N, Lee JH, Reece TB, et al. Interleukin-1 Beta induces an inflammatory phenotype in human aortic valve interstitial cells through nuclear factor kappa Beta. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(1):155-162. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.04.013
 63. Le Gal G, Bertault V, Bezon E, Cornily JC, Barra JA, Blanc JJ. Heterogeneous geographic distribution of patients with aortic valve stenosis: arguments for new aetiological hypothesis. *Heart*. 2005;91(2):247-249. doi:10.1136/hrt.2004.037093
 64. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006;113(6):856-860. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569467
 65. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503-512. doi:10.1056/NEJMoa1109034
 66. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation*. 2003;108(15):1804-1808. doi:10.1161/01.CIR.0000097560.96431.3E
 67. Nordström P, Glader CA, Dahlén G, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med*. 2003;254(2):140-146. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01179.x
 68. Hegele RA. SNP judgments and freedom of association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(7):1058-1061. doi:10.1161/01.atv.0000026801.56080.14
 69. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(4):1460-1465. doi:10.1016/j.bbrc.2006.05.046
 70. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-274. doi:10.1038/nature03940
 71. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and

- immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853. doi:10.1161/01.cir.90.2.844
72. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(5):1218-1222. doi:10.1161/01.atv.19.5.1218
73. Mearns BM. Valvular disease: Lipoprotein(a) link to calcification: Valvular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(4):180. doi:10.1038/nrcardio.2013.24
74. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(4):523-532. doi:10.1161/01.atv.16.4.523
75. Mohty D, Pibarot P, Després JP, et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(1):187-193. doi:10.1161/ATVBAHA.107.154989
76. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients: A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(4):680-687. doi:10.1161/01.atv.17.4.680
77. Kaden JJ, Kiliç R, Sarikoç A, et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med*. 2005;16(5):869-872. doi:10.3892/ijmm.16.5.869
78. Peltonen T, Näpänkangas J, Ohtonen P, et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):35-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018
79. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106(17):2224-2230.

doi:10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2

80. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1859-1866. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.054
81. Nadir MA, Wei L, Elder DHJ, et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):570-576. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.063
82. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(5):483-491. doi:10.1097/MOL.0b013e3282a66099
83. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C82-97. doi:10.1152/ajpcell.00287.2006
84. Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, et al. Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension.* 2004;43(2):499-503. doi:10.1161/01.HYP.0000111831.50834.93
85. Barreiro O, Sánchez-Madrid F. Bases moleculares de las interacciones leucocito-endotelio durante la respuesta inflamatoria. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):552-562. doi:10.1016/s0300-8932(09)71035-8
86. Akat K, Borggrefe M, Kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart.* 2009;95(8):616-623. doi:10.1136/hrt.2007.134783
87. Helske S, Laine M, Kupari M, et al. Increased expression of profibrotic neutral endopeptidase and bradykinin type 1 receptors in stenotic aortic valves. *Eur Heart J.* 2007;28(15):1894-1903. doi:10.1093/eurheartj/ehm129
88. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Kobayashi Y. Severe aortic stenosis causes biventricular dysfunction demonstrated by two dimensional and three dimensional global longitudinal strain using transthoracic echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):A1971. doi:10.1016/s0735-1097(15)61971-4
89. Guadalajara BJF. La hipertrofia miocárdica como mecanismo adaptativo y como proceso patológico. *Arch Cardiol Mex.* 2004;74(Suppl: 2):442-454.
90. Gallego Muñoz C, Saldarriaga CI, Diez Martínez J. Fibrosis miocárdica: hacia una nueva aproximación. *Rev Colomb Cardiol.* 2019;26(3):142-151.

doi:10.1016/j.rccar.2018.09.006

91. Argulian E, Narula J. Looking beyond the valve: Myocardial dysfunction in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):93-95. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.008
92. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, et al. Reverse myocardial remodeling following valve replacement in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):860-871. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.035
93. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):362-369.e8. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.016
94. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1443-1449. doi:10.1016/s0735-1097(01)01170-6
95. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(7):1947-1958. doi:10.1006/jmcc.1997.0435
96. Tani T, Kitai T, Kim K, et al. Left atrial dysfunction in patients with pressure gradient-aortic valve area mismatched severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):A1976. doi:10.1016/s0735-1097(15)61976-3
97. Barrera-Ramírez CF EJ. Fisiología coronaria y su utilidad para el cardiólogo intervencionista: Medición invasiva de la presión y flujo coronarios. *Archivos de Cardiología*. 2005;75(3):335-349.
98. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):182-189. doi:10.1016/j.jcmg.2011.09.022
99. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM Jr. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(5):409-422. doi:10.1016/j.pcad.2014.12.002
100. Zhou W, Bajaj N, Gupta A, et al. Impaired myocardial flow reserve and left ventricular remodeling in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1958.

doi:10.1016/s0735-1097(19)32564-1

101. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-67.
doi:10.1161/01.cir.38.1s5.v-61
102. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2015;128(4):344-352. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.054
103. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(2):110.e1-110.e47. doi:10.1016/j.recesp.2017.12.014
104. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
105. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029
106. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention: Implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000;101(21):2497-2502. doi:10.1161/01.cir.101.21.2497
107. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):305-310. doi:10.1016/0735-1097(94)00406-g
108. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(3):566-573. doi:10.1016/0735-1097(90)90627-2
109. Hernandez-Vaquero D, Diaz R, Alperi A, et al. Life expectancy of patients undergoing surgical aortic valve replacement compared with that of the general population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(3):394-399.

doi:10.1093/icvts/ivz268

110. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602
111. Straneo P, Pérez A, Cedrés G, Paganini JJ, Montero H, Rodríguez M. Reemplazo valvular aórtico por miniesternotomía. Una opción prometedora con menor requerimiento transfusional intraoperatorio. *Revista Uruguaya.* 2017;32(Suppl: 1):39-40.
112. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
113. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014;371(8):744-756. doi:10.1056/NEJMra1313875
114. García Fuster R, Montero JA, Gil O, et al. Recambio valvular aórtico en pacientes mayores de 70 años: determinantes de mortalidad temprana. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(4):368-376. doi:10.1157/13045652
115. Calvo D, Lozano I, Llosa JC, et al. Cirugía de recambio valvular por estenosis aórtica severa en mayores de 80 años. Experiencia de un centro en una serie de pacientes consecutivos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):720-726. doi:10.1157/13108277
116. Calle-Valda CM, Aguilar R, Benedicto A, et al. Outcomes of aortic valve replacement according to surgical approach in intermediate and low risk patients: A propensity score analysis. *Heart Lung Circ.* 2018;27(7):885-892. doi:10.1016/j.hlc.2017.08.010
117. Carrascal Y, Valenzuela H, Laguna G, Pareja P, Blanco M, Ortega C. Cirugía de la válvula aórtica en octogenarios: factores de riesgo e impacto a largo plazo. *Rev Clin Esp (Barc).* 2015;215(3):148-155. doi:10.1016/j.rce.2014.07.010
118. Williams RJ, Muir DF, Pathi V, MacArthur K, Berg GA. Randomized controlled trial of stented and stentless aortic bioprotheses: hemodynamic performance at 3 years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11(4 Suppl 1):93-97.
119. Rajashekar P. Development of mechanical heart valves - an inspiring tale. *J*

- Pract Cardiovasc Sci.* 2015;1(3):289. doi:10.4103/2395-5414.177309
120. Lindblom D, Rodriguez L, Björk VO. Mechanical failure of the Björk-Shiley valve. Updated follow-up and considerations on prophylactic rereplacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(1):95-97.
121. Russo M, Tamarasso M. The evolution of surgical valves. *Cardiovasc Med.* 2017;20(12):285-292. doi:10.4414/cvm.2017.00532
122. Prótesis valvulares. Fundación Española del Corazón. Accessed February 18, 2023. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/protesis-valvulares.html>
123. Suri RM, Schaff HV. Selection of aortic valve prostheses: contemporary reappraisal of mechanical versus biologic valve substitutes. *Circulation.* 2013;128(12):1372-1380. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001681
124. Flameng W, Hermans H, Verbeken E, Meuris B. A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):340-345. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.062
125. Válvulas de tejido resiliente. Edwards.com. Accessed February 18, 2023. <https://www.edwards.com/es/devices/heart-valves/resilia>
126. Durko AP, Head SJ, Pibarot P, et al. Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labeling: A document from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)-The Society of Thoracic Surgeons (STS)-American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(4):1041-1054. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.04.001
127. Bapat VN, Attia R, Thomas M. Effect of valve design on the stent internal diameter of a bioprosthetic valve: a concept of true internal diameter and its implications for the valve-in-valve procedure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):115-127. doi:10.1016/j.jcin.2013.10.012
128. Cevasco M, Mick SL, Kwon M, Lee LS, Chen EP, Chen FY. True external diameter better predicts hemodynamic performance of bioprosthetic aortic valves than the manufacturers' stated size. *J Heart Valve Dis.* 2013;22(3):377-382.
129. Wollersheim LW, Li WW, Kaya A, et al. Stentless vs stented aortic valve bioprostheses in the small aortic root. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*

2016;28(2):390-397. doi:10.1053/j.semtcvs.2016.02.012

130. Andrade M, Saraiva F, Amorim MJ, et al. Hemodynamic and clinical performance of Solo stentless bioprosthetic aortic valves. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(10):811-818. doi:10.1016/j.repc.2017.11.015
131. Wollersheim LW, Li WW, Bouma BJ, Repossini A, van der Meulen J, de Mol BA. Aortic valve replacement with the stentless Freedom SOLO bioprosthesis: A systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(4):1496-1504. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.06.048
132. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, et al. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(6):2162-2168. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.01.021
133. Kobayashi J. Stentless aortic valve replacement: an update. *Vasc Health Risk Manag*. Published online 2011:345. doi:10.2147/vhrm.s11253
134. Tavakoli R, Danial P, Oudjana AH, et al. Biological aortic valve replacement: advantages and optimal indications of stentless compared to stented valve substitutes. A review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(5):247-256. doi:10.1007/s11748-018-0884-3
135. Powell R, Pelletier MP, Chu MWA, Bouchard D, Melvin KN, Adams C. The Perceval sutureless aortic valve: Review of outcomes, complications, and future direction. *Innovations (Phila)*. 2017;12(3):155-173. doi:10.1097/IMI.0000000000000372
136. Juárez HA, Sánchez PTE. ¿Las bioprótesis sin soporte, son mejores? *Arch Cardiol Mex*. 2006;76(Suppl: 2):107-111.
137. Cohen G, Christakis GT, Joyner CD, et al. Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(3):767-775; discussion 775-8. doi:10.1016/s0003-4975(01)03338-0
138. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):831-837. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.030
139. Piccardo A, Blossier JD, Le Guyader A, et al. Fate of aortic bioprostheses: An 18-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(3):754-761.e1.

doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.020

140. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention*. 2012;8(7):782-795. doi:10.4244/EIJV8I7A121
141. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-590. doi:10.1093/ehjci/jew025
142. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation*. 2018;137(4):388-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729
143. Sedeek AF, Greason KL, Sandhu GS, Dearani JA, Holmes DR Jr, Schaff HV. Transcatheter valve-in-valve vs surgical replacement of failing stented aortic biological valves. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(2):424-430. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.084
144. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(3):408-417. doi:10.1093/ejcts/ezx244
145. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(1):39-47. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.022
146. Sá MPBO, Cavalcanti LRP, Rayol S da C, et al. Prosthesis-patient mismatch negatively affects outcomes after mitral valve replacement: Meta-analysis of

- 10,239 patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(2):203-212. doi:10.21470/1678-9741-2019-0069
147. Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan KL, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1036-1044. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.028
148. Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, White JA, Blackstone EH, Frater RW, Okies JE. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):753-757. doi:10.1016/s0003-4975(01)02992-7
149. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):775-781. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.05.034
150. Hilbert SL, Ferrans VJ, McAllister HA, Cooley DA. Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprostheses. Histologic and ultrastructural studies. *Am J Pathol.* 1992;140(5):1195-1204.
151. Turina J, Hess OM, Turina M, Krayenbuehl HP. Cardiac bioprostheses in the 1990s. *Circulation.* 1993;88(2):775-781. doi:10.1161/01.cir.88.2.775
152. Allard MF, Thompson CR, Baldelli RJ, et al. Commissural region dehiscence from the stent post of Carpentier-Edwards bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc Pathol.* 1995;4(3):155-162. doi:10.1016/1054-8807(95)00027-3
153. Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT, Allen P, Burr LH, Tyers GF. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: clinical performance to seventeen years. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):999-1006; discussion 1007. doi:10.1016/0003-4975(95)00692-e
154. Cohn LH, Collins JJ Jr, DiSesa VJ, et al. Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. *Ann Surg.* 1989;210(4):435-442; discussion 442-3. doi:10.1097/00000658-198910000-00003
155. Schoen FJ, Levy RJ, Piehler HR. Pathological considerations in replacement

- cardiac valves. *Cardiovasc Pathol*. 1992;1(1):29-52. doi:10.1016/1054-8807(92)90006-A
156. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. Implications for the mechanisms of bioprosthetic tissue mineralization. *Am J Pathol*. 1986;123(1):134-145.
157. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AC, Howard SL, Oshry LJ. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol*. 1983;113(2):143-155.
158. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin: Inhibition by osteopontin. *Circ Res*. 1999;84(2):166-178. doi:10.1161/01.res.84.2.166
159. Levy RJ, Schoen FJ, Flowers WB, Staelin ST. Initiation of mineralization in bioprosthetic heart valves: studies of alkaline phosphatase activity and its inhibition by AlCl₃ or FeCl₃ preincubations. *J Biomed Mater Res*. 1991;25(8):905-935. doi:10.1002/jbm.820250802
160. Zilla P, Weissenstein C, Human P, Dower T, von Oppell UO. High glutaraldehyde concentrations mitigate bioprosthetic root calcification in the sheep model. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):2091-2095. doi:10.1016/s0003-4975(00)02011-7
161. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(1):115-125. doi:10.1016/s0022-5223(19)39217-7
162. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):1072-1080. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.033
163. Schoen FJ. Approach to the analysis of cardiac valve prostheses as surgical pathology or autopsy specimens. *Cardiovasc Pathol*. 1995;4(4):241-255. doi:10.1016/1054-8807(95)00051-6
164. Veraar C, Koschutnik M, Nitsche C, et al. Inflammatory immune response in recipients of transcatheter aortic valves. *JTCVS Open*. 2021;6:85-96. doi:10.1016/j.xjon.2021.02.012

165. Lila N, McGregor CGA, Carpentier S, Rancic J, Byrne GW, Carpentier A. Gal knockout pig pericardium: new source of material for heart valve bioprostheses. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):538-543. doi:10.1016/j.healun.2009.10.007
166. Reuven EM, Leviatan Ben-Arye S, Marshanski T, et al. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation.* 2016;23(5):381-392. doi:10.1111/xen.12260
167. Ishihara T, Ferrans VJ, Jones M, Boyce SW, Roberts WC. Occurrence and significance of endothelial cells in implanted porcine bioprosthetic valves. *Am J Cardiol.* 1981;48(3):443-454. doi:10.1016/0002-9149(81)90071-0
168. Huang-Lee LL, Cheung DT, Nimni ME. Biochemical changes and cytotoxicity associated with the degradation of polymeric glutaraldehyde derived crosslinks. *J Biomed Mater Res.* 1990;24(9):1185-1201. doi:10.1002/jbm.820240905
169. Schoen FJ. Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination. *J Heart Valve Dis.* 1997;6(1):1-6.
170. Christie GW. Anatomy of aortic heart valve leaflets: the influence of glutaraldehyde fixation on function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6(Supplement_1):S25-S33. doi:10.1093/ejcts/6.supplement_1.s25
171. Lee JM, Boughner DR, Courtman DW. The glutaraldehyde-stabilized porcine aortic valve xenograft. II. Effect of fixation with or without pressure on the tensile viscoelastic properties of the leaflet material. *J Biomed Mater Res.* 1984;18(1):79-98. doi:10.1002/jbm.820180109
172. Clark JN, Ogle MF, Ashworth P, Bianco RW, Levy RJ. Prevention of calcification of bioprosthetic heart valve cusp and aortic wall with ethanol and aluminum chloride. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):897-904. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.08.084
173. Thomson DJ, Jamieson WR, Dumesnil JG, et al. Medtronic mosaic porcine bioprosthesis satisfactory early clinical performance. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6 Suppl):S122-5. doi:10.1016/s0003-4975(98)01128-x
174. Li KYC. Bioprosthetic heart valves: Upgrading a 50-year old technology. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:47. doi:10.3389/fcvm.2019.00047

175. Hernandez-Vaquero D, Diaz R, Pascual I, et al. The prevalence of patient-prosthesis mismatch can be reduced using the trifecta aortic prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):144-151. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.05.076
176. Bach DS, Patel HJ, Koliass TJ, Deeb GM. Randomized comparison of exercise haemodynamics of Freestyle, Magna Ease and Trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(2):361-367. doi:10.1093/ejcts/ezv493
177. Hernandez-Vaquero D, Vigil-Escalera C, Persia Y, et al. Perceval or Trifecta to prevent patient-prosthesis mismatch. *J Clin Med.* 2020;9(9):2964. doi:10.3390/jcm9092964
178. Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, et al. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients: Mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation.* 2014;130(23):2012-2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010400
179. Fukuhara S, Shiomi S, Yang B, et al. Early structural valve degeneration of Trifecta bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(3):720-727. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.06.032
180. Kaneyuki D, Nakajima H, Asakura T, et al. Early first-generation trifecta valve failure: A case series and a review of the literature. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(1):86-92. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.05.073
181. Goldman S, Cheung A, Bavaria JE, Petracek MR, Groh MA, Schaff HV. Midterm, multicenter clinical and hemodynamic results for the Trifecta aortic pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(3):561-569.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.09.089
182. Biancari F, Valtola A, Juvonen T, et al. Trifecta versus Perimount Magna Ease aortic valve prostheses. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(3):879-888. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.12.071
183. Kilic A, Sultan I, Navid F, et al. Trifecta aortic bioprosthesis: Midterm results in 1,953 patients from a single center. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1356-1362. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.10.063
184. Anselmi A, Ruggieri VG, Lelong B, et al. Mid-term durability of the Trifecta

- bioprosthesis for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(1):21-28.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.07.080
185. Ruggieri VG, Anselmi A, Chabanne C, et al. Three-year haemodynamic performance of the St Jude Trifecta bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):972-977. doi:10.1093/ejcts/ezv211
186. Koller MT, Raatz H, Steyerberg EW, Wolbers M. Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance? *Stat Med.* 2012;31(11-12):1089-1097. doi:10.1002/sim.4384
187. Ripollone JE, Huybrechts KF, Rothman KJ, Ferguson RE, Franklin JM. Implications of the propensity score matching paradox in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol.* 2018;187(9):1951-1961. doi:10.1093/aje/kwy078
188. Deb S, Austin PC, Tu JV, et al. A review of propensity-score methods and their use in cardiovascular research. *Can J Cardiol.* 2016;32(2):259-265. doi:10.1016/j.cjca.2015.05.015
189. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation.* 2016;133(6):601-609. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719
190. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: Introducing the E-value. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):268-274. doi:10.7326/M16-2607
191. Haneuse S, VanderWeele TJ, Arterburn D. Using the E-value to assess the potential effect of unmeasured confounding in observational studies. *JAMA.* 2019;321(6):602-603. doi:10.1001/jama.2018.21554
192. Retegui García de Quesada G, Ogalla Vera S, de la Yglesia RP, Cobo Cabello M, Marín Morgado J, Ruiz Borrell M. Evolución de pacientes ancianos ingresados por estenosis aórtica severa y rechazados para intervención quirúrgica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45(6):335-338. doi:10.1016/j.regg.2010.06.006
193. Martínez-Sellés M. Estenosis aórtica severa en el anciano: ¿mal pronóstico implica necesidad de intervención? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45(6):314-315. doi:10.1016/j.regg.2010.07.005
194. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in

- older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 1998;279(8):585-592. doi:10.1001/jama.279.8.585
195. Souaf-Khalafi S, Fernández-González AL, Baluja-González MA, et al. Reemplazo valvular aórtico con bioprótesis sin sutura Perceval S: experiencia de un solo centro. *Cir Cardiovasc*. 2019;26(2):92-97. doi:10.1016/j.circv.2019.01.075
 196. Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF. Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation*. 2013;128(12):1365-1371. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002584
 197. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. 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. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.015
 198. Yadlapati A, Diep J, Barnes M, Grogan T, Bethencourt DM, Vorobiof G. Comprehensive hemodynamic comparison and frequency of patient-prosthesis mismatch between the St. Jude Medical Trifecta and Epic Bioprosthetic aortic valves. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(6):581-589. doi:10.1016/j.echo.2014.01.002
 199. Permanyer E, Estigarribia AE, Ysasi A, Herrero E, Llorens R. 311. Experiencia inicial con la prótesis biológica st. jude trifecta. *Cir Cardiovasc*. 2012;19(2):233. doi:10.1016/s1134-0096(12)70604-6
 200. Phan K, Ha H, Phan S, Misfeld M, Di Eusanio M, Yan TD. Early hemodynamic performance of the third generation St Jude Trifecta aortic prosthesis: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(6):1567-75.e1-2. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.01.043
 201. Deutsch MA, Prinzing A, Fiegl K, et al. Early haemodynamic performance of a latest generation supra-annular aortic bioprosthesis: experience from a large single-centre series. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(6):1691-1698. doi:10.1093/ejcts/ezv411
 202. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, 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.

doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.087

203. Werner P, Gritsch J, Scherzer S, et al. Structural valve deterioration after aortic valve replacement with the Trifecta valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;32(1):39-46. doi:10.1093/icvts/ivaa236
204. Hamamoto M, Kobayashi T, Ozawa M, Yoshimura K. Pure cusp tear of trifecta bioprosthesis 2 years after aortic valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;23(3):157-160. doi:10.5761/atcs.cr.16-00183
205. Piñón M, Durán D, Pazos P, Pradas G. Leaflet tear in a Trifecta aortic bioprosthesis 34 months after implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(2):281-282. doi:10.1093/icvts/ivu384
206. Chengalath MM, Ranganathan B, Periappuram JC. Is Commissural region tear an Achilles' heel of the Trifecta aortic bioprosthesis? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(1):67. doi:10.1177/0218492317745427
207. Eichinger S, Badreldin AMA, Eichinger WB. Early degeneration caused by cusp tear of first-generation Trifecta bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(6):e297-e298. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.063
208. Remadi JP. How can we compare bioprostheses in very different populations? *Ann Thorac Surg.* 2020;110(3):1093. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.01.054
209. Lehmann S, Meyer A, Schroeter T, et al. Midterm durability and hemodynamic performance of a third-generation bovine pericardial prosthetic aortic valve: The Leipzig experience. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(6):1933-1939. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.09.073
210. Yongue C, Lopez DC, Soltesz EG, et al. Durability and performance of 2298 Trifecta aortic valve prostheses: A propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(4):1198-1205. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.07.040
211. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic bioprosthetic valve durability: Incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):1013-1028. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.715
212. Díaz R, Hernández-Vaquero D, Silva J, et al. Real structural valve deterioration of the Mitroflow aortic prosthesis: Competing risk analysis. *Rev Esp Cardiol*

- (*Engl Ed*). 2017;70(12):1074-1081. doi:10.1016/j.rec.2017.02.041
213. Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1490-1495. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.12.082
214. Montero-Cruces L, Carnero-Alcázar M, Pérez-Camargo D, Reguillo Lacruz FJ, Cobiella-Carnicer FJ, Maroto-Castellanos LC. Durabilidad de la bioprótesis Trifecta™ a medio plazo: experiencia de un centro. *Cir Cardiovasc*. 2022;29(5):274-279. doi:10.1016/j.circv.2022.06.007
215. Degeneración valvular en pacientes con bioprótesis aórtica porcina evaluada mediante PET con 18F-fluoruro. *Rev Urug Cardiol*. 2021;36. doi:10.29277/cardio.36.3.5
216. Cartlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, et al. Detection and prediction of bioprosthetic aortic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1107-1119. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.056
217. Fayad ZA, Calcagno C. Sodium fluoride PET and aortic bioprosthetic valve degeneration: Implications for patient diagnosis, management, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1120-1122. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.057
218. Fukuhara S, Tchouta L. Early trifecta failure is more evident after propensity matching: Reply. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(3):1093-1094. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.03.019
219. Pomar JL, Bosch X, Chaitman BR, Pelletier C, Grondin CM. Late tears in leaflets of porcine bioprostheses in adults. *Ann Thorac Surg*. 1984;37(1):78-83. doi:10.1016/s0003-4975(10)60716-3
220. St. Jude Medical. Trifecta Technology (GT). Instructions for Use St. Paul, MN: St. Jude Medical Inc; 2016.
221. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. 2009;55(2):135-144. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03190.x
222. Haziza F, Papouin G, Barratt-Boyes B, Christie G, Whitlock R. Tears in bioprosthetic heart valve leaflets without calcific degeneration. *J Heart Valve Dis*. 1996;5(1):35-39.

223. Butcher JT, Nerem RM. Valvular endothelial cells and the mechanoregulation of valvular pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007;362(1484):1445-1457. doi:10.1098/rstb.2007.2127
224. Jochheim D, Theiss H, Bauer A, Massberg S, Mehilli J. First implantation of repositionable lotus valve in a degenerated trileaflet bioprosthesis: First implantation of repositionable lotus valve. *J Interv Cardiol.* 2015;28(3):264-265. doi:10.1111/joic.12199
225. Kilic A. Structural valve deterioration with the trileaflet: Is it the valve or is it implant technique? *Ann Thorac Surg.* 2020;110(3):888-889. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.01.066
226. Seguel E, Álvarez R, Alarcón E, Salazar D, Stockins A, González R. Rotura aguda de prótesis valvular aórtica biológica Biocor® seis años después de su implante. Reporte de un caso. *Rev Chil Cardiol.* 2020;39(3):256-260. doi:10.4067/s0718-85602020000300256
227. Echeverri D, Sengupta PP, Moreno PR. ¿Deberíamos preocuparnos por la durabilidad de las válvulas aórticas percutáneas? *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(2):83-86. doi:10.1016/j.rccar.2017.02.003
228. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):1151-1158. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.11.001
229. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(12):869-883. doi:10.2459/JCM.0b013e328336ec9a
230. Abramczuk E, Rawczyńska-Englert I, Grabowski M, Jarnicka W. Treatment outcome of prosthetic valve endocarditis. *Przegl Lek.* 2003;60(9):549-552.
231. Szabolcs Z, Bartha E, Gellér L, et al. Experience with surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *Orv Hetil.* 2001;142(35):1907-1914.
232. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36(5):175-222. doi:10.1016/j.cpcardiol.2011.03.004
233. Sommers SC. Interventional and surgical cardiovascular pathology: Clinical correlations and basic principles. *JAMA.* 1990;263(21):2951.

doi:10.1001/jama.1990.034440210103044

234. Schoen, J. F. *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology* (1.a Ed.). WB Saunders; 1989.
235. Butany J, Khan NA, Erlich SA et al. Prosthetic heart valves, Part II: Clinical management. *Geriatrics and Aging*. 2007;10:28-35.
236. Dearani JA, Orszulak TA, Schaff HV, Daly RC, Anderson BJ, Danielson GK. Results of allograft aortic valve replacement for complex endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(2):285-291. doi:10.1016/S0022-5223(97)70325-8
237. Lee CY, Sauer JS, Gorea HR, Martellaro AJ, Knight PA. Comparison of strength, consistency, and speed of COR-KNOT versus manually hand-tied knots in an ex vivo minimally invasive model. *Innovations (Phila)*. 2014;9(2):111-116; discussion 116. doi:10.1097/IMI.0000000000000051
238. Balan R, Mogilansky C, Larsen AL, Massoudy P. Severe aortic regurgitation after implantation of a sutureless valve prosthesis using an automatic knot fastener device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(1):153-154. doi:10.1093/icvts/ivx069
239. Brescia AA, Bolling SF, Patel HJ. Valvular regurgitation after implantation of prostheses secured with Cor-knot automated fasteners. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(6):e491-e492. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.11.035

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de una válvula aórtica normal (tricúspide) y de una válvula aórtica bicúspide de los subtipos A, B y C.....	15
Figura 2: Esclerosis severa del aparato valvular.....	16
Figura 3. Diferentes áreas en las prótesis biológicas.....	33
Figura 4. Holder/soporte de prótesis aórtica Trifecta.....	45
Figura 5. Técnicas de anudado con y sin holder.....	50
Figura 6. Incidencia acumulada de DEV en la muestra no emparejada teniendo en cuenta los eventos competitivos.....	57
Figura 7. Balance diagnóstico para el emparejamiento por puntaje de propensión.....	61
Figura 8. Diagrama de caja para la distribución por puntaje de propensión antes y después del emparejamiento.....	62
Figura 9. Distribución del puntaje de propensión antes y después del emparejamiento en relación con la probabilidad acumulada.....	63
Figura 10. Incidencia acumulada de DEV en la muestra emparejada teniendo en cuenta los eventos competitivos.....	69

Figura 11. El valor de E es el HR necesario para que un posible factor de confusión no medido haga que la asociación "uso del holder-menor DEV" desaparezca.....71

Figura 12. Incidencia Acumulada de endocarditis. Dos escalas.....72

Figura 13. Incidencia acumulada de muerte en la muestra emparejada.....73

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Criterios hemodinámicos de gravedad en la EAo.....</i>	<i>25</i>
Tabla 2. <i>Criterios ecocardiográficos de severidad en la EAo.....</i>	<i>26</i>
Tabla 3. <i>Estadios de clasificación en EAo.....</i>	<i>26</i>
Tabla 4. <i>Recomendaciones quirúrgicas en la EAo.....</i>	<i>28</i>
Tabla 5. <i>Distintos grados de severidad de DPP según el AOEi.....</i>	<i>36</i>
Tabla 6. <i>Características basales e intraoperatorias en la muestra no emparejada.....</i>	<i>54</i>
Tabla 7. <i>Características basales e intraoperatorias en la muestra emparejada.....</i>	<i>58</i>
Tabla 8. <i>Características ecocardiográficas antes del alta para los supervivientes al periodo postoperatorio.....</i>	<i>64</i>
Tabla 9. <i>Características de las prótesis con DEV en la muestra emparejada por puntaje de propensión.....</i>	<i>65</i>
Tabla 10. <i>Características de las prótesis valvulares con DEV durante el seguimiento en la muestra emparejada por puntaje de propensión.....</i>	<i>65</i>
Tabla 11. <i>Impacto de la utilización del holder en la incidencia de DEV.....</i>	<i>70</i>
