

Recambio valvular aórtico aislado en pacientes mayores de 75 años mediante abordaje mínimamente invasivo y bioprótesis sin sutura: impacto en la respuesta inflamatoria postoperatoria y en los resultados clínicos y ecocardiográficos



Doctorando:

D. Francisco Estévez Cid

*Servicio de Cirugía Cardíaca, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)
Investigador fundador del Grupo de Investigación consolidado en Cardiopatía Estructural y Congénita (CEC), Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC)*

Director:

D. Víctor Bautista Hernández

*Servicio de Cirugía Cardíaca, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)
Coordinador del Grupo de Investigación consolidado en Cardiopatía Estructural y Congénita (CEC), Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC)*

Tutor:

D. Javier Muñiz García

*Catedrático de Universidad de Medicina Preventiva y Salud Pública
en la Universidade da Coruña (UDC)*

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud

A CORUÑA 2018



La presente Tesis Doctoral ha sido realizada dentro del grupo de investigación de Cardiopatía Estructural y Congénita perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) y acreditado por el Instituto de Salud Carlos III de Madrid como grupo de investigación consolidado. El autor de la presente Tesis Doctoral, Dr. Francisco Estévez Cid, es investigador fundador del mencionado grupo de investigación.

D. VICTOR BAUTISTA HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Santiago de Compostela y Coordinador del Grupo de Investigación en Cardiopatía Estructural y Congénita del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC).

Certifica:

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

Recambio valvular aórtico aislado en pacientes mayores de 75 años mediante abordaje mínimamente invasivo y bioprótesis sin sutura: impacto en la respuesta inflamatoria postoperatoria y en los resultados clínicos y ecocardiográficos.

Que para optar al grado de Doctor presenta **D. Francisco Estévez Cid**, licenciado en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cirugía Cardiovascular ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

A Coruña, 2 de mayo de 2018

Dr. Víctor Bautista Hernández

A mi familia.

Me hacéis sentir cada día la persona más afortunada del mundo.

A los que ya estábais aquí cuando llegué...

Gracias por mostrarme el camino; por enseñarme a recorrerlo con vuestros valores, y a disfrutarlo, sintiendo siempre vuestro incondicional apoyo.

Sois los pilares de mi vida.

A mi mujer, Paula. Un lejano 20 de febrero decidimos emprender esta aventura juntos. Gracias por todos los momentos compartidos...

Eres el mayor acierto de mi vida.

A Javi, Sara y Ana, mis tres soles. Perdonadme por cada hora que os he robado para realizar la presente tesis doctoral.

No hay mayor felicidad que compartir tiempo con vosotros.

Sois un regalo y la esencia de mi vida.

“

*Sería posible describir todo científicamente,
pero no tendría ningún sentido; carecería de
significado el que usted describiera la sinfonía
de Beethoven como una variación de
la presión de la onda auditiva.*

”

Albert Einstein

En primer lugar, quisiera mostrar mi agradecimiento por su tiempo y esfuerzo al director de la presente tesis doctoral, Dr. Víctor Bautista Hernández. Sus sabias indicaciones son el reflejo de su gran experiencia y dedicación a la investigación clínica de calidad. Siempre recordaré con orgullo y satisfacción todo el esfuerzo y trabajo compartidos para el desarrollo del programa de cirugía cardiaca mínimamente invasiva en el CHUAC.

También quisiera agradecer la permanente disponibilidad y colaboración del Dr. Javier Muñiz García, tutor de esta tesis doctoral, en relación a todas las cuestiones académicas de la UDC.

No obstante, son muchas las personas que con su esfuerzo y dedicación desinteresadas han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral y me gustaría nombrarlos a todos. Las horas de trabajo e ilusión compartidas para el desarrollo de esta tesis han servido para acercarme más ellos y comprobar su enorme calidad profesional y personal. Sin duda, trabajar a su lado ha sido para mí el mejor de los premios:

- ▶ A la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos de A Coruña (UIEC, anterior CAIBER), especialmente a Amparo Otero Fernández y a Noemí López Varela, por guiarme en el largo camino burocrático de la investigación clínica. Cuando les planteé la posibilidad de realizar un estudio aleatorizado me advirtieron de que el proceso sería exigente y muy riguroso, pero me animaron desde el primer momento. Gracias por aclarar y solucionar todas las dudas y dificultades que han ido surgiendo. Y gracias por haberlo hecho siempre con una sonrisa.
- ▶ A Natalia Cal Purriños, la primera persona que nos ayudó a materializar la incorporación de muestras sanguíneas al biobanco de nuestro Centro. El biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña forma parte del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Colaboró y nos asesoró legalmente en la elaboración del consentimiento informado. Además, nos asesoró para obtener la autorización del estudio por parte del Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIG) y por parte de la dirección de nuestro Centro.

I AGRADECIMIENTOS

- ▶ A Fernando Fernández Rodríguez, por llevar a cabo el análisis de citoquinas y sobre todo por resolver mis múltiples dudas, fruto de mi ignorancia, en el ámbito de la bioquímica y los análisis clínicos. Su entusiasmo y disponibilidad permanente para la investigación han sido simplemente admirables.
- ▶ Al Dr. Francisco J. Blanco García, presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Biomédica de Coruña (INIBIC), por facilitarnos la posibilidad de realizar el análisis de DNA mitocondrial.
- ▶ Al personal de las Unidades de Postoperados Cardíacos - UCI, Cardiología, Anestesiistas de Cirugía Cardíaca, Perfusión y Enfermería de quirófano y de la planta de Cirugía Cardíaca. Sin su excelente labor profesional no podríamos luchar para tratar de conseguir unos resultados quirúrgicos de excelencia. No sólo somos conscientes de ello, sino que lo valoramos y agradecemos. Especialmente quisiera agradecer a nuestra "Súper", Carmen García, el gran trabajo y profesionalidad que nos muestra a diario. Sin su imprescindible y desinteresada ayuda con las muestras hemáticas de este estudio, no lo hubiésemos conseguido.
- ▶ A mis compañeros de Cirugía Cardíaca por su ayuda y comprensión durante el período del estudio y siempre. De forma especial, quisiera agradecer al Dr. José J. Cuenca Castillo, Jefe de Servicio, su confianza y apoyo a este proyecto y, en general, a mi trabajo. Formar parte de su equipo supone una gran exigencia y responsabilidad pero, al mismo tiempo, un gran privilegio.
- ▶ A mis excompañeros de Cirugía Cardíaca: Dr. Zavanella, Dr. Campos, Dr. Rodríguez, Dr. Valle, Amparo, Rita y Peaguda. Han sido tantas sus enseñanzas y las horas compartidas que, en realidad, no son mis excompañeros sino mis maestros y amigos.
- ▶ Al Dr. Carlos Velasco, por su infatigable labor para mejorar la base de datos de nuestro Servicio. Su aportación resulta imprescindible tanto para evaluar nuestra actividad como para realizar estudios clínicos de calidad.
- ▶ Al Dr. Sergio Cánovas, jefe de Servicio de cirugía cardiaca en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por sus valiosas enseñanzas y su colaboración en la fase inicial de implantación de la técnica de miniesternotomía superior.

- ▶ Al Dr. Juffé, jefe de Servicio durante mi período de formación y los inicios en esta apasionante profesión. Su profesionalidad, trato humano y capacidad de liderazgo suponen un ejemplo para todos.
- ▶ Finalmente, quisiera mostrar mi agradecimiento a todos los pacientes que han participado en el estudio. La participación, comprensión y colaboración de todos ellos se merece mi mayor admiración y respeto. Por ellos, que en realidad somos todos, considero que esta batalla por prolongar la calidad de vida sin duda merece ser luchada.

Introducción

Estudio sobre a influencia das biopróteses valvulares aórticas sen sutura na resposta inflamatoria postoperatoria e sobre o impacto clínico tras a implementación dun programa de cirurxía mínimamente invasiva (CMI) con biopróteses sen sutura.

Métodos

Fase preliminar: Estudo aleatorizado. Grupo P (Bioprótese sen sutura mediante CMI, n = 20), Grupo C (Bioprótese convencional mediante CMI, n = 20). Realizouse determinación de marcadores de resposta inflamatoria.

Avaliación do programa CMI-sen sutura: Estudo restrospectivo. Grupo A: Bioprótese sen sutura mediante CMI (n = 108). Grupo B: Bioprótese convencional mediante esternotomía completa (n = 115).

Resultados

Fase preliminar: Reducción dos tempos quirúrxicos no grupo P fronte ó grupo C, asociada a menores niveis postoperatorios de IL-6 (p = 0.021).

Avaliación do programa CMI-sen sutura: A mortalidade perioperatoria foi de 1/223 pacientes, pertencente ó grupo B. Os tempos quirúrxicos, estancias na UCI e hospitalaria, requirimentos transfusionais e gradientes valvulares aórticos postoperatorios foron menores no grupo A (p < 0.05). O grupo A presentou maior taxa de implante de marcapasos (p = 0.051).

Conclusión

A CMI con biopróteses aórticas sen sutura permitiu unha redución significativa dos tempos quirúrxicos asociada a unha diminución dos niveis de IL-6 e mostrouse como una técnica segura e efectiva, engadindo beneficios clínicos respecto da cirurxía convencional.

Introduction

Study on the influence of sutureless aortic valvular bioprosthesis on the postoperative inflammatory response and on the clinical impact following the implementation of a minimally invasive surgery program (MIS) using sutureless bioprosthesis.

Methods

Preliminary phase: Randomized clinical trial. Group P (sutureless bioprosthesis through CMI, n = 20), Group C (conventional bioprosthesis through MIS, n = 20). Determination of biomarkers of inflammatory response were obtained.

Sutureless-MIS program assessment: Restrospective study. Group A: Sutureless bioprosthesis through MIS (n = 108). Group B: Conventional bioprosthesis through full sternotomy (n = 115).

Results

Preliminary phase: Reduction of surgical times in Group P versus group C, associated with lower postoperative levels of IL-6 (p = 0.021).

Sutureless-MIS program assessment: Perioperative mortality was 1/223 patients, belonging to group B. Surgical times, ICU and hospital stays, transfusional requirements and postoperative aortic valve gradients were lower in group A (p < 0.05). Group A showed a higher rate of pacemaker implantation (p = 0.051).

Conclusion

The MIS using sutureless aortic bioprosthesis allowed a significant reduction in surgical times associated with lower levels of IL-6 and was shown as a safe and effective technique, providing clinical benefits when compared to conventional surgery.

Introducción

Estudio sobre la influencia de las bioprótesis valvulares aórticas sin sutura en la respuesta inflamatoria postoperatoria y sobre el impacto clínico tras la implementación de un programa de cirugía mínimamente invasiva (CMI) con bioprótesis sin sutura.

Métodos

Fase preliminar: Estudio aleatorizado. Grupo P (Bioprótesis sin sutura mediante CMI, n = 20), Grupo C (Bioprótesis convencional mediante CMI, n = 20). Se realizó determinación de marcadores de respuesta inflamatoria.

Evaluación del programa CMI-sin sutura: Estudio retrospectivo. Grupo A: Bioprótesis sin sutura mediante CMI (n = 108). Grupo B: Bioprótesis convencional mediante esternotomía completa (n = 115).

Resultados

Fase preliminar: Reducción de tiempos quirúrgicos en el grupo P frente al grupo C, asociada a menores niveles postoperatorios de IL-6 ($p = 0.021$).

Evaluación del programa CMI-sin sutura: La mortalidad perioperatoria fue de 1/223 pacientes, perteneciente al grupo B. Los tiempos quirúrgicos, estancias en UCI y hospitalaria, requerimientos transfusionales y gradientes valvulares aórticos postoperatorios fueron menores en el grupo A ($p < 0.05$). El grupo A presentó mayor tasa de implante de marcapasos ($p = 0.051$).

Conclusión

La CMI con bioprótesis aórticas sin sutura permitió una reducción significativa de los tiempos quirúrgicos asociada a disminución de niveles de IL-6 y se mostró como una técnica segura y efectiva, aportando beneficios clínicos respecto a la cirugía convencional.

La cirugía mínimamente invasiva (CMI) para el reemplazo valvular aórtico (RVA) se ha mostrado como una técnica segura y, más allá del componente cosmético, se ha asociado a importantes beneficios clínicos para los pacientes. La mejor preservación de la mecánica ventilatoria así como los menores requerimientos transfusionales son algunas de sus principales ventajas. Dichos beneficios cobran incluso una mayor relevancia en la creciente población de pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas. No obstante, la CMI conlleva una mayor dificultad técnica debido a la reducción inherente del campo quirúrgico. En este sentido, la expansión de estas técnicas menos invasivas se ha visto limitada ya que se precisa amplia experiencia quirúrgica y formación específica para su realización. En nuestro Servicio, la CMI se había realizado de forma muy esporádica, en casos seleccionados y era llevada a cabo por un grupo reducido de cirujanos con larga experiencia.

El concepto de bioprótesis valvulares aórticas sin sutura no es nuevo. McGovern y Cromie realizaron los primeros implantes en los años 60 aunque con posterioridad esta técnica cayó en desuso tras comprobarse frecuentes complicaciones como fugas perivalvulares, dehiscencias en pacientes con raíz aórtica dilatada o fenómenos tromboembólicos. No obstante, la aparición a finales de la pasada década una nueva generación de bioprótesis valvulares aórticas sin sutura supuso un importante cambio conceptual en el tratamiento quirúrgico de la valvulopatía aórtica. Se trata de bioprótesis que no precisan puntos de sutura para su implante ya que están formadas por un stent de nitinol autoexpandible con los velos aórticos incorporados. Debido a su diseño, los primeros estudios ya destacaban la reducción en los tiempos quirúrgicos así como un excelente comportamiento hemodinámico. En este sentido, los grupos europeos con mayor experiencia en CMI resaltaban que las bioprótesis sin sutura favorecían especialmente las cirugías a través de incisiones pequeñas.

En nuestro centro, a finales del año 2013 se solicitó la autorización para la realización de un estudio clínico aleatorizado con el objetivo de valorar el impacto del implante de las bioprótesis sin sutura en nuestros tiempos quirúrgicos y su posible repercusión en la respuesta inflamatoria sistémica (*Estudio PERMS, CEIC 2012/194*). De esta forma, el Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC se convirtió en uno de los tres primeros hospitales nacionales en incorporar esta nueva tecnología. Los resultados de dicho estudio, expuestos en la presente tesis doctoral (denominado *estudio preliminar*), mostraron una importante reducción de los tiempos quirúrgicos asociada al descenso de algunos marcadores de respuesta inflamatoria, así como un buen rendimiento hemodinámico en tamaños valvulares pequeños. Dicha reducción de los tiempos quirúrgicos se obtenía fundamentalmente gracias a la simplicidad y reproductibilidad de la técnica quirúrgica.

Los resultados positivos del estudio preliminar, junto con el incremento progresivo del perfil de riesgo y fragilidad de los pacientes con EA grave, derivaron en la decisión de implementar en nuestro centro un programa de CMI con bioprótesis sin sutura en el segundo trimestre del año 2014. En dicho programa participaron la totalidad de los miembros del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC.

La presente tesis doctoral persigue, por tanto, un doble objetivo. Por una parte, presentar y analizar los resultados del estudio preliminar. Por otro lado, evaluar el impacto clínico y ecocardiográfico tras la implementación del programa de implante de bioprótesis aórtica sin sutura mediante CMI. El período de seguimiento establecido en tres meses postcirugía obedece a que los mayores beneficios atribuidos al abordaje por CMI se evidencian en el postoperatorio inicial y, además, en este período todos los pacientes fueron valorados en las consultas del Servicio de Cirugía Cardíaca y Cardiología-Ecocardiografía del CHUAC. Obviamente, el seguimiento clínico y la valoración hemodinámica de las bioprótesis a largo plazo se consideran esenciales y son objeto de estudios en marcha en la actualidad.

La investigación clínica de los profesionales que estamos implicados en la medicina asistencial constituye un pilar básico para la generación de conocimiento y búsqueda de oportunidades de mejora. Por ello, desearía hacer mías las sabias palabras del Dr. Castro Beiras: “Debemos construir el barco mientras navegamos”.

Al lector de la presente tesis doctoral le ruego comprensión y clemencia con los errores que halle y deseo que su análisis crítico sirva para generar nuevas ideas y proyectos en beneficio último del cuidado de nuestros pacientes.

A Coruña, mayo de 2018

F. Estévez

- I. AGRADECIMIENTOS
- II. RESUMO
- III. ABSTRACT
- IV. RESUMEN
- V. PRÓLOGO

- 0. **ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS** 1
- 1. **RESUMEN** 5
- 2. **INTRODUCCIÓN** 11
 - 2.1. *ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA* 13
 - 2.1.1. Definición e historia natural 13
 - 2.1.2. Graduación 15
 - 2.1.3. Epidemiología 18
 - 2.1.4. Etiopatogenia 19
 - 2.1.5. Tratamiento 22
 - 2.2. *EFFECTOS DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA* 34
 - 2.2.1. Conceptos generales de la CEC 34
 - 2.2.2. CEC y respuesta inflamatoria 36
 - 2.2.3. ADN mitocondrial en cirugía cardíaca 39
 - 2.2.4. INTERLEUCINA-6 en cirugía cardíaca 47
 - 2.2.5. TNF- α en cirugía cardíaca 50
 - 2.3. *CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA MÍNIMAMENTE INVASIVA* 52
 - 2.4. *BIOPRÓTESIS SIN SUTURA* 58
 - 2.4.1. Bioprótesis valvular Perceval® 58
 - 2.4.2. Técnica de implante 61
 - 2.4.3. Evolución histórica y resultados 62
- 3. **OBJETIVOS** 67
 - 3.1. *OBJETIVOS PRINCIPALES* 69
 - 3.1.1. Fase preliminar: 69
 - 3.1.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC: 69
 - 3.2. *OBJETIVOS SECUNDARIOS* 69
- 4. **HIPÓTESIS PRINCIPAL** 71
 - 4.1. *FASE PRELIMINAR:* 73
 - 4.2. *EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC:* 73
- 5. **TIPO DE ESTUDIO** 75
 - 5.1. *FASE PRELIMINAR:* 78
 - 5.2. *EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC:* 79
- 6. **MATERIAL Y MÉTODOS** 81
 - 6.1. *JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO* 83
 - 6.1.1. Fase preliminar: 83
 - 6.1.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC: 84
 - 6.2. *ÁMBITO DE ESTUDIO* 85
 - 6.3. *SELECCIÓN, EXCLUSIÓN Y RETIRADA DE PACIENTES* 86
 - 6.3.1. Criterios de Inclusión: 86
 - 6.3.1.1. *Fase preliminar:* 86
 - 6.3.1.2. *Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC:* 86
 - 6.3.2. Criterios de Exclusión: 87
 - 6.3.3. Criterios de Retirada del estudio (fase preliminar): 87
 - 6.4. *ASPECTOS ÉTICO-LEGALES* 88
 - 6.4.1. Manejo de las muestras 89
 - 6.5. *CRONOGRAMA DEL ESTUDIO* 90
 - 6.5.1. Fase preliminar: 90
 - 6.5.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC: 90
 - 6.6. *PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACIÓN* 90
 - 6.7. *JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL* 91
 - 6.8. *VARIABLES RECOGIDAS* 92

6.8.1. Variables sociodemográficas.	92
6.8.2. Variables de riesgo preoperatorio	92
6.8.3. Variables intraoperatorias.	96
6.8.4. Variables de seguimiento postoperatorio	97
6.8.5. Variables para la evaluación del impacto en la actividad del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC y para la colaboración con Registros y Bases de datos Nacionales.	100
6.9. <i>TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA.</i>	101
6.9.1. Cuantificación de ADN mitocondrial.	101
6.9.2. Cuantificación de citoquinas	102
6.9.3. Marcadores de daño miocárdico	103
6.10. <i>FUENTES DE DATOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN</i>	103
6.10.1. Fase preliminar:	103
6.10.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC:	104
6.11. <i>DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.</i>	105
6.11.1. Técnica de implante de bioprótesis valvular aórtica convencional (suturada) mediante esternotomía completa:	105
6.11.2. Técnica de implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante abordaje mínimamente invasivo:	106
6.11.3. Cuidados postoperatorios:	106
6.12. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	107
7. RESULTADOS	111
7.1. <i>FASE PRELIMINAR:</i>	113
7.1.1. Resultados clínicos y ecocardiográficos.	113
7.1.2. Marcadores de daño miocárdico	116
7.1.3. Marcadores inflamatorios: ADN mitocondrial y citoquinas	118
7.2. <i>EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC.</i>	126
7.3. <i>IMPACTO EN LOS RESULTADOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDÍACA DEL CHUAC.</i>	137
8. DISCUSIÓN	147
8.1. <i>FASE PRELIMINAR</i>	149
8.1.1. Limitaciones del estudio	154
8.2. <i>EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC.</i>	155
8.2.1. Limitaciones del estudio	160
8.3. <i>IMPACTO EN LOS RESULTADOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDÍACA DEL CHUAC.</i>	161
9. CONCLUSIONES	173
10. MEMORIA ECONÓMICA	179
11. BIBLIOGRAFÍA	183
12. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.	213
13. PUBLICACIONES Y DIFUSIÓN CIENTÍFICA.	219
14. DATOS ADMINISTRATIVOS	227
15. ANEXOS.	231

“

Cada cirujano lleva dentro de sí un pequeño cementerio, donde de vez en cuando va a orar. Un lugar de amargura y pesar, en el que debe buscar una explicación para sus fracasos.

”

René Leriche, La philosophie de la chirurgie, 1951

Mi experiencia como cirujano cardiaco me ha mostrado la existencia de ese cementerio y la necesidad de visitarlo ocasionalmente aunque sea con amargura...

Como paciente no quisiera encontrarme con un médico que niegue ese lugar, que no lo visite... o que no sienta amargura al hacerlo.

Índice de acrónimos y abreviaturas

0

- AAS:** Ácido acetil salicílico
- AATS:** Asociación Americana de Cirugía Torácica
- ADNmt:** ADN mitocondrial
- AVA:** Área valvular aórtica
- BIACP:** Balón intraaórtico de contrapulsación
- CABG:** Cirugía de revascularización miocárdica
- CCI:** Índice de comorbilidad de Charlson
- CEC:** Circulación extracorpórea
- CHUAC:** Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
- CMI:** Cirugía mínimamente invasiva
- DAMPs:** Patrones moleculares asociados a lesión
- DAV:** Dispositivo de asistencia ventricular
- EA:** Estenosis valvular aórtica
- EPOC:** Enfermedad obstructiva pulmonar crónica
- EuroScore:** Sistema europeo de evaluación del riesgo cardiaco
- FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- IAM:** Infarto agudo de miocardio
- IL-6:** Interleuquina 6
- IMC:** Índice de masa corporal
- LVEDD:** Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo
- LVESD:** Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo
- MDM:** Marcadores de daño miocárdico
- MP:** Marcapasos
- PCR:** Reacción en cadena de polimerasa
- PPVI:** Pared posterior de ventrículo izquierdo
- RVA:** Reemplazo valvular aórtico
- SECTCV:** Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular
- SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- STS:** Sociedad de Cirujanos Torácicos en EEUU
- TAVI:** Procedimiento de implante transcatóter de válvula aórtica
- TFG:** Tasa de filtrado glomerular
- TIV:** Tabique interventricular
- TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- VARC-2:** Consorcio de investigación académica valvular
- VI:** Ventrículo izquierdo

Resumen



1

Introducción y objetivos

El reemplazo valvular aórtico (RVA) mediante cirugía mínimamente invasiva (CMI) se ha asociado a múltiples beneficios clínicos para el paciente, si bien es una técnica más demandante para los cirujanos. Las nuevas bioprótesis valvulares aórticas sin sutura suponen un nuevo concepto que favorece el abordaje mínimamente invasivo. Los objetivos de nuestro estudio son:

- ▶ Valorar la influencia de las bioprótesis valvulares aórticas sin sutura en la respuesta inflamatoria postoperatoria (*estudio preliminar*).
- ▶ Estudiar el impacto clínico y ecocardiográfico tras la implementación de un programa de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI en nuestro centro (*evaluación del programa CMI-sin sutura*).

Métodos

Fase preliminar: Estudio clínico aleatorizado realizado en el periodo desde julio de 2013 a marzo de 2014). Grupo P (bioprótesis sin sutura mediante CMI, n = 20), Grupo C (bioprótesis convencional mediante CMI, n = 20). Se estudiaron variables clínicas y ecocardiográficas así como la determinación seriada de marcadores de daño miocárdico (Troponina I, CKMB) y marcadores de respuesta inflamatoria (ADN mitocondrial -ADNmt-, Interleuquina-6 -IL-6- y Factor de Necrosis tumoral- α -TNF- α).

Evaluación del programa CMI-sin sutura: Estudio retrospectivo. Grupo A: Pacientes intervenidos tras la implementación del programa en abril de 2014 hasta diciembre de 2015 (bioprótesis sin sutura mediante CMI, n = 108). Grupo B: Control de pacientes intervenidos desde enero de 2012 abril hasta junio de 2013 (bioprótesis convencional mediante esternotomía completa, n = 115). Tras la realización de emparejamiento por puntuación de propensión resultaron 95 pares de pacientes para su análisis.

Resultados

- ▶ **Fase preliminar:** Reducción de los tiempos de isquemia y circulación extracorpórea (CEC) en el grupo P frente al grupo C: 28.0 min (22.0 - 28.7) vs 59.0 min (53.0 - 63.7), $p < 0.001$; 38.5 min (31.7 - 47.5) Vs 73.0 min (66.2 - 81.7), $p < 0.001$; respectivamente. En el total de pacientes se evidenció elevación posoperatoria de los marcadores de daño miocárdico y marcadores inflamatorios frente a los niveles basales, con posterior recuperación a las 24h. El grupo P presentó niveles menores de IL-6 a las 4 y 24 horas postoperatorias: 145.5 pg/ml (100.5 - 188.7) vs 247.5 (130.7 - 402.7) pg/ml ($p = 0.021$); 30.7 (16.2 - 50.6) pg/ml vs 104.2 (63.2 - 258.2) pg/ml ($p = 0.001$); respectivamente. Para el resto de marcadores, se evidenció una tendencia a menores niveles pico en el grupo A, sin alcanzar significación estadística. En relación a las variables clínicas y ecocardiográficas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- ▶ **Evaluación del programa CMI-sin sutura:** Las variables preoperatorias y factores de riesgo quirúrgico fueron similares en ambos grupos pareados. Los tiempos de pinzamiento aórtico y de CEC fueron menores en el grupo A (27.17 ± 7.48 min versus 53.98 ± 11.28 min y 38.21 ± 14.29 min vs 68.14 ± 14.28 min, respectivamente, $p < 0.001$). La mortalidad perioperatoria fue de 1 paciente (1%) en el grupo B mientras que en el grupo A no hubo mortalidad perioperatoria ($p = 0.316$). La extubación postoperatoria precoz (<6 horas), estancia en UCI postoperatoria menor de 24 horas, necesidad de transfusión y estancia global hospitalaria fueron menores en el grupo A ($p < 0.05$). La necesidad de implante de marcapasos fue mayor en el grupo A (8.3% vs 1.9%, $p = 0.051$). Los gradientes transvalvulares aórticos fueron menores en los tamaños S-M (Grupo A) frente a los tamaños 19 - 21 (Grupo B) ($p < 0.05$).

Conclusión

Las bioprótesis valvulares aórticas sin sutura permitieron una reducción significativa de los tiempos quirúrgicos asociada a la disminución de niveles séricos de marcadores de respuesta inflamatoria (IL-6). En nuestra experiencia, las bioprótesis sin sutura han sido fundamentales para establecer un programa de RVA mediante CMI. La técnica se mostró segura y redujo los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC (facilitando la reproductibilidad de la técnica), favoreció la extubación postoperatoria precoz, redujo la necesidad de transfusiones hemáticas y demostró un buen rendimiento hemodinámico, especialmente en anillos aórticos pequeños. Los pacientes que se sometieron a reemplazo valvular aórtico con prótesis sin sutura mostraron una mayor necesidad de implante de marcapasos.

Introducción

2

2.1. ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

2.1.1. *Definición e historia natural*

La estenosis valvular aórtica (EA) es una valvulopatía en la que se produce una obstrucción al paso de flujo hemático a nivel de la válvula aórtica. Sin embargo, no existe una definición uniforme de la enfermedad valvular ya que su relevancia clínica depende en mayor medida de la severidad de la disfunción valvular y miocárdica que de la alteración anatómica per se. Por tanto, la evaluación de los parámetros obtenidos mediante ecocardiografía-doppler constituye la prueba de elección tanto para el diagnóstico como para la graduación de su gravedad^{6, 11}.

La lesión de la EA comienza con engrosamiento y esclerosis del velo aórtico que conduce progresivamente a una estenosis con repercusión hemodinámica, generalmente cuando el área de la válvula aórtica (AVA) es menor de 2 cm². La EA provoca un aumento de la postcarga en el ventrículo izquierdo, que conlleva al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y finalmente a una disfunción sistólica y diastólica progresiva e insuficiencia cardíaca.

La progresión de EA es variable con una disminución anual promedio en el AVA de 0.1 cm² y un aumento en el gradiente medio a través de la válvula de 5 a 8 mmHg¹²⁻¹⁶. Los factores asociados con la progresión de EA incluyen la edad, grado de calcificación, tabaquismo, calcificación del anillo mitral, síndrome metabólico e insuficiencia renal crónica¹²⁻¹⁶. La progresión rápida de EA se ha asociado con un peor pronóstico¹⁷. Además, se han descrito diversos factores independientes que favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda entre los que destacan el gradiente transvalvular medio, AVA, género masculino y posiblemente la variabilidad genética de las vías fisiológicas reguladas por el sistema renina-angiotensina^{18, 19}.

Uno de los estudios de referencia, realizado en 1968 por Ross y Braunwald, analizó la historia natural de la EA a partir de datos de autopsias²⁰. Los autores señalaban

2 ■ INTRODUCCIÓN

que el inicio de los síntomas (angina, síncope o disnea) era un importante marcador pronóstico ya que aumentaba la tasa mortalidad en un 25% cada año. Se observó una supervivencia media de 3 años tras la aparición de angina o síncope, de 2 años tras el inicio de disnea y de 1.5 a 2 años para los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. El inicio de los síntomas de disnea y de insuficiencia cardiaca suponía el peor indicador pronóstico para los pacientes con EA. No obstante, a pesar de que la evolución de los pacientes asintomáticos con EA era considerada benigna, se describió un 3 - 5% de incidencia de muerte súbita en pacientes asintomáticos.

En el mayor estudio sobre historia natural de pacientes con EA grave asintomáticos (n=622), se observó una probabilidad de 25% de permanecer libre de intervención quirúrgica o muerte de causa cardíaca a cinco años²¹. En esta cohorte de pacientes hubo 11 muertes súbitas no precedidas por síntomas (aproximadamente 1% anual). La supervivencia a 5 años en pacientes asintomáticos y sin intervención quirúrgica fue del 93%, y no fue diferente de supervivencia esperada. Sin embargo, la supervivencia global de los pacientes bajo tratamiento médico (censurada en la cirugía pero no para el desarrollo de los síntomas) mostró un exceso de mortalidad a lo largo del seguimiento, lo que enfatizaba el potencial peligro vital de la EA, incluso en pacientes asintomáticos (**Figura 1**).

En un estudio reciente de Malouf et al se analizaron los posibles factores pronósticos implicados en la evolución de los pacientes con EA, observándose que el AVA menor de 1 cm² era el único predictor de mortalidad independiente, incluso en pacientes asintomáticos²².

En relación a la EA aórtica moderada, diversos autores han descrito un aumento de mortalidad y eventos adversos a medio-largo plazo si bien se precisan nuevos estudios que identifiquen factores pronósticos asociados^{23,24}.

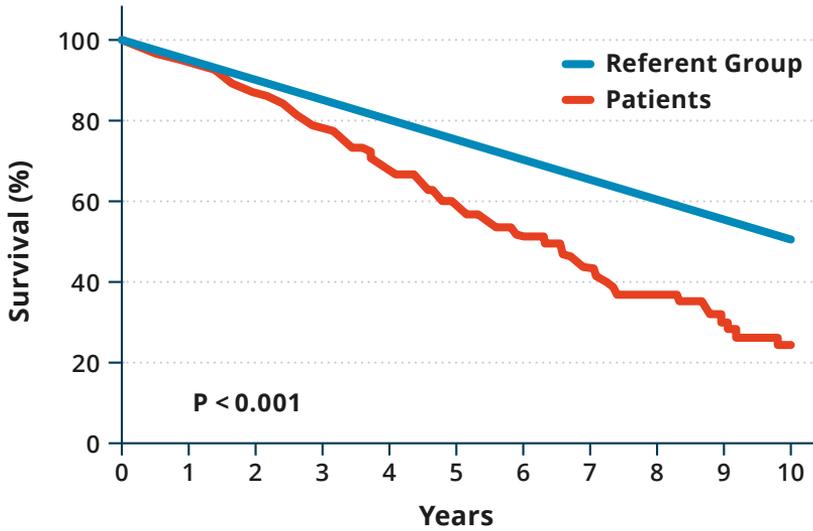


Figura 1: Supervivencia de pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave comparada con la supervivencia poblacional de referencia (supervivencia censurada en el momento de la intervención quirúrgica).

Modificado, con permiso, de Thaden et al⁸.

2.1.2. Graduación

La ecocardiografía-Doppler es la técnica de elección para el diagnóstico y graduación de la EA²⁵. Adicionalmente, mediante esta prueba se obtiene información cardiológica muy relevante: función ventricular izquierda, grosor de la pared ventricular, detección de otras valvulopatías concomitantes o enfermedad aórtica.

Las recomendaciones de la *European Association of Cardiovascular Imaging* y la *American Society of Echocardiography* para la graduación de la EA se exponen en la **Tabla 1**^{25,26}. Se considera EA grave si cualquiera de los tres siguientes criterios está presente: AVA menor de 1.0 cm², velocidad máxima mayor o igual a 4.0 m/s o gradiente medio mayor o igual a 40 mmHg.

	Esclerosis	EA leve	EA moderada	EA grave
Velocidad máxima (m/s)	≤2.5	2.6-2.9	3.0-4.0	≥4.0
Gradiente medio (mmHg)	---	<20	20-40	≥40
AVA (cm²)	---	>1.5	1.0-1.5	<1.0
AVA indexada (cm²/m²)	---	>0.85	0.60-0.85	<0.6
Ratio Velocidad	---	>0.50	0.25-0.50	<0.25

Tabla 1: Graduación de la estenosis valvular aórtica mediante ecocardiografía.

AVA: Área valvular aórtica.

Modificado, con permiso, de Baumgartner et al²⁵.

En ocasiones se presenta discordancia de los diferentes criterios de gravedad, por lo que se considera obligatorio integrar dichos criterios con la información clínica y la obtenida mediante pruebas de imagen adicionales. Además, dado que las velocidades y gradientes son flujo-dependientes, algunos pacientes con bajo flujo a través de la válvula aórtica (volumen latido < 35 ml/m²) podrían tener EA grave con AVA disminuida pero sin elevación de velocidad o gradiente medio. Recientemente, las guías ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías han propuesto un práctico algoritmo para la evaluación gradual de la gravedad de la EA (**Figura 2**)²⁷.

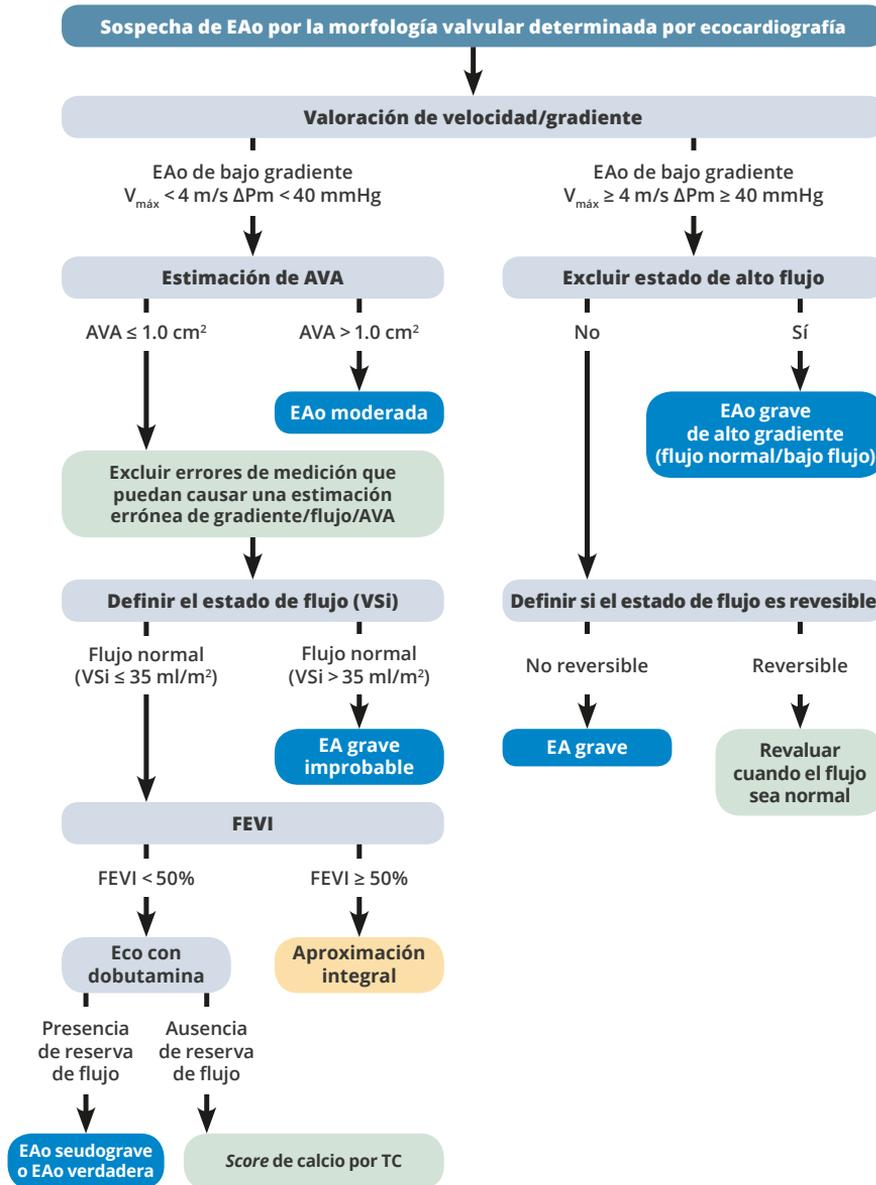


Figura 2: Algoritmo para la graduación de la estenosis valvular aórtica considerando el área valvular, el volumen de flujo y la fracción de eyección. El estado de alto flujo puede ser reversible en situaciones como anemia, hipertiroidismo, fistulas arteriovenosas, etc. La estenosis aórtica seudograve se considera cuando se consigue aumentar el área valvular más de 1 cm² al normalizar el flujo valvular.

AVA: área valvular; **EAo:** estenosis aórtica; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **TC:** tomografía computarizada; **V_{max}:** velocidad máxima; **VSi:** volumen de eyección, **ΔPM:** gradiente medio.

Modificado, con permiso, de Baumgartner et al⁶.

2.1.3. Epidemiología

Se ha descrito la EA como una de las enfermedades valvulares más prevalentes en los países desarrollados²⁸⁻³⁰. No obstante, los estudios epidemiológicos en las enfermedades valvulares son escasos y habitualmente no están basados en estudios poblacionales sino en series hospitalarias. Durante los últimos diez años, el desarrollo de los procedimientos transcatóter de implante de válvula aórtica (TAVI) ha despertado un interés creciente en la comunidad científica sobre la epidemiología de la EA.

Nkomo et al (*National Health, Lung, and Blood Institute*) realizaron en Estados Unidos el único estudio poblacional con empleo sistemático de ecocardiografía³¹. Los autores estudiaron 11911 pacientes adultos, obteniéndose una prevalencia variable de EA moderada o grave en función de la edad: desde un 0.02% en pacientes de 18 - 44 años a un 2.8% en pacientes mayores de 75 años³¹. En un estudio del grupo de Osnabrugge et al²⁸ se estimó una prevalencia de EA de 12.4% (6.6 - 18.2%) en la población mayor de 75 años, de los cuales el 75.6% eran sintomáticos.

En África, Asia o Sudamérica los datos de estimación de prevalencia de EA no están disponibles⁸. No obstante, la fiebre reumática continúa siendo importante causa de valvulopatía en países en vías de desarrollo³².

En Europa se estima una prevalencia de EA de 2.9% (1.5 - 4.3%) y 13.6% (8.3 - 18.9%) en la población comprendida entre 55 - 74 años y a partir de los 75 años, respectivamente²⁸. En particular, el 21.6% (19.1 - 24.2%) de estos pacientes tienen EA grave y el 71.1% (62.7 - 79.4%) presentan síntomas derivados de la valvulopatía. Por tanto, teniendo en cuenta estas cifras, se estima que casi 9.2 millones de europeos mayores de 55 años tienen EA y casi 2 millones tienen EA grave²⁸. La encuesta EuroHeart analizó pacientes con valvulopatía procedentes de 92

centros europeos en 25 países³³. En este estudio, la edad media de aquellos pacientes con enfermedad valvular fue de 65 ± 14 años y la EA fue la forma más común de valvulopatía nativa de lado izquierdo cardíaco, presentando una prevalencia de 43.1%.

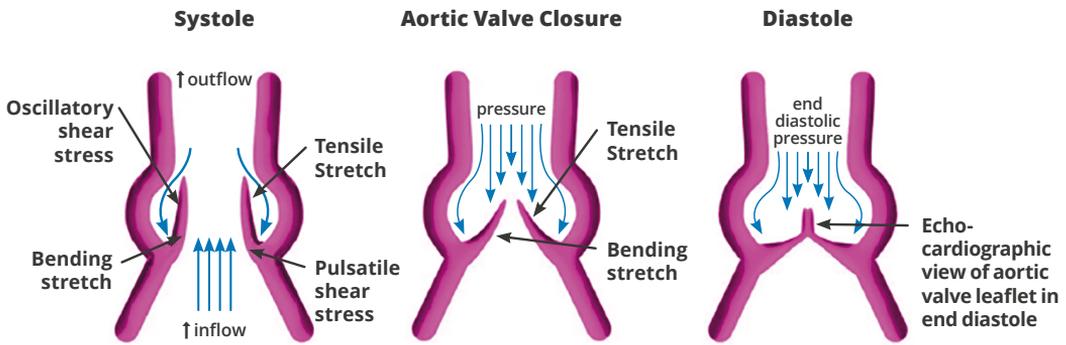
En un reciente metaanálisis, realizado para estimar el número de pacientes con EA grave potencialmente subsidiarios de tratamiento TAVI, se estudiaron 9723 sujetos pertenecientes a siete estudios realizados en Estados Unidos y Europa²⁸. La prevalencia de EA grave fue del 3.4% en aquellos pacientes mayores de 75 años, de los cuales el 75.6% presentaban síntomas.

Debido al envejecimiento poblacional, durante las próximas décadas se espera un incremento en la prevalencia de EA⁸. En este sentido, lung y Vahanian³⁴ recientemente publicaron un estudio en el que apuntan que la población francesa mayor de 75 años con al menos EA moderada probablemente se duplique en los próximos 50 años. En consecuencia, la EA constituye una patología con un gran impacto en la gestión de la salud pública, no sólo por las previsiones de aumento de su prevalencia sino por el elevado consumo de recursos sanitarios para su tratamiento.

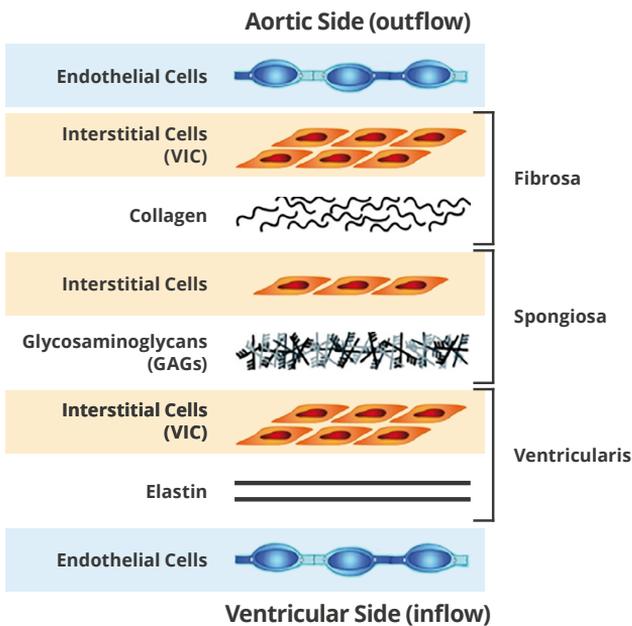
2.1.4. Etiopatogenia

La válvula aórtica está compuesta por tres velos delgados unidos al anillo aórtico y facilita una apertura de 3 a 5 cm² durante la sístole. Clásicamente, la etiología de la EA se divide en dos grupos: hereditarias y adquiridas. En relación a las primeras, la prevalencia de la válvula aórtica bicúspide es de 1.4%, y supone la causa más común de EA con indicación quirúrgica en pacientes menores 70 años³⁵. La válvula aórtica unicúspide es la causa más común de EA grave en la población pediátrica y rara vez es una causa de EA en pacientes mayores.

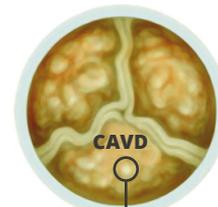
A HEMODYNAMIC FLOW ACROSS THE AORTIC VALVE



B CELLULAR ARCHITECTURE OF THE AORTIC VALVE



C CALCIFIED NODULES VIA OSTEOGENIC GENE REGULATION IN VIC CELL



- Sox 9
- Msx 2
- Runx 2 / Cbfa1
- Osterix
- Osteoblasts
- Osteopontin
- Osteocalcin
- Osteoclast
- Osteonectin
- Mineralized matrix

Figura 3: Representación del estrés hemodinámico a nivel valvular aórtico **(A)**. Arquitectura celular de la válvula aórtica **(B)**. Nódulos de calcificación valvular aórtica e implicación de la vía osteogénica **(C)**.

Modificado, con permiso, de Rajamannan et al¹.

En adultos, la EA es causada por la calcificación progresiva de una válvula aórtica bicúspide o tricúspide que conduce a la rigidez progresiva de los velos provocando una restricción en su apertura y cierre. La repercusión histológica del

estrés mecánico de los velos aórticos afecta al alineamiento de las células endoteliales y a la disposición de las fibras de colágeno, por lo que las zonas de mayor calcificación valvular suelen estar localizadas en las áreas de estrés aumentado (**Figura 3**)^{36, 37}. En este sentido, se ha demostrado un mayor estrés mecánico en las válvulas bicúspides que probablemente esté relacionado con una mayor tendencia al deterioro estructural y calcificación³⁶. La EA no es tan sólo una consecuencia del envejecimiento, sino que es el resultado de un proceso dinámico de inflamación, acumulación de lípidos y calcificación¹. Los factores de riesgo para el desarrollo de EA son similares a los de la aterosclerosis, e incluyen la edad, la hipertensión, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la diabetes³⁸⁻⁴⁰. Además, recientemente se han descrito asociaciones genéticas entre la calcificación valvular aórtica y el cromosoma 16q22.1-q22.3 así como con polimorfismos en el gen de lipoproteína (a)⁴¹⁻⁴⁴. Estos hallazgos sugieren que algunos pacientes podrían tener predisposición genética al desarrollo de la enfermedad valvular aórtica degenerativa.

A nivel histológico, las lesiones iniciales de la EA degenerativa se caracterizan por un engrosamiento subendotelial, acumulación de lípidos y calcio, así como infiltrados celulares inflamatorios compuestos por macrófagos y linfocitos T^{45, 46}. En las fases avanzadas de la EA, la calcificación valvular presenta similitudes con los procesos de calcificación ósea. En este sentido, a nivel histológico se han observado proteínas morfogénicas 2 y 4 (potentes proteínas osteogénicas), angiogénesis y con frecuencia actividad osteoblástica y osteoclástica, consistente en remodelación ósea activa⁴⁷⁻⁴⁹. El estrés oxidativo también se encuentra aumentado en la EA calcificada, posiblemente debido a desregulación de los mecanismos antioxidantes⁵⁰. Diversos estudios han sugerido la posibilidad de que el tratamiento con estatinas y fármacos antiinflamatorios podría disminuir o demorar el proceso de calcificación valvular, si bien los resultados clínicos actuales son controvertidos⁵¹⁻⁵³.

2.1.5. Tratamiento

Debido a que no existen terapias médicas efectivas para la EA, el eje central de la decisión terapéutica se basa en la elección del momento óptimo de indicación de tratamiento invasivo (RVA versus TAVI), lo que resulta en mejoría de la hipertrofia ventricular izquierda, la función sistólica y diastólica, síntomas y supervivencia⁵⁴⁻⁵⁸. Dado el mal pronóstico asociado a la historia natural del paciente con EA sintomático no tratado, cualquier paciente sintomático con EA grave debe ser considerado y evaluado para RVA o TAVI. Para pacientes con EA grave, las guías clínicas europeas y americanas otorgan una indicación de Clase I para tratamiento invasivo tanto para aquellos pacientes sintomáticos como para aquellos asintomáticos con disfunción sistólica o con otra indicación quirúrgica cardíaca concomitante^{6,59}.

En relación al tratamiento de pacientes asintomáticos con EA grave y función sistólica conservada existe controversia. Por una parte, el paciente se expone a los riesgos de la intervención y las complicaciones asociadas a las prótesis valvulares, mientras que el riesgo de muerte súbita en estos pacientes ha demostrado ser alrededor del 1% anual mientras permanecen asintomáticos. De todos modos, existe una elevada tasa de desarrollo de síntomas y necesidad de intervención o muerte en pacientes asintomáticos con EA grave (alrededor de 75% en 5 años)⁸. En algunas circunstancias, se puede considerar una cirugía temprana o “profiláctica”, como pacientes con EA crítica (AVA <0.6 cm²), válvula intensamente calcificada, respuesta anormal a la prueba de esfuerzo, hipertensión pulmonar, y posiblemente aquellos con elevación del péptido natriurético de tipo B^{8, 17, 60, 61}. Para pacientes sin factores pronósticos de riesgo, la cirugía temprana probablemente no sea beneficiosa y parece seguro realizar seguimiento clínico periódico. En la **Figura 4**, se representa el algoritmo de tratamiento de la EA grave propuesto recientemente por las Guías ESC/EACTS 2017 para el tratamiento de valvulopatías⁶.

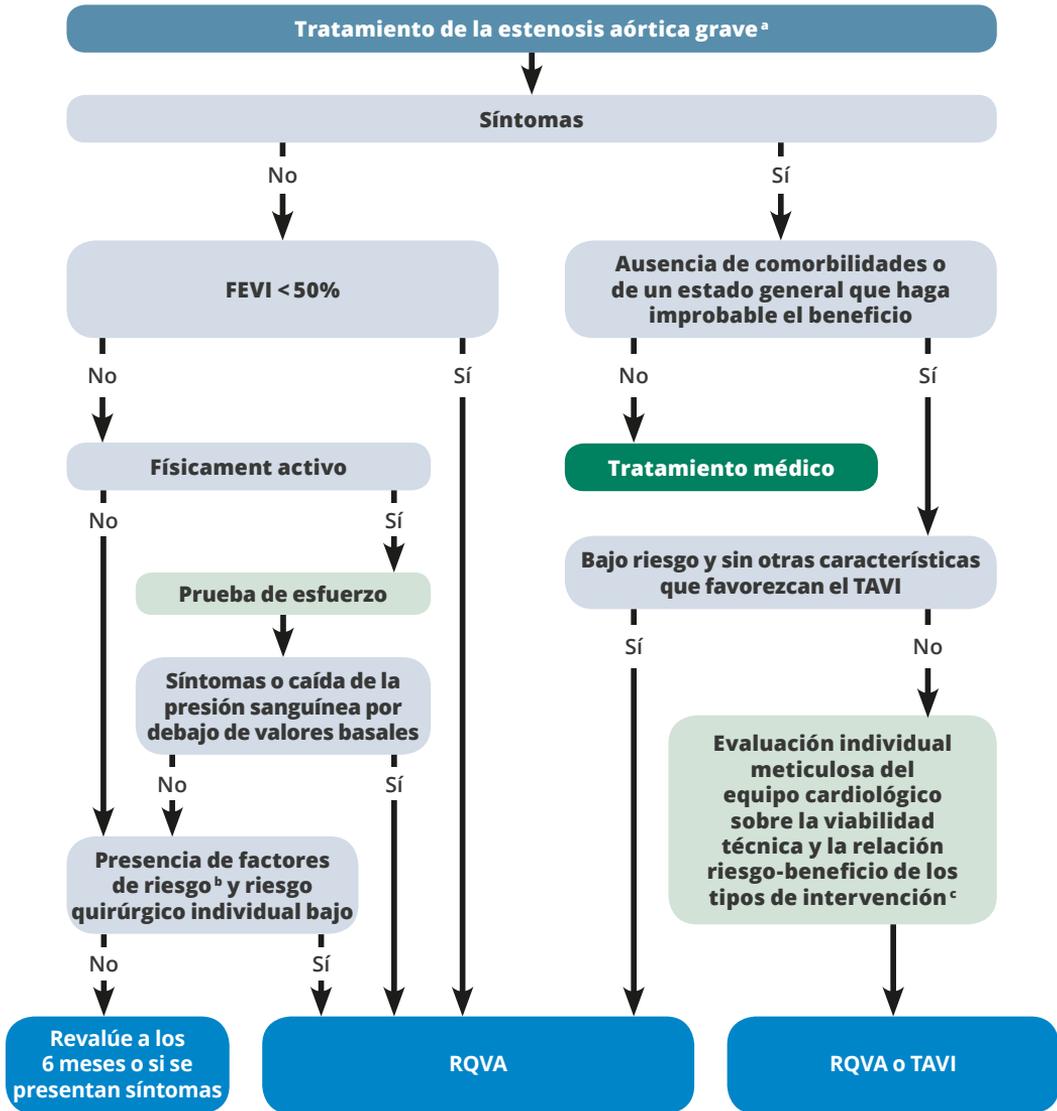


Figura 4: Algoritmo de tratamiento de la estenosis aórtica grave propuesto por la ESC/EACTS 2017. ^aVer **Figura 2** para la definición de estenosis aórtica grave. ^bLa cirugía debería ser considerada (IIa C) si una de las siguientes condiciones está presente: velocidad máxima >5.5 m/s; calcificación aórtica severa y progresión de la velocidad máxima ≥ 0.3 m/s por año; elevación de neurohormonas (más del triple del rango ajustado por edad y género) excluyendo otras etiologías; hipertensión pulmonar severa (presión arterial sistólica pulmonar >60 mmHg). ^cVer **Tabla 3**.

Modificado, con permiso, de Baumgartner et al⁶.

2 ■ INTRODUCCIÓN

La elección de la modalidad terapéutica (RVA Vs TAVI) constituye en la actualidad una de las cuestiones más debatidas e investigadas por la comunidad científica. Las actuales escalas de estimación de riesgo quirúrgico son capaces de predecir mortalidad inmediata después de la cirugía y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta en cualquier valoración para la estratificación del riesgo quirúrgico^{59, 62}.

El European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) y la escala de riesgo STS PROM de la Society of Thoracic Surgeons (STS) son actualmente los sistemas de riesgo más empleados para predecir la mortalidad hospitalaria tras cirugía cardíaca en adultos. El EuroSCORE II, evolución natural de la escala previa Logistic EuroSCORE (1995), deriva de una base de datos obtenida en 2010, que incluye 22381 pacientes consecutivos sometidos a cirugía en 154 hospitales de 43 países durante un período de observación de 12 semanas. Una cohorte posterior de 5553 pacientes fue utilizada para su validación interna⁶³. Está diseñado para predecir la mortalidad operatoria y proporciona un solo porcentaje de forma independiente para el tipo de procedimiento en sí. Sin embargo, algunos estudios posteriores de validación externa han demostrado recientemente que el EuroSCORE II tiene una buena discriminación pero carece calibración en pacientes de alto riesgo, por lo que tiende a infraestimar el riesgo quirúrgico de los pacientes potencialmente susceptibles de terapia TAVI^{64, 65}.

La escala de riesgo STS PROM es un sistema actualizado de forma continua que deriva de los datos recogidos de varias instituciones norteamericanas. Está diseñado para predecir tanto mortalidad operatoria como morbilidad. Proporciona tres modelos de riesgo diferentes (cirugía coronaria aislada, cirugía valvular aislada, cirugía combinada valvular y coronaria) con discriminación interna entre reparación y reemplazo de la válvula mitral, para un total de 7 modelos de riesgo. Del mismo modo que el Euroscore II, la escala STS PROM presenta buena discriminación pero escasa calibración en pacientes de alto riesgo^{66, 67}.

En cualquier caso, la evaluación clínica e integral del paciente constituye un pilar básico para revelar las patologías subyacentes, no contempladas en las escalas habituales de estimación de riesgo, que potencialmente afectan al resultado quirúrgico: fragilidad, calcificación aórtica (“aorta en porcelana”), intervenciones cardíacas previas⁶⁸. En este sentido, las actuales guías ESC/EACTS 2017 para el tratamiento de valvulopatías enfatizan que la movilidad deficiente, estimada mediante la prueba de la marcha de 6 min, y la dependencia de oxígeno constituyen los factores más relevantes asociados con un aumento de la mortalidad tras TAVI o RVA^{6, 69-71}. La combinación de enfermedad pulmonar grave, dolor posoperatorio por la esternotomía y tiempo prolongado de ventilación mecánica en pacientes sometidos RVA pueden favorecer el incremento de complicaciones pulmonares⁷⁰. Además, existe una relación gradual entre la disfunción renal y el aumento de la mortalidad después de RVA o TAVI, fundamentalmente cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) es menor de 30 ml/min⁷²⁻⁷⁴. La enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y periférica tienen a su vez un impacto negativo en la supervivencia a corto y largo plazo tras RVA y TAVI⁷⁵⁻⁷⁷. Por último, la evaluación de la fragilidad ha despertado un gran interés ya que ha demostrado ser un marcador total de la afectación del estado funcional, cognitivo y nutricional. La fragilidad se ha asociado con un aumento de la morbimortalidad tras la RVA y TAVI^{78, 79}. La evaluación de la fragilidad no debe partir de un enfoque subjetivo sino de la aplicación rigurosa de escalas de riesgo validadas⁸⁰⁻⁸⁴.

Recientemente se ha realizado un tesis doctoral sobre el impacto de la fragilidad en el postoperatorio de pacientes mayores de 75 años sometidos a RVA aislada o combinada con cirugía coronaria en la población gallega². La fragilidad se valoró según los criterios fenotípicos propuestos por Fried en el índice de Fragilidad del Cardiovascular Health Study: pérdida de peso, sensación autopercebida de agotamiento, baja actividad física, baja velocidad de la marcha y disminución de fuerza muscular³⁸. La dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria

2 ■ INTRODUCCIÓN

se definió según la escala de Lawton-Brody y la morbilidad múltiple se graduó en función del índice de comorbilidad de Charlson (CCI)^{85,86}. Los resultados del estudio pusieron de manifiesto que la fragilidad es un factor predictor independiente para mortalidad en el primer año tras la intervención. Además, la dependencia para actividades instrumentales preoperatoria se asoció a aumento de mortalidad a los tres años de la cirugía. La comorbilidad múltiple (CCI ≥ 4) fue factor predictor independiente para mortalidad en cualquier momento del seguimiento. El autor concluye, por tanto, que la valoración de la fragilidad y dependencia para actividades de la vida diaria deben ser pilares básicos en la valoración preoperatoria puesto que son factores relevantes para identificar pacientes con mayor riesgo de resultados adversos tras RVA.

Las reciente guías ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de valvulopatías enfatizan en la importancia del abordaje multidisciplinar o “Heart Team” en la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con EA grave⁶². En las **Tablas 2 y 3** se exponen las recomendaciones de tratamiento de la EA así como los factores a considerar por el equipo multidisciplinar para decidir la modalidad terapéutica (TAVI versus RVA).

	clase ^a	clase ^b
A. Estenosis aórtica sintomática		
La intervención está indicada para pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave de gradiente alto (gradiente medio ≥ 40 mmHg o velocidad pico ≥ 4.0 m/s) ^{91,93}	I	B
La intervención está indicada para pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave de flujo y gradiente bajos (<40 mmHg) con fracción de eyección reducida y evidencia de reserva de flujo (reserva contráctil) que excluye la estenosis aórtica seudograve	I	C
Debe considerarse la intervención para pacientes sintomáticos con estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos (<40 mmHg) con fracción de eyección normal tras la confirmación meticolosa de estenosis aórtica grave	IIa	C
Debe considerarse la intervención para pacientes sintomáticos con estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos con fracción de eyección reducida sin reserva de flujo (reserva contráctil), particularmente cuando se confirma su gravedad mediante la determinación de calcio por TC	IIa	C
No debe realizarse la intervención a pacientes con comorbilidades graves cuando no sea probable que la intervención mejore la calidad de vida o la supervivencia	III	C
B. Elección de la intervención en la estenosis aórtica sintomática		
Las intervenciones de válvula aórtica solo deben realizarse en centros con servicios de cardiología y cirugía cardiaca en el propio centro y que cuenten con una colaboración estructurada entre ambos departamentos que incluya un equipo cardiológico (centros especializados en valvulopatías cardiacas)	I	C
La elección de la intervención debe basarse en una evaluación individual minuciosa de la viabilidad técnica y de los riesgos y beneficios de cada modalidad de intervención (los aspectos que hay que valorar se encuentran en la tabla 3). Además, hay que considerar la experiencia del centro y los resultados de cada intervención específica	I	C
Se recomienda el RQVA para pacientes con riesgo quirúrgico bajo (STS o EuroSCORE II < 4% o EuroSCORE I logístico < 10% d y sin otros factores de riesgo que no se incluyan en estas escalas, como la fragilidad, la aorta de porcelana y las secuelas de la radiación torácica) ⁹³	I	B
Se recomienda el TAVI para pacientes que no son candidatos a RQVA según la valoración del equipo cardiológico ^{91,94}	I	B
Para los pacientes con riesgo quirúrgico aumentado (STS o EuroSCORE II $\geq 4\%$ o EuroSCORE I logístico $\geq 10\%$ u otros factores de riesgo que no se incluyan en estas escalas, como la fragilidad, la aorta de porcelana y las secuelas de la radiación torácica), la decisión entre RQVA y TAVI debe tomarse en el equipo cardiológico teniendo en cuenta las características individuales del paciente (véase la tabla 3); se favorece el TAVI para los pacientes ancianos con acceso femoral posible ^{91,94-102}	I	B
Puede considerarse la valvulotomía aórtica con balón como puente a RQVA o TAVI para pacientes hemodinámicamente inestables o con estenosis aórtica sintomática grave que requieren cirugía mayor no cardiaca urgente	IIb	C
Puede considerarse la valvulotomía aórtica con balón como herramienta diagnóstica para los pacientes con estenosis aórtica grave u otras causas potenciales de los síntomas (p. ej., enfermedad pulmonar) y pacientes con disfunción miocárdica grave, insuficiencia prerrenal u otra disfunción orgánica, reversible mediante valvulotomía aórtica con balón cuando se realiza en centros en los que esta técnica puede seguirse de TAVI	IIb	C
C. Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave (solo para pacientes candidatos a RQVA)		
El RQVA está indicado para pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del VI (FEVI < 50%) que no se debe a otra causa	I	C
El RQVA está indicado para pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y resultados anormales en la prueba de esfuerzo que muestran síntomas durante el ejercicio claramente relacionados con la estenosis aórtica	I	C
Debe considerarse el RQVA para pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y resultados anormales en la prueba de esfuerzo que muestran una disminución de la presión arterial por debajo de valores basales	IIa	C
Debe considerarse el RQVA para pacientes asintomáticos con fracción de eyección normal y ninguno de los resultados de la prueba de esfuerzo mencionados antes, siempre que el riesgo quirúrgico sea bajo y esté presente uno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis aórtica muy grave definida por un $V_{max} > 5.5$ ms • Calcificación valvular grave y una tasa de progresión de $V_{max} \geq 0.3$ m/s/año • Cifras de BNP significativamente elevadas (más de 2 veces el valor normal corregido por edad y sexo), confirmadas en mediciones repetidas y que no se explican por otra causa • Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar sistólica en reposo > 60 mmHg confirmada de manera invasiva) que no se explica por otra causa 	IIa	C
D. Cirugía concomitante de válvula aórtica durante otro procedimiento quirúrgico cardiaco o de la aorta ascendente		
El RQVA está indicado para pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a CABG o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	I	C
Debe considerarse el RQVA para pacientes con estenosis aórtica moderada e sometidos a CABG o a cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula tras la valoración por el equipo cardiológico	IIa	C

Tabla 2: Indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica.

BNP: péptido natriurético cerebral; **CABG:** cirugía de revascularización coronaria; **EuroSCORE:** sistema europeo para la evaluación del riesgo cardiaco operatorio; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **RQVA:** reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; **STS:** Society of Thoracic Surgeons; **TAVI:** implante percutáneo de válvula aórtica; **TC:** tomografía computarizada; **VI:** ventrículo izquierdo; **V_{max} :** velocidad pico transvalvular. ^a Clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia. ^c En pacientes con área valvular pequeña y bajo gradiente a pesar de LVEF preservada se deben excluir otras posibles causas. ^e La estenosis aórtica moderada se define como un área valvular de 1.0-1.5 cm² o un gradiente aórtico medio de 25-40 mmHg en presencia de condiciones de flujo normales.

Modificado, con permiso, de Baumgartner et al⁶.

	A favor de TAVI	A favor de RVA
Características clínicas		
STS/EuroSCORE II < 4% (EuroSCORE I logístico < 10%)		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4% (EuroSCORE I logístico ≥ 10%)	+	
Presencia de comorbilidad grave (que no se refleja adecuadamente en las escalas)	+	
Edad < 75 años		+
Edad ≥ 75 años	+	
Cirugía cardíaca previa	+	
Fragilidad	+	
Movilidad restringida y otras condiciones que podrían afectar al proceso de rehabilitación tras el procedimiento	+	
Sospecha de endocarditis		+
Aspectos anatómicos y técnicos		
Acceso favorable para TAVI transfemoral	+	
Acceso desfavorable (cualquiera) para TAVI		+
Secuelas de la radiación torácica	+	
Aorta de porcelana	+	
Presencia de injertos coronarios intactos que corren riesgo si se realiza una esternotomía	+	
Disparidad prevista entre el paciente y la prótesis	+	
Deformación torácica grave o escoliosis	+	
Poca distancia entre el ostium coronario y el anillo aórtico		+
Tamaño del anillo aórtico inadecuado para el TAVI		+
Morfología de la raíz aórtica desfavorable para TAVI		+
Morfología valvular (bicúspide, grado de calcificación, tipo de calcificación) desfavorable para TAVI		+
Presencia de trombos en la aorta o el VI		+
Entidades cardíacas, además de la estenosis aórtica, que requieren que se considere una intervención concomitante		
EA grave que requiere revascularización mediante CABG		+
Valvulopatía mitral primaria grave que se puede tratar quirúrgicamente		+
Valvulopatía tricuspídea grave		+
Aneurisma de la aorta ascendente		+
Hipertrofia septal que requiere miectomía		+

Tabla 3: Recomendaciones a considerar por el equipo multidisciplinar en la toma de decisiones entre tratamiento quirúrgico (RVA) y percutáneo (TAVI) para pacientes con riesgo quirúrgico elevado. **CABG:** cirugía de revascularización coronaria; **EAC:** enfermedad arterial coronaria; **EuroSCORE:** sistema europeo para la evaluación del riesgo cardíaco operatorio; **STS:** Society of Thoracic Surgeons; **TAVI:** implante percutáneo de válvula aórtica; **VI:** ventrículo izquierdo. *Modificado, con permiso, de Baumgartner et al⁶.*

La elección del tipo de prótesis constituye otro elemento esencial en la toma de decisiones para el tratamiento de los pacientes con EA grave. Las válvulas

aórticas mecánicas ofrecen mayor durabilidad, pero se asocian a un mayor riesgo de trombosis y embolia sistémica, por lo que la anticoagulación sistémica es necesaria. Las prótesis valvulares biológicas, por el contrario, tienen menos probabilidades de trombosis o embolización sistémica por lo que la no precisan anticoagulación indefinida. Sin embargo, estas prótesis están sujetas a la degeneración estructural por lo que hacen necesaria una nueva intervención. En varios estudios se han descrito casos de degeneración precoz de las bioprótesis, incluso con las válvulas más modernas, en los pacientes más jóvenes⁸⁷⁻⁹⁰. En una extensa serie con 1134 pacientes intervenidos por el grupo canadiense de David TE⁸⁷, el deterioro estructural de la válvula a los 15 años de seguimiento sucedió en el 35% de los individuos menores de 60 años de edad frente al 7% de aquellos entre 60 y 70 años. Este fenómeno asociado a la edad podría explicar la mejor supervivencia observada en los pacientes portadores de prótesis mecánicas en los estudios aleatorizados¹⁸², desapareciendo dicho beneficio a partir de los 65 años por la escasa enfermedad estructural bioprotésica a partir de esta edad⁹¹. La supervivencia actuarial libre de reintervención a partir de los 65 años es la misma para ambos tipos de prótesis aunque la mortalidad asociada a eventos hemorrágicos o tromboembólicos se ha estimado hasta tres veces mayor en los pacientes portadores de prótesis mecánicas⁹². En general, se recomiendan bioprótesis en los pacientes con EA mayores de 60 - 65 años, mientras que los menores de esa edad reciben prótesis mecánicas; pero esta recomendación sigue siendo controvertida y se requiere individualización⁹³⁻⁹⁶. En las **Tablas 4 y 5** se describen las actuales recomendaciones para la elección de prótesis metálicas y biológicas, respectivamente⁶.

	Recomendación
Se recomienda el implante de una prótesis mecánica de acuerdo con el deseo del paciente bien informado, siempre que no haya contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo ^a	I - C
Se recomienda el implante de una prótesis mecánica en pacientes con riesgo de deterioro estructural de la válvula acelerado ^b	I - C
Debe considerarse el implante de una válvula mecánica en pacientes con tratamiento anticoagulante debido a la presencia de una prótesis mecánica en otra posición valvular	Ila - C
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes menores de 60 años para prótesis aórtica y de 65 años para prótesis mitral	Ila - C
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes con una esperanza de vida razonable ^c para los que una reoperación valvular en el futuro sería de alto riesgo	Ila - C
Puede considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante indefinidamente debido al alto riesgo de tromboembolias ^d	Ilb - C

Tabla 4: Factores que favorecen la elección de una prótesis mecánica.

^a Riesgo hemorrágico aumentado debido a comorbilidades y falta de adherencia al tratamiento; ^b Edad joven e hiperparatiroidismo; ^c Esperanza de vida estimada a más de 10 años según la edad, sexo, comorbilidades y esperanza de vida específica del país; ^d Alto riesgo de tromboembolias: fibrilación auricular, tromboembolia previa, estado de hipercoagulación y disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo.

Modificado, con permiso, de Baumgartner et al⁶.

	Recomendación
Se recomienda una bioprótesis de acuerdo con el deseo del paciente bien informado	I - C
Se recomienda una bioprótesis cuando una anticoagulación de buena calidad sea improbable (por problemas de adherencia, falta de disponibilidad) o esté contraindicada debido a un riesgo alto (hemorragia mayor previa, comorbilidades, negación del paciente, problemas de adherencia, estilo de vida, ocupación)	I - C
Se recomienda una bioprótesis en casos de reoperación por trombosis de prótesis valvular mecánica a pesar de un buen control de la anticoagulación a largo plazo	I - C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis en pacientes con baja probabilidad o bajo riesgo quirúrgico de una futura reoperación valvular	Ila - C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis para mujeres jóvenes que prevean gestar	Ila - C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis para los pacientes mayores de 65 años si es en posición aórtica o mayores de 70 si es en posición mitral o para pacientes con una esperanza de vida ^a más corta que la durabilidad estimada de la bioprótesis.	Ila - C

Tabla 5: Factores que favorecen la elección de una prótesis biológica. ^a Esperanza de vida estimada a más de 10 años según la edad, sexo, comorbilidades y esperanza de vida específica del país. *Modificado, con permiso, de Baumgartner et al⁶.*

Básicamente, los tipos de prótesis actualmente disponibles se dividen fundamentalmente en dos grandes grupos: válvulas biológicas y válvulas metálicas. Estas últimas a su vez se clasifican en:

- ▶ **Prótesis “caged-ball” o “bola enjaulada” (Figura 5, C):** Se corresponde con el modelo inicial de prótesis metálicas y está compuesta por una bola

circular dentro de una estructura formada por tres arcos metálicos y un anillo de sutura. Se trata de un modelo que ya no se utiliza en la actualidad, si bien todavía existen pacientes portadores de esta prótesis.

- ▶ **Prótesis monodisco (Figura 5, B):** Están formadas por un único disco metálico anclado a unos arbotantes metálicos a nivel central o lateral. El ángulo de apertura del disco respecto al anillo valvular varía de 60 a 80° según el modelo, provocando dos orificios con diferente área valvular efectiva.
- ▶ **Prótesis bidisco (Figura 5, A):** Están formadas por dos discos metálicos semilunares anclados al anillo rígido por dos pequeñas bisagras. El ángulo de apertura de los discos respecto al anillo valvular varía de 75 a 90°, generando tres orificios de área efectiva: un pequeño y rectangular orificio central entre los dos discos y dos orificios semilunares más grandes en ambos laterales.



Figura 5: Principales modelos de prótesis valvulares cardíacas: prótesis metálicas (A-C), prótesis biológicas de implantación quirúrgica con sutura (con soporte: D y E; sin soporte o stentless: F) y prótesis biológicas de implantación percutánea (G y H). A, Prótesis mecánica bidisco (St Jude); B, prótesis mecánica monodisco (Medtronic Hall); C, prótesis metálica “caged ball” (Starr-Edwards); D, bioprótesis porcina con soporte (Medtronic Mosaic); E, bioprótesis pericárdica con soporte (Carpentier-Edwards Magna); F, bioprótesis porcina sin soporte (Medtronic Freestyle); G, bioprótesis percutánea expandida con balón (Edwards Sapien); H, bioprótesis percutánea autoexpandible (CoreValve).

Modificado, con permiso, de Pivarot et al⁹.

Las prótesis valvulares biológicas se dividen, a su vez, en cinco grupos:

- ▶ **Bioprótesis con soporte, “stented” o convencionales (Figura 5, D y E):** El diseño de estas bioprótesis pretende simular la anatomía de la válvula aórtica nativa. Las bioprótesis porcinas están formadas por tres velos de la válvula aórtica porcina tratados con glutaraldehído y montadas en un soporte o stent. Las válvulas pericárdicas están elaboradas con pericardio bovino montadas en un stent de soporte.
- ▶ **Bioprótesis sin soporte o “stentless” (Figura 5, F):** Estas prótesis se diseñaron en un intento por mejorar tanto la hemodinámica como la duración de la válvula. Están elaboradas con velos aórticos porcinos o pericardio bovino según los diferentes modelos disponibles.
- ▶ **Bioprótesis de liberación rápida o “rapid deployment” (Figura 6, A):** Se trata de una evolución de las bioprótesis con soporte a las que se añade en su base una estructura cónica expandible por lo que tan sólo precisan tres puntos de sutura para su anclaje a nivel del anillo aórtico.
- ▶ **Bioprótesis sin sutura o “sutureless” (Figura 6, B):** Se trata de bioprótesis de pericardio bovino montadas en un stent metálico de nitinol autoexpandible. Su implante se realiza mediante cirugía convencional pero no necesitan suturas para su correcto anclaje. Representan, junto con las bioprótesis de liberación rápida, la última generación de bioprótesis de implantación quirúrgica.
- ▶ **Bioprótesis percutáneas (Figura 5, G y H):** Se trata de bioprótesis en las que los velos están incorporados a un stent metálico y por lo tanto pueden ser implantadas a través de un catéter desde diferentes abordajes, fundamentalmente femoral, apical y aórtico (**Figura 7**).

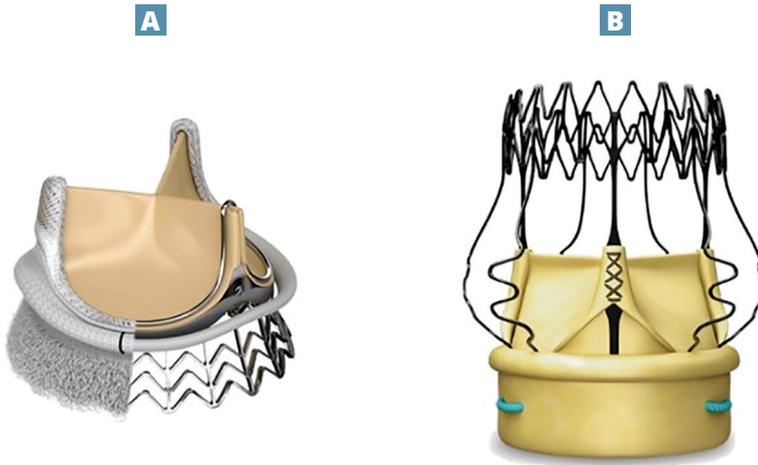
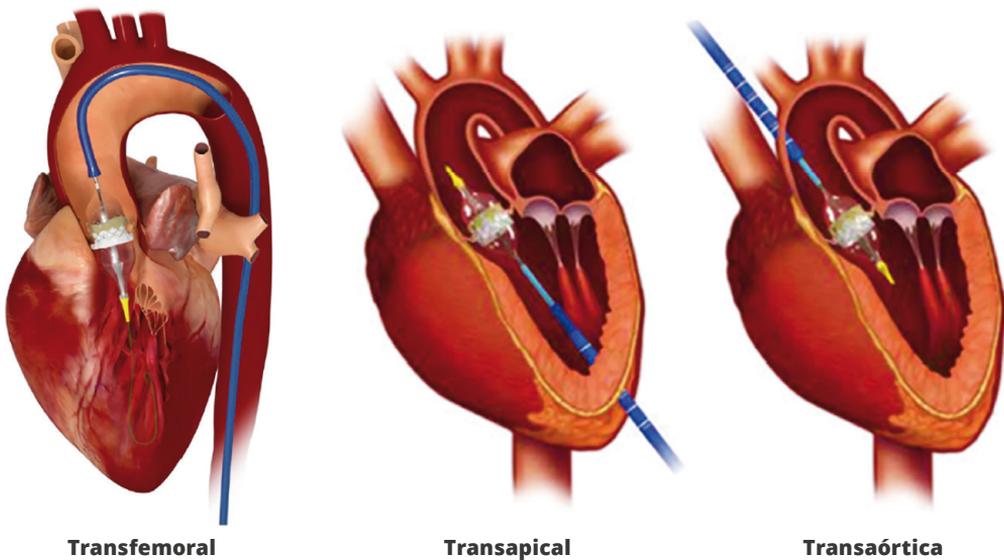


Figura 6: Prótesis biológicas de implantación quirúrgica de última generación.

A) Bioprótesis de liberación rápida (Intuity®, Edwards).

B) Bioprótesis sin sutura (Perceval®, Livanova).

Imágenes proporcionadas por distribuidores comerciales de ambas prótesis.



Transfemorales

Transapical

Transaórtica

Figura 7: Principales vías de abordaje para el implante de prótesis transcáteter.

Tomado, con permiso, de Piñón M.²

2.2. EFECTOS DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

2.2.1. *Conceptos generales de la CEC*

El desarrollo de la circulación extracorpórea (CEC) a mediados del siglo XX supuso un punto de inflexión en la historia de la cirugía cardíaca. Han sido muchos los cirujanos cuyo trabajo e investigación han resultado esenciales para el desarrollo de esta tecnología. John Gibbon, John Lewis, Walton Lillehei, John Kirklin y Clarence Dennis, entre otros, son algunos de los nombres que siempre estarán vinculados a los inicios y desarrollo de la CEC⁹⁷.

Básicamente, la CEC consiste en un circuito que drena todo el retorno de sangre que llega al corazón, lo oxigena y posteriormente lo reinfunde a la circulación sistémica. Por tanto, realiza un bypass cardiopulmonar ya que sustituye temporalmente las funciones de ambos órganos. De esta forma, esta técnica logra mantener el corazón exangüe y quieto, posibilitando realizar la corrección quirúrgica y posteriormente permitiendo que el corazón y pulmón retomen sus funciones progresivamente. El empleo de la CEC resulta, por tanto, imprescindible en cirugías en las que se exponen cavidades cardíacas.

El circuito de CEC consta de diversos componentes, tal y como se expone en la **Figura 8**. La sangre drena por gravedad a un reservorio venoso desde la aurícula derecha o desde las venas cavas según realicemos una canulación auricular o bicava, respectivamente. A continuación, el flujo hemático se impulsa, mediante una bomba centrífuga o de rodillo, a través de un intercambiador de calor y oxigenador (que normalmente se integran como un solo oxigenador de membrana/ intercambiador de calor) y luego a través de un microfiltro de línea arterial y se devuelve a la circulación sistémica arterial (normalmente aorta ascendente o arteria femoral). Adicionalmente se sitúan aspiradores hemáticos y cánulas de aspiración en cavidades cardíacas (ventrículo cardíaco) que drenan directamente al

reservorio venoso. Asimismo, el circuito presenta diversos complementos como un monitor en línea de la saturación de oxígeno venoso, un detector de burbujas, un medidor de flujo de línea arterial y un sistema de infusión de cardioplegia. Éste último consiste en añadir una solución de potasio con aditivos (fundamentalmente manitol y magnesio) a una línea de sangre oxigenada, que luego se bombea a través de un intercambiador de calor independiente en la raíz aórtica (cardioplegia anterógrada) o en el seno coronario (cardioplegia retrógrada).

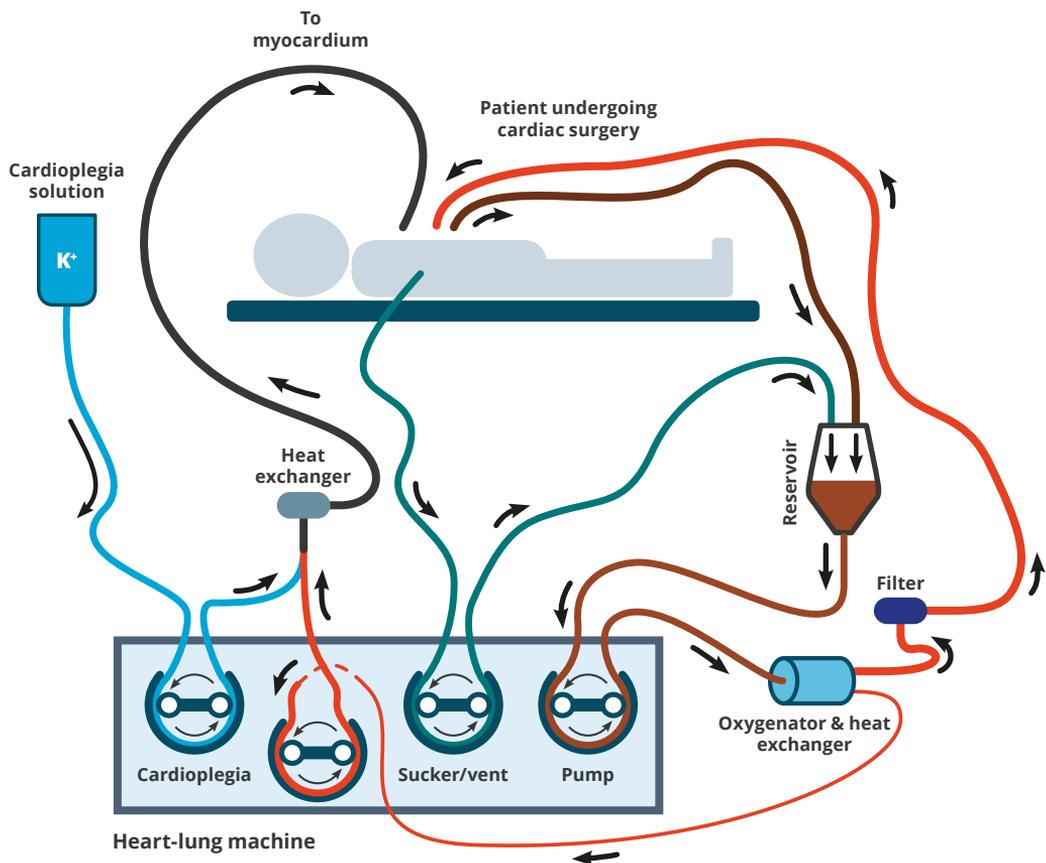


Figura 8: Esquema básico del circuito de circulación extracorpórea (CEC).

Modificado, con permiso, de Bishop et al³.

Si bien existen múltiples protocolos para el manejo de la CEC durante las intervenciones quirúrgicas cardíacas, los conceptos fisiopatológicos y farmacocinéticos

subyacentes son comunes a todos ellos. El protocolo de circulación extracorpórea de nuestro centro, junto con los cuidados perioperatorios, se detallan en el *anexo A*.

2.2.2. CEC y respuesta inflamatoria

A pesar de que reacción inflamatoria es un fenómeno secundario y común a toda intervención quirúrgica, la utilización de la CEC en cirugía cardíaca se asocia a una mayor respuesta inflamatoria así como a alteraciones de la coagulación ^{5, 98-101}.

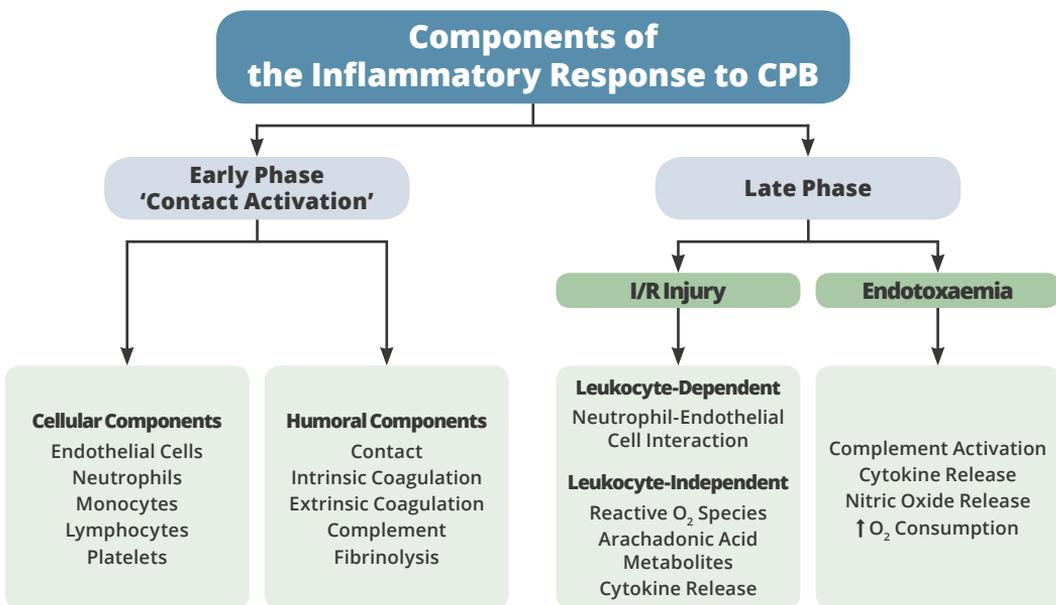


Figura 9: Esquema de los mecanismos de respuesta inflamatoria asociados a la CEC.
CBP: Circulación extracorpórea; **I/R injury:** Daño por isquemia-reperfusión.
Modificado, con permiso, de Warren OJ et al⁷.

El uso de la CEC en cirugía cardíaca inicia una respuesta inflamatoria aguda que es compleja, impredecible y puede causar posteriormente morbilidad y mortalidad significativa, frecuentemente asociadas con tiempos de CEC prolongados ¹⁰²⁻¹¹¹. Las vías implicadas en este proceso son diversas y complejas, pero pueden sintetizarse en los siguientes mecanismos: activación por contacto de la sangre con superficies

no endoteliales del circuito de bypass, fenómeno de daño por isquemia-reperusión, endotoxemia y trauma quirúrgico. La respuesta inflamatoria asociada a la CEC la podemos dividir en dos fases: fase precoz (“activación por contacto”) y fase tardía⁷.

La fase temprana de la respuesta inflamatoria ocurre al inicio de la CEC y se cree que es causada por el contacto de los componentes hemáticos celulares y humorales con el material sintético del circuito. En condiciones fisiológicas, el revestimiento endotelial del sistema vascular contribuye activamente al equilibrio hemático entre sustancias procoagulantes y anticoagulantes asegurando la fluidez de la sangre. Las superficies no endoteliales de la máquina CEC alteran este equilibrio en la dirección de la trombosis, y, para evitar este efecto, es esencial que se administren dosis adecuadas de heparina antes del inicio de la CEC. Cuando la sangre heparinizada entra en contacto el material sintético del circuito de CEC, las proteínas plasmáticas se incorporan inmediatamente al circuito, formando una monocapa¹¹². Este fenómeno conduce a la puesta en marcha de los mecanismos de respuesta inflamatoria mediante cinco sistemas diferentes (contacto, coagulación intrínseca, coagulación extrínseca, fibrinolítico y complemento) y cinco grupos celulares (células endoteliales, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas)¹¹⁰. Todos estos sistemas y grupos celulares están interconectados de forma compleja y no totalmente esclarecida; sin embargo, las sustancias vasoactivas, las enzimas y los microémbolos producidos por estos mediadores activados inician la “respuesta inflamatoria global”¹¹³, siendo responsables de las complicaciones principales asociadas a la CEC: coagulopatía, edema tisular y disfunción orgánica.

A medida que se prolonga la duración de la CEC, la activación de los componentes humorales y celulares descritos anteriormente disminuye. Este fenómeno se piensa que es el resultado de un proceso de “atenuación” del contacto con la superficie del circuito a consecuencia de la adsorción de proteínas sobre

2 ■ INTRODUCCIÓN

la superficie interna del circuito extracorpóreo, contribuyendo a aumentar la biocompatibilidad del circuito^{7,114}. Sin embargo, se ha evidenciado una segunda fase más tardía de la respuesta inflamatoria probablemente relacionada con la lesión de isquemia-reperfusión (durante y después de CEC) y de endotoxemia, probablemente como consecuencia de la liberación de endotoxinas de la microflora intestinal¹¹⁴.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en adultos ha sido definido por The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference con los siguientes criterios¹¹⁵:

- ▶ Fiebre mayor de 38 °C o temperatura menor de 36 °C.
- ▶ Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
- ▶ Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o una PaCO₂ menor de 32 mmHg (4.3 kPa).
- ▶ Recuento leucocitario menor de 4x10⁹ células/L o mayor de 12x10⁹ células/L.

Teniendo en cuenta esta definición, hemos de distinguir por una parte los marcadores empleados como ayuda al diagnóstico de SRIS y, por otra parte, los marcadores responsables e implicados en la fisiopatología del SRIS. Recientemente, para unificar criterios en la investigación clínica sobre la respuesta inflamatoria tras CEC, se elaboró un documento de consenso para definir las diferentes variables de análisis y los criterios mínimos para realizar dichos estudios¹¹⁶. Las recomendaciones se sintetizan en dos aspectos fundamentales:

- ▶ Descripción de la técnica y manejo de la CEC, así como de los cuidados perioperatorios.
- ▶ Reportar un mínimo de dos marcadores de respuesta inflamatoria (mediadores vasoactivos, factores de coagulación o marcadores de activación leucocitaria) y al menos un end-point clínico o marcador de daño miocárdico.

Siguiendo las recomendaciones de consenso señaladas, nuestro estudio se ha centrado en la determinación de dos mediadores vasoactivos considerados criterio mayor (IL-6 y TNF- α) y de un novedoso marcador inflamatorio en cirugía cardíaca: el ADNmt ¹¹⁷. Por otra parte, se analizaron múltiples criterios clínicos mayores y marcadores de daño orgánico (**ver Apartado 6.8**).

2.2.3. ADN mitocondrial en cirugía cardíaca

Las mitocondrias son organelas intracelulares con doble membrana plasmática cuya función resulta crucial en las vías fisiológicas de producción de energía, muerte celular programada, homeostasis del calcio y la síntesis de lípidos y aminoácidos. Por tanto, la viabilidad celular depende del correcto funcionamiento de la mitocondria ya que constituye su principal fuente de energía. En muchos tipos celulares, las mitocondrias se localizan en la proximidad de áreas de gran consumo energético. Por este motivo son muy abundantes en el corazón, un tejido de gran demanda energética, donde constituyen un 20-40% del volumen celular. Aunque el corazón solamente representa el 0.5% del peso corporal, se estima que consume el 8% del ATP en situación basal, aumentando en situaciones de ejercicio o estrés. A pesar del alto consumo de energía, el corazón escasamente tiene capacidad para su almacenamiento. Para conseguir semejante adaptabilidad metabólica el corazón posee el 25% de las mitocondrias de todo el organismo. El consumo de ATP se usa tanto para la contracción-relajación de las miofibrillas mediante la interacción actina-miosina, como para el secuestro de calcio en el sarcoplasma durante la diástole. Además, las mitocondrias están involucradas en las respuestas inmunológicas antibacterianas y antivirales así como en los mecanismos de respuesta secundarios a hipoxia y lesión tisular ¹¹⁸⁻¹²⁰. Debido a su desarrollo evolutivo, las mitocondrias comparten varias características con las bacterias dado que poseen una estructura de doble membrana y un genoma circular que se replica independientemente del ADN nuclear ¹²¹. Dado que el sistema inmunológico reconoce y reacciona ante moléculas bacterianas, los componentes mitocondriales son inmunogénicos, actuando como *patrones moleculares asociados a lesión*

2 ■ INTRODUCCIÓN

(DAMPs, damage-associated molecular patterns) cuando son liberados al citosol o a nivel extracelular, desencadenando respuestas inmunes innatas así como respuestas proinflamatorias ¹²².

La asociación de ADNmt y respuesta inflamatoria fue descrita por vez primera hace más de una década cuando se observó que inyectando ADNmt, y no ADN nuclear, se desencadenaba una intensa respuesta de artritis inflamatoria en ratones ¹²³. Desde entonces, más de 60 estudios han detectado niveles plasmáticos de ADNmt, mediante técnicas de PCR (reacción en cadena de polimerasa), en diferentes enfermedades humanas ¹¹⁸. En general, los niveles circulantes de ADNmt parecen incrementarse a partir de la quinta década de la vida, aunque hay estudios que no han detectado correlación entre la edad y los niveles de ADNmt ^{124, 125}. No obstante, se ha observado una asociación de niveles elevados de ADNmt circulante y una mayor puntuación en las escalas de fragilidad ¹²⁶. En este sentido, la actividad física aeróbica de moderada intensidad se ha asociado a menores niveles de ADNmt circulante ^{127, 128}. Por otra parte, en diversas enfermedades reumáticas, neurológicas y digestivas, entre otras, se han correlacionado los niveles más elevados de ADNmt circulante con peor pronóstico asociado ¹²⁹⁻¹³⁹. De forma genérica, los niveles plasmáticos elevados de ADNmt en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos se asociaron a peor evolución clínica ¹⁴⁰⁻¹⁴³. En el ámbito de la cardiología, se han detectado mayores niveles de ADNmt en pacientes con infarto agudo de miocardio respecto a pacientes con angina estable (recuciéndose rápidamente a niveles similares a los basales a los tres días de realizar angioplastia sobre las lesiones coronarias) ^{122, 144, 145}. En pacientes con DM tipo 2, se detectaron niveles mayores de ADNmt en aquellos que además presentaban enfermedad arterial coronaria ^{146, 147}. En pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron niveles más elevados de ADNmt respecto a pacientes control emparejados por edad y género ¹⁴⁸. Estudios muy recientes han puesto de manifiesto la relación de niveles elevados de ADNmt y la progresión de la enfermedad aterosclerótica así como un mayor riesgo de muerte súbita ^{149, 150}.

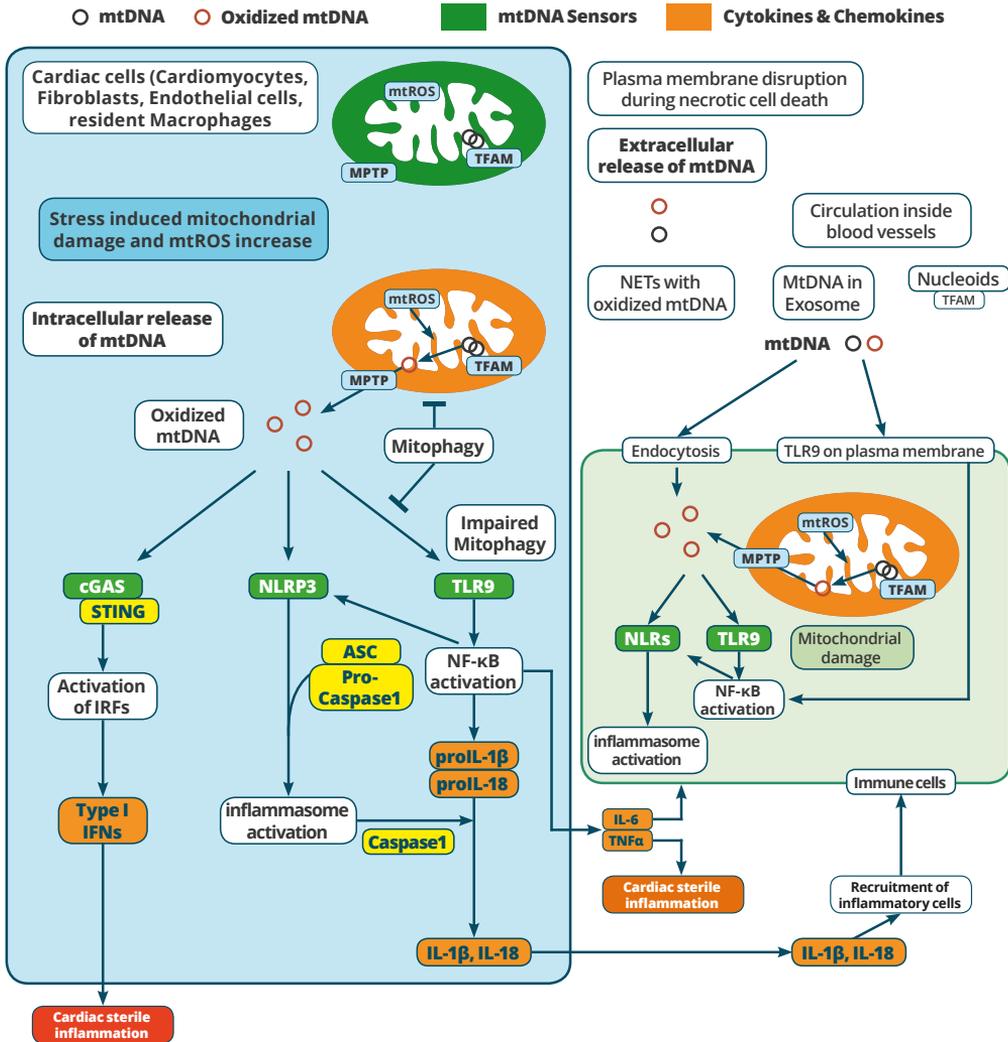


Figura 10: ADN mitocondrial en la patogenia del proceso inflamatorio no infeccioso cardiaco.

ASC: apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and a recruitment domain; **CAD:** coronary artery disease; **cGAS:** cyclic GMP-AMP synthetase; **CXCL10:** chemokine (C-X-C motif) ligand 10; **CypD:** cyclophilin D; **DAMP:** damage-associated molecular pattern; **HFpEF:** heart failure with preserved ejection fraction; **HFrfEF:** heart failure with reduced ejection fraction; **IFN:** interferon; **IL:** interleukin; **I/R:** ischemia/ reperfusion; **IRF:** interferon regulatory factor; **LPS:** lipopolysaccharide; **MPTP:** mitochondrial permeability transition; **mtDNA:** mitochondrial DNA; **mtROS:** mitochondrial ROS; **NET:** neutrophil extra-cellular trap; **NF- κ B:** nuclear factor kappa B; **NLR:** nucleotide oligomerization domain-like receptor; **NLRP3:** NLR family pyrin domain containing 3; **PAMP:** pathogen-associated molecular pattern; **PRR:** pattern recognition receptor; **ROS:** reactive oxygen species; **STING:** stimulator of interferon genes; **TFAM:** transcription factor A, mitochondrial; **TGF:** transforming growth factor; **TLR:** Toll-like receptor; **TNF:** tumour necrosis factor.

Modificado, con permiso, de Nakayama H et al¹⁰.

2 ■ INTRODUCCIÓN

Recientemente, Nakayama et al han detallado el papel del ADNmt en los procesos de inflamación cardiaca no infecciosa (**Figura 10**)¹⁰. El ADNmt se estabiliza uniéndose al TFAM (transcription factor A, mitochondrial) en los cardiomiocitos, los fibroblastos cardiacos y las células endoteliales. El aumento de mtROS (mitochondrial reactive oxygen species) durante el estímulo de estrés conduce a la oxidación del ADNmt y a la disociación de TFAM (*transcription factor A, mitochondrial*). El ADNmt oxidado es liberado a través del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), cuya apertura está regulada por ciclofilina D. Las mitocondrias lesionadas son degradadas por un proceso autofágico, mitofagia, y posteriormente desintoxicadas. Cuando este proceso está deteriorado, el ADNmt del interior de los autolisosomas evita su degradación y es capaz de estimular la TLR9 para inducir la activación NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), que causa activación de la transcripción de múltiples citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF- α , Pro-IL- β , y Pro-IL-18). La activación de NF- κ B también facilita la transcripción de NLRP3 (*nucleotide oligomerization domain-like receptor, family pyrin domain containing 3*) y activación posterior del inflamasoma. El aumento del NLRP3 detecta el ADNmt y forma un complejo proteínico llamado inflamasoma con ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and a recruitment domain*) y Pro-caspasa 1, que finalmente activa la caspasa 1 para unirse a Pro-IL- β y Pro-IL-18, para transformar estas moléculas en citoquinas bioactivas. Las citoquinas inflamatorias secretadas desde células cardiacas median el reclutamiento de más células inflamatorias. cGAS (*cyclic GMP-AMP synthetas*) detecta el ADN y activa factores relacionados con el interferón para aumentar actividades transcripcionales de los interferones tipo I, que causan inflamación cardiaca. Por otro lado, el ADN extracelular es liberado a la circulación sistémica como ADNmt sin células cuando la membrana plasmática se lesiona por daño tisular (muerte celular por necrosis). En el suero, el ADNmt se observa dentro de exosomas, parte de TFAM-bound (nucleótidos), o como parte de NETs (neutrophil extracelular traps). El ADNmt entra en la vía endocítica y estimula la TLR9 (*Toll-like receptor 9*), que conduce por su parte a las activaciones NF- κ B y a la formación del inflamasoma.

En el ámbito de la cirugía cardíaca tan sólo se han realizado ocho estudios en los que se analiza el comportamiento e implicaciones del ADNmt ^{117, 151-157}.

Levitsky et al ¹⁵¹ realizaron un análisis de ADNmt en muestras tisulares de aurícula derecha de 51 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica (CABG) con CEC. Sus hallazgos revelaron una nueva delección de ADNmt (*mitoDNA_{7,3} kb*), dentro de la región del genoma que codifica los genes mitocondriales de la fosforilación oxidativa, que aumenta significativamente durante la isquemia y reperfusión cardíacas. Los pacientes con dicha delección presentaron más disfunción ventricular izquierda postoperatoria así como mayor incidencia de infarto perioperatorio. La incidencia y prevalencia de delecciones de *mitoDNA_{7,3}* en pacientes con peor evolución postoperatoria sugieren que delecciones de *mitoDNA_{7,3}* podrían suponer un predictor de resultados quirúrgicos en el paciente sometido a CABG. De forma similar a este estudio, Andres et al ¹⁵² realizaron recientemente el análisis de muestras tisulares de aurícula derecha de 48 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca valvular y/o CABG con CEC. Sus interesantes hallazgos ponen de manifiesto que el período de isquemia-reperfusión asociado a CEC se asocia a un balance de procesos de mitofagia y mitogénesis. No obstante se desconocen muchos de los mecanismos subyacentes a este fenómeno así como su repercusión en el síndrome de respuesta inflamatoria postCEC.

Qin et al ¹¹⁷ analizaron niveles seriados perioperatorios de ADNmt y citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10) en 38 pacientes intervenidos de CABG. Las muestras fueron obtenidas antes del pinzamiento aórtico (T1), al final de la CEC (T2), 6 h tras CEC (T3), 12 h después de CEC (T4) y 24 h después de CEC (T5). Los resultados mostraron que los niveles plasmáticos de ADNmt se elevaron significativamente en T2 y alcanzaron su punto máximo en T4. Los niveles de TNF- α , IL-6 e IL-8 aumentaron significativamente en T2 y alcanzaron su punto máximo en T3 mientras que IL-10 se elevó y alcanzó su punto máximo en T2.

2 ■ INTRODUCCIÓN

Además, el pico de niveles plasmáticos de ADNmt se correlacionó positivamente con el pico TNF- α ($r = 0.677$, $p < 0.001$), el pico de IL-6 ($r = 0.706$, $p < 0.001$), el pico de IL-8 ($r = 0.584$, $p < 0.001$) y el pico IL-10 ($r = 0.565$, $p < 0.001$).

El mismo grupo investigador, Qin et al¹⁵³, analizó recientemente la relación de los niveles elevados de ADNmt en 68 pacientes intervenidos de CABG con CEC y la activación plaquetaria postoperatoria. Las muestras fueron tomadas tras la inducción de la anestesia (T1), al final de CEC (T2), 12h después de CEC (T3), 24h después de CEC (T4), 48h después de CEC (T5) y 72h post-CEC (T6). Sus hallazgos mostraron un aumento en el nivel de activación plaquetaria alcanzando su punto máximo en T2, y disminuyendo gradualmente de T3 a T6 ($P < 0.05$). El ADNmt aumentó después de CEC, alcanzando su punto máximo en T3 y luego disminuyó de T4 a T6 ($p < 0.05$). Además, se evidenció una correlación positiva entre estos dos parámetros ($r = 0.683$, $p < 0.0001$). Tanto TNF- α como IL-6 mostraron patrones similares al ADNmt, con un aumento de T1 a T3 y una disminución de T4 a T6 ($p < 0.05$). El análisis de subgrupos demostró además que los pacientes con mayores niveles de activación plaquetaria tenían niveles plasmáticos de ADNmt más elevados ($p < 0.05$). En definitiva, este estudio reveló los cambios dinámicos a nivel de activación plaquetaria e identificó la asociación entre la activación plaquetaria y el ADNmt plasmático, lo que sugiere un nuevo mecanismo potencial de respuesta inflamatoria post-CEC inducida por las plaquetas.

Estos mismos autores, Qin et al¹⁵⁴, analizaron el comportamiento de los niveles plasmáticos seriados en 46 pacientes intervenidos a cirugía de doble recambio valvular (mitral y aórtico). Las muestras se tomaron al ingreso (T1), al final de CEC (T2), 6h postoperatorio (T3), 12h tras CEC (T4) y 24h tras CEC (T5). El nivel de ADNmt fue significativamente mayor de T2 a T5 que T1 ($p < 0.05$). Estos niveles alcanzaron un máximo de T4 (905 ± 191 copias /mL), y en este punto se correlacionaron significativamente con los niveles pico de proteína C reactiva

($r = 0.72$, $p < 0.01$), niveles pico de péptido natriurético tipo B ($r = 0.638$, $p < 0.01$), y niveles pico de procalcitonina ($r = 0.588$, $p < 0.01$). Estos hallazgos sugieren el potencial papel pronóstico de los niveles de ADNmt en el postoperatorio de cirugía cardíaca valvular.

Paunel-Görgülü et al¹⁵⁸ estudiaron el comportamiento del ADNmt en 48 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca valvular y/o combinada con CABG. De ellos, 22 pacientes presentaron un tiempo de CEC menor de 100 min frente a 26 pacientes que presentaron más de 100 min. Las características preoperatorias de ambos grupos resultaron similares excepto para el riesgo estimado por escala Euroscore, mayor en el grupo con tiempos de CEC prolongados. Se recogieron muestras plasmáticas antes y después de la operación, así como los días 1 (d1), 2 (d3), 5 (d5) y 8 (d8) después de la intervención. Se detectó un aumento significativo de niveles circulantes de ADNmt en d1 en pacientes con CEC prolongada (> 100 min) en comparación con aquellos con tiempos de CEC más cortos (CEC < 100 min). El aumento del tiempo de CEC se asoció a niveles más elevados de ADNmt circulante, trombomodulina soluble (sCD141) e ICAM-1, que reflejan el daño endotelial. Se demostró correlación positiva entre ADNmt y sCD141 en toda la secuencia temporal. Por tanto, en este estudio se demostró que los niveles plasmáticos elevados de ADNmt podrían ser útiles para evaluar los efectos adversos de la CEC, incluyendo el daño endotelial, en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con duración prolongada de CEC.

Sandler et al¹⁵⁶ analizaron los niveles de ADNmt de 16 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca electiva valvular y/o combinada. Las muestras plasmáticas fueron recogidas preoperatoriamente, al final de CPB y en los días 1 y 2 postoperatorios. Se observó una elevación significativa de los niveles plasmáticos de ADNmt después de la CEC (aumento de seis veces después de la CEC, $p = 0.008$ y cinco veces aumentado en los días 1 - 2, $p = 0.02$). Los pacientes

2 ■ INTRODUCCIÓN

que presentaron fibrilación auricular postoperatoria mostraron mayores incrementos en ADNmt post-CEC que aquellos que no presentaron dicha arritmia postoperatoria. De forma muy interesante, se observó fibrilación auricular postoperatoria en todos los pacientes con incrementos del doble o más en relación a los niveles plasmáticos ADNmt ($p = 0.037$ vs <2 veces). Por otra parte, se evidenció que la transcripción del gen IL-6 de neutrófilos aumentó después de la intervención, demostrando que la respuesta inflamatoria fue mayor los días 1 - 2 postoperatorios ($p = 0.039$). En este estudio se relacionó por vez primera los niveles de ADNmt postCEC y la aparición de fibrilación auricular postoperatoria. Los autores sugieren que el ADNmt liberado durante la cirugía en CPB podría participar en la patogénesis la respuesta inflamatoria postCEC y en eventos relacionados, como la fibrilación auricular postoperatoria e infecciones. Por lo tanto, el ADNmt podría ser un biomarcador precoz de complicaciones postoperatorias y se enfatiza en la necesidad de estudios de intervención con fines terapéuticos sobre las vías actuación del ADNmt (fundamentalmente a nivel del receptor TLR9).

En el ámbito de la cirugía cardíaca pediátrica, Xu et al¹⁵⁷ realizaron un estudio sobre los niveles plasmáticos perioperatorios de ADNmt y citoquinas inflamatorias en 48 niños intervenidos de cierre de comunicación interventricular (edad 4.4 ± 2.3 años). Se tomaron muestras de sangre antes del pinzamiento aórtico (T1), al final de CEC (T2), y 6 h (T3), 12 h (T4) y 24 h (T5) después de CEC. Los niveles plasmáticos de ADNmt aumentaron en T2 y alcanzaron un pico en T3. Se detectaron correlaciones positivas entre el pico plasmático de ADNmt (en T3) y varios biomarcadores inflamatorios, incluyendo IL-6 (en T3) ($r = 0.62$, $P < 0.001$), IL-8 (en T2) ($r = 0.53$, $P < 0.001$) y TNF- α (en T3) ($r = 0.61$, $P < 0.001$). Estos hallazgos del estudio realizado en población pediátrica ponen de manifiesto la participación del ADNmt en la respuesta inflamatoria sistémica tras CEC.

En definitiva, los estudios actuales sobre ADNmt en cirugía cardíaca son todavía escasos pero sugieren un papel muy relevante en la patogénesis de la respuesta inflamatoria post CEC. No obstante se precisan nuevos estudios con mayor número de pacientes y características más homogéneas para tratar de esclarecer la utilidad del ADNmt como marcador predictivo de efectos adversos asociados a la respuesta inflamatoria postCEC. Hasta la fecha actual, no se han publicado datos del comportamiento del ADNmt en el postoperatorio de pacientes adultos intervenidos de recambio valvular aórtico aislado empleando los nuevos tipos de bioprótesis valvulares aórticas sin sutura.

2.2.4. INTERLEUCINA-6 en cirugía cardíaca

La interleucina (IL) -6, citoquina con efectos fundamentalmente proinflamatorios, se ha convertido en un biomarcador ampliamente utilizado en estudios sobre la función cardíaca y evaluación del daño miocárdico¹⁵⁹. La IL-6 actúa básicamente a través de dos mecanismos: vía clásica y vía de trans-señalización¹⁵⁹. A través de la primera, la IL-6 realiza sus actividades regenerativas o antiinflamatorias, mientras que la vía de trans-señalización media en los procesos proinflamatorios. Participa fundamentalmente en la respuesta inflamatoria aguda, en la activación de los linfocitos T, en la estimulación y crecimiento de fibroblastos y precursores hematopoyéticos. Además, la IL-6 es una citoquina pirógena con efectos en la cascada de coagulación, favoreciendo el aumento de factor tisular y factor VIII, así como un aumento de la producción plaquetaria y de la transcripción del gen del fibrinógeno¹⁶⁰.

Desde el punto de vista celular, la IL-6 es producida principalmente por linfocitos T activados en presencia de macrófagos o por macrófagos solos, y secundaria-mente por células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y, a su vez, la IL-6 es capaz de inhibir la liberación de IL-1 y TNF- α ¹⁶¹. Durante la fase aguda de la inflamación, la IL-6 estimularía la producción y liberación de

2 ■ INTRODUCCIÓN

proteínas hepáticas como la proteína C reactiva y, junto con TNF- α e IL-1, favorecerían la activación de linfocitos T ¹⁶². Se ha demostrado que los niveles de IL-6 son mucho más elevados en muestras de sangre obtenida del seno coronario que en la sangre arterial sistémica ¹⁶³, por lo que se deduce que el corazón podría ser una fuente importante de producción de IL-6 ².

La IL-6 juega un papel importante en la fisiopatología de enfermedad arterial coronaria ¹⁶⁴. En experimentos con animales, la IL-6 se comportó como un inductor de la hipertrofia miocárdica y, además, la terapia de combinación con IL-6 y receptor de IL-6 soluble provocaba la inhibición de la apoptosis de los cardiomiocitos y reducción secundaria del tamaño del infarto de miocardio ¹⁶⁵. Además, los niveles persistentemente elevados de IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca se han correlacionado con empeoramiento sintomático, mayores diámetros ventriculares izquierdos telediastólicos y telesistólicos, aumento del tamaño de la aurícula izquierda y una peor evolución hospitalaria tras ingreso por angina inestable ¹⁶⁶. En pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario, procedimientos de ablación de fibrilación auricular o cardioversión eléctrica, los niveles de IL-6 se asociaron a mayor riesgo de recidiva de fibrilación auricular ¹⁶⁷.

En relación al empleo de CEC, se ha demostrado una elevación de los niveles de IL-6 en relación al trauma y stress quirúrgico, la lesión por isquemia-reperfusión y la hipotermia ^{159, 168}. Las intervenciones cardíacas realizadas con CEC inducen respuestas inflamatorias locales y sistémicas, provocando efectos adversos múltiples a nivel orgánico como consecuencia de las alteraciones en la microcirculación. Como hemos visto en el **apartado 2.2.1**, la CEC activa la respuesta inflamatoria por diversos mecanismos. Los factores desencadenantes involucrados en el proceso inflamatorio pueden ser la propia agresión quirúrgica, la duración de la isquemia y reperfusión miocárdicas, la exposición de sangre al circuito de CEC o la liberación de endotoxina ¹⁶⁹. Se considera que el principal mecanismo

de la elevación de los niveles plasmáticos de IL-6 radica en la activación de células inflamatorias circulantes tras la exposición al circuito de CEC, así como a la hipotermia moderada. La propia exclusión de los pulmones durante la CEC podría contribuir al aumento de liberación de IL-6¹⁷⁰.

Por lo general, los niveles plasmáticos de IL-6 se elevan tras una hora del inicio de la CEC y alcanzan su punto máximo 3-6 horas después el inicio de CPB con una disminución gradual y constante a partir de entonces¹⁷¹. En la **Figura 11**, se muestra la evolución temporal postoperatoria de los niveles plasmáticos de IL-6 y su correlación con otros biomarcadores como el TNF- α ⁵.

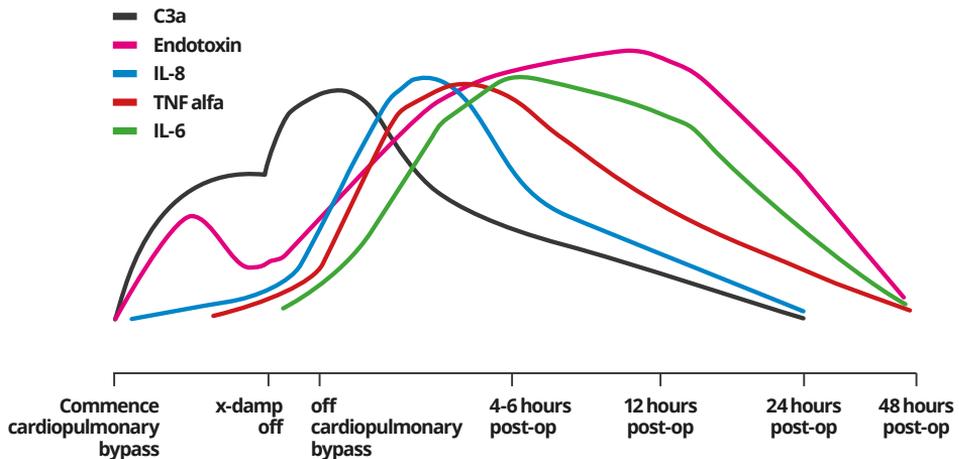


Figura 11: Evolución temporal de los niveles plasmáticos de biomarcadores de respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca (TNF- α , IL-6, C3a y endotoxina), extrapolada de múltiples estudios clínicos. Tomado, con permiso, de McGuiness et al⁵.

El aumento de niveles plasmáticos de IL-6 se ha relacionado con diversos efectos adversos evidenciados tras la CEC como la vasodilatación sistémica, la insuficiencia renal aguda y la disfunción pulmonar¹⁷²⁻¹⁷⁴. Del mismo modo, la isquemia y disfunción miocárdica se han asociado a niveles postoperatorios elevados de IL-6, de modo que a mayor tiempo de pinzamiento aórtico se obtuvieron mayores niveles de IL-6¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Asimismo, se han observado mayores niveles de IL-6 tras

cirugía valvular que tras cirugía de revascularización coronaria, probablemente debido al mayor empleo de succión hemática al reservorio de cardiectomía en la cirugía valvular ¹⁷⁸. Sin embargo, la cirugía valvular mínimamente invasiva se ha asociado a menores niveles de IL-6 y menor coagulopatía respecto a la cirugía convencional ¹⁷⁹. En relación a la cirugía con circuitos mini CEC, se han demostrado menores niveles de IL-6 respecto a la cirugía con CEC convencional ^{180, 181}. En pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco que recibieron tratamiento inmunosupresor (azatioprina y corticoides), se demostraron menores elevaciones de niveles plasmáticos de IL-6 ¹⁸². La administración precoz de esteroides, estatinas, agonistas α_2 -adrenérgicos o el condicionamiento isquémico antes la CEC pueden reducir la respuesta inflamatoria y prevenir complicaciones postoperatorias ^{109, 183, 184}. Se han estudiado diferentes agentes anestésicos (fundamentalmente desflurane y remifentanilo) que también podrían reducir las reacciones inmunológicas y disminuir la concentración de citoquinas circulantes ¹⁸⁵. La extracción extracorpórea para eliminación de IL-6 ha sido empleada con éxito si bien su uso no se ha extendido a la práctica clínica habitual ^{186, 187}.

2.2.5. TNF- α en cirugía cardíaca

El factor de necrosis tumoral α (tumoral necrosis factor alfa, TNF- α) es una potente citoquina proinflamatoria, clave en la lesión tisular post-CEC ¹⁸⁸. Es producida por macrófagos, fibroblastos y linfocitos T y B; actuando fundamentalmente a través de dos receptores TNFR1 y TNFR2 ¹⁸⁹. Sus niveles se encuentran elevados en diferentes situaciones patológicas como miocarditis, insuficiencia cardíaca, shock y lesiones de isquemia-reperfusión ^{190, 191}. Los estudios clínicos han indicado que la elevación en los niveles séricos de TNF- α se correlaciona con la disfunción miocárdica y la inestabilidad hemodinámica después de CEC ^{163, 192}. El miocardio isquémico es una fuente importante de TNF- α in vivo e in vitro ^{189, 193}. Se ha demostrado que el TNF- α tiene un efecto bifásico en la función miocárdica. La fase inicial está mediada por una inhibición del flujo de Ca intracelular independiente

del óxido nítrico, probablemente mediado por metabolitos esfingolípidos, mientras que la fase posterior es dependiente del óxido nítrico^{189, 194, 195}. El TNF- α también es un factor fundamental en el inicio de la cascada de citoquinas responsable de la inducción tisular de ICAM-1 y consiguiente secuestro de neutrófilos¹⁹⁶.

A pesar de que los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a la lesión pulmonar mediada por TNF- α tras CEC aún no se han dilucidado, la asociación entre el aumento del nivel de TNF- α y la disfunción pulmonar se ha indicado en múltiples estudios¹⁹⁷. Dauber et al¹⁹⁸ estudiaron los niveles circulantes máximos de TNF y los correlacionaron con la lesión vascular coronaria y pulmonar inducida por CEC. Los estudios de CEC en un modelo de conejo demostraron que la administración endotraqueal o la perfusión pulmonar de un anticuerpo neutralizante contra el TNF- α redujo significativamente el edema pulmonar y atenuó el daño histológico en el parénquima pulmonar^{199, 200}. En un modelo de rata, el TNF- α indujo disfunción de la barrera vascular pulmonar con aumento en el contenido de edema pulmonar y un déficit de oxigenación¹⁹⁵. Como citoquina proinflamatoria, se ha descrito que el TNF- α no solo induce directamente la apoptosis en las células epiteliales endoteliales y alveolares pulmonares, sino que también desencadena una cascada de reacciones inmunes que dañan indirectamente la función pulmonar¹⁹⁷.

De forma genérica, los niveles séricos de TNF- α se elevan a partir de la primera hora tras CEC, alcanzando un pico de concentración a las 4-6 horas y una posterior normalización a las 24-48 horas (**Figura 11**)⁵. Al igual que la IL-6, la duración de la isquemia cardíaca se ha correlacionado con mayores niveles de TNF- α ²⁰¹. Esta mayor elevación se ha asociado a aumento de la comorbilidad tras CEC en términos de aumento del sangrado postoperatorio, leucocitosis y mayor necesidad de ventilación mecánica²⁰². En este sentido, varios estudios prospectivos no aleatorizados han demostrado una mayor incidencia de niveles séricos elevados de TNF- α ^{201, 202}, niveles séricos más prolongados de TNF- α ²⁰³

y sus receptores^{162, 203} en cirugía con CEC en comparación con cirugía sin CEC. De igual forma, la cirugía cardíaca mínimamente invasiva se ha asociado a menores niveles postoperatorios de TNF- α ¹⁶².

El recubrimiento de los circuitos de CEC con heparina y superficies biocompatibles es una conocida estrategia para reducir la liberación de TNF- α y otras citoquinas²⁰⁴. No obstante, se han descrito diversas alternativas para atenuar la liberación de citoquinas, fundamentalmente de TNF- α , entre las que destaca el tratamiento con adenosina y los anticuerpos monoclonales anti-TNF, si bien la experiencia clínica es todavía escasa^{197, 205-207}.

2.3. CIRUGÍA VALVULAR AÓRTICA MÍNIMAMENTE INVASIVA

La cirugía de recambio valvular aórtico (RVA) se realiza de forma mayoritaria a través de esternotomía media longitudinal completa (abordaje estándar o convencional). La incisión se realiza longitudinalmente desde el manubrio esternal hasta el xifoides (**Figura 12**). Se trata de un abordaje bien tolerado y que ha demostrado excelentes resultados a largo plazo²⁰⁸.

En los años 90 con las mejoras en las técnicas de perfusión y canulación, la estandarización de la ecocardiografía transesofágica intraoperatoria y la utilización del CO₂ en el campo quirúrgico para evitar los embolismos aéreos, se iniciaron las técnicas de cirugía mínimamente invasiva (CMI)²⁰⁹⁻²¹¹. Fueron Cosgrove y Sabik²⁰⁹ los primeros en emplear el término “mínimamente invasivo” en relación a un procedimiento de RVA a través de una toracotomía anterior derecha con canulación femoral. No obstante, entre las diversas opciones, la miniesternotomía parcial superior en “J” ha sido la más frecuentemente empleada²¹²⁻²¹⁶. Dicho abordaje consiste en la realización de una incisión longitudinal desde el manubrio esternal hasta la altura del segundo, tercer o cuarto espacio intercostal derecho hacia donde la incisión desvía, describiendo por tanto una forma de “J” (**Figura 12**).

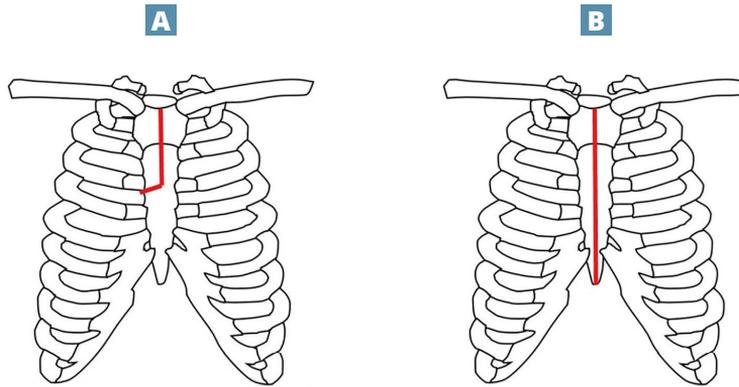


Figura 12: Representación esquemática del abordaje mediante miniesternotomía superior en "J" **(A)** frente al abordaje convencional por esternotomía media longitudinal completa **(B)**.

Fuente: Elaboración propia.

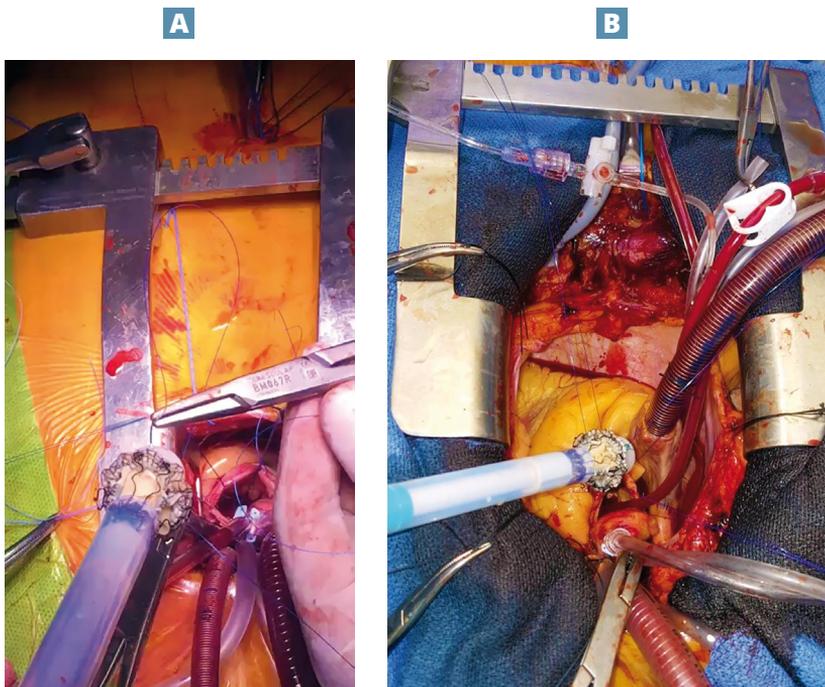


Figura 13: Imagen intraoperatoria de una cirugía de RVA mediante abordaje por miniesternotomía superior con canulación central **(A)** y por esternotomía completa convencional **(B)**. Se observa el reducido campo quirúrgico del abordaje mínimamente invasivo a través del cual se introducen las cánulas de CEC y se expone la válvula aórtica.

Fuente: Elaboración propia.

2 INTRODUCCIÓN

La CMI permite una exposición limitada del campo quirúrgico, por lo que las maniobras de canulación arterio-venosa así como la resección e implante valvular resultan más laboriosas (**Figura 13**). Por tanto, los tiempos de pinzamiento aórtico y de CEC podrían prolongarse con el consiguiente aumento teórico de complicaciones postoperatorias^{106, 217, 218}.

Si bien la esternotomía completa es habitualmente bien tolerada, la CMI preserva una mejor integridad de la caja torácica favoreciendo la mecánica respiratoria así como un mejor movilidad postoperatoria y recuperación funcional del paciente²¹⁰. Más allá del efecto cosmético, el empleo de abordajes CMI parece especialmente relevante en pacientes con mayor fragilidad, edad avanzada, enfermedad pulmonar u obesidad (**Figura 14**)²¹⁹.



Figura 14: Herida quirúrgica tras reemplazo valvular aórtico mediante miniesternotomía superior (**A**) y tras esternotomía convencional (**B**). Fuente: *Elaboración propia*.

De forma genérica podríamos afirmar que, esta técnica conlleva de forma pareja beneficios y riesgos potenciales que provocan controversia en la literatura médica.

En este sentido, algunas variantes de CMI con canulación periférica (fundamentalmente femoral) o puertos accesorios para la exposición quirúrgica pueden provocar incluso mayores molestias e insatisfacción en los pacientes por lo que muchos grupos quirúrgicos optan por la canulación central²²⁰. En la actualidad, tanto las guías clínicas europeas y americanas de tratamiento de valvulopatías como la International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery no realizan recomendaciones específicas en relación a los abordajes CMI para RVA^{27,62,221}.

En las dos últimas décadas existen diversos estudios observacionales, mayoritariamente unicéntricos, en los que se describen las ventajas asociadas al RVA mediante CMI en comparación con la cirugía convencional^{211, 213, 219, 220, 222-234}. En un metaanálisis realizado por Brown et al²¹², se analizaron dichos estudios indicando que la CMI se muestra como una técnica segura, aunque asociada a mayores tiempos de pinzamiento aórtico y CEC (diferencia media 7.90 minutos, IC 95% 3.50 a 10.29 minutos, y 11.46 minutos, IC 95% 5.26 a 17.65 minutos, respectivamente). Las estancias en postoperatorias en UCI y hospitalaria fueron más cortas con la CMI (diferencia medias 0.46 días, IC 95% 0.72 a 0.20 días, y 0.91 días, IC 95% 1.45 a 0.37 días, respectivamente). La CMI tuvo un tiempo de ventilación mecánica más corto y una menor hemorragia postoperatoria en las primeras 24 horas (diferencia medias 2.1 horas, IC 95% 2.95 a 1.30 horas, y 79 ml, IC 95% 23 a 136 ml, respectivamente). No obstante, los autores apuntan que los cuatro estudios aleatorizados existentes hasta 2006²³⁵⁻²³⁸ tienden a demostrar que no hay diferencia entre miniesternotomía y esternotomía completa, si bien entre los cuatro estudios suman únicamente 140 pacientes en cada grupo comparativo. La tasa de conversión de esternotomía parcial a convencional fue del 3.0%. (IC 95%: 1.8% a 4%).

Recientemente, la *Cochrane Database of Systematic Reviews* ha publicado una exhaustiva revisión para tratar de clarificar la evidencia de los efectos de la CMI

2 ■ INTRODUCCIÓN

(esternotomía parcial superior) frente a la esternotomía completa convencional en pacientes intervenidos de RVA ²³⁹. En la actualidad existen 7 estudios aleatorizados (511 pacientes en total) que comparan ambas opciones terapéuticas ^{235-238, 240-242}. No se describieron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad de la CMI frente a la cirugía convencional (RR 1.01, IC 95% 0.36 a 2.82). En los pacientes intervenidos de RVA a través de una CMI no hubo evidencia de un aumento ni en el tiempo de bypass cardiopulmonar (diferencia media 3.02 minutos, IC 95% -4.10 a 10.14) ni el tiempo de pinzamiento aórtico (diferencia media 0.95 minutos, IC del 95%: -3.45 a 5.35). La hemorragia postoperatoria fue menor en el grupo CMI (diferencia media -158.00 mL, IC 95% -303.24 a -12.76). No hubo cambios en las escalas de puntuación de dolor, pero se evidenció un aumento en las pruebas de función pulmonar postoperatorias en el grupo CMI (diferencia media 1.98% FEV1, IC 95% 0.62 a 3.33). Se evidenció reducción en la estancia en UCI en los pacientes del grupo CMI (diferencia media -0.57 días, IC 95%: -0.93 a -0.20). En relación al resto de parámetros estudiados (tiempo de ventilación quirúrgica, estancia hospitalaria global, infección de herida quirúrgica y fibrilación auricular postoperatoria), se observó una tendencia favorable a la CMI, sin llegar a alcanzar significación estadística. No obstante, los autores de la revisión enfatizan en las importantes limitaciones para la realización del metaanálisis, calificando la calidad de la evidencia como baja-moderada según los estándares Cochrane Library. Además, el reducido tamaño muestral limita el poder estadístico del estudio para demostrar diferencias en eventos con baja prevalencia. En conclusión, los autores sugieren la necesidad de un estudio aleatorizado con diseño y poder estadístico adecuados que incluya análisis de coste, marcadores de calidad de vida del paciente y mediciones cuantitativas y de imagen de reserva fisiológica.

En definitiva, la evidencia actual de los estudios aleatorizados muestra el RVA mediante CMI como una técnica segura y realizable en unos tiempos quirúrgicos al menos similares a la cirugía convencional. Además, la CMI preserva una mejor

mecánica ventilatoria, reduce el sangrado postoperatorio y disminuye la estancia postoperatoria en UCI. No obstante, muchos de los beneficios previamente reportados en amplias series no se han podido corroborar.

Sin duda, uno de los mayores sesgos del abordaje CMI reside en que su mayor dificultad técnica implica que mayoritariamente sea realizada en centros con un volumen elevado de pacientes e incluso por cirujanos con amplia experiencia. En este sentido, resulta especialmente interesante el análisis realizado por Merk et al²⁴³ sobre la experiencia en el hospital de Leipzig (Alemania), uno de los hospitales europeos más reputados en CMI. Tras la realización de un emparejamiento por puntuación de propensión, se obtuvieron 477 pares de pacientes para su análisis (RVA mediante cirugía convencional versus CMI). Los autores señalan que a pesar que la CMI se asoció a mayores tiempos de pinzamiento aórtico y CEC, se obtuvieron mejores resultados de forma estadísticamente significativa en el grupo CMI en términos de supervivencia a corto y largo plazo. Los propios autores indican que “la razón de la mejoría en la supervivencia es desconocida y podría estar relacionada con el menor trauma quirúrgico o la recuperación postoperatoria más rápida con menores complicaciones”. Sin embargo, a continuación señalan que “el hecho de que el recambio valvular aórtico mediante CMI tienda a ser realizado por los cirujanos más experimentados puede tener un impacto importante” y, por lo tanto, suponer un sesgo muy relevante.

En conclusión, podríamos afirmar que la mayor complejidad técnica de la CMI ha limitado claramente su expansión a muchos grupos quirúrgicos. Sin embargo, el diseño de las nuevas bioprótesis valvulares aórticas sin sutura las ha convertido en el complemento perfecto para la CMI²⁴⁴. De esta forma, no sólo se estandariza la cirugía de RVA mediante CMI sino que se podrían reducir drásticamente los tiempos quirúrgicos; y, por tanto, evitar tiempos prolongados de pinzamiento aórtico y de CEC que pudiesen contrarrestar los beneficiosos efectos de la CMI.

2.4. BIOPRÓTESIS SIN SUTURA

2.4.1. *Bioprótesis valvular Perceval*®

La prótesis valvular aórtica sin sutura Perceval® (Livanova Sorin Group, Saluggia, Italia) está formada por tres velos de pericardio bovino fijados a un stent metálico de níquel y titanio (nitinol) (**Figura 15**).

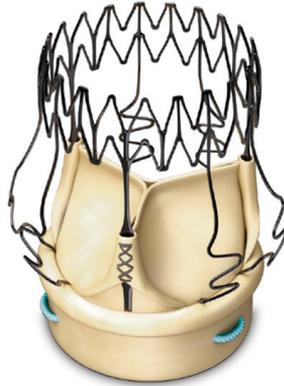


Figura 15: Bioprótesis valvular sin sutura Perceval®

Fuente: imagen modificada de "www.livanova.sorin.com".

En correspondencia con cada seno valvular, la prótesis tiene tres marcas que permiten el paso de puntos que servirán para guiar el implante valvular (dichos puntos guía son retirados una vez liberada la prótesis). El stent consta de dos anillos metálicos, situados en la parte proximal y distal, que están conectados por finos postes metálicos, que proporcionan el anclaje de la prótesis a nivel de los senos de Valsalva²⁴⁵. El material de la prótesis es flexible y elástico, permitiendo su deformación y posterior recuperación de la conformación inicial. Por tanto, la prótesis puede ser colapsada durante su implante y posteriormente se libera alcanzando su dimensión original. Es importante señalar que el grado de colapso estas prótesis valvulares no es tan agresivo como en el caso de las prótesis percutáneas, ya que estas últimas se introducen a través de catéteres de 21F o menores. En el caso de la bioprótesis Perceval®, el diámetro de la prótesis colapsada es mayor de 15mm (**Figura 16**).

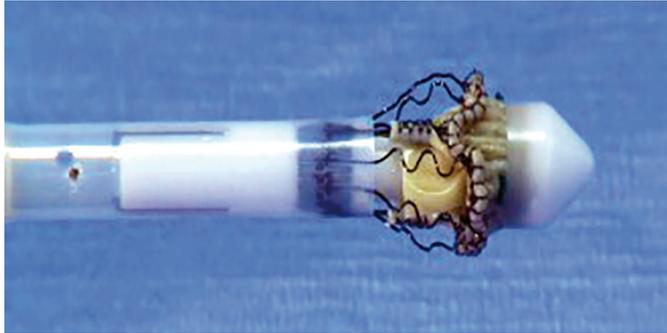


Figura 16: Imagen de la bioprótesis sin sutura Perceval® colapsada y acoplada en el vástago de implante.

Fuente: imagen modificada de "www.livanova.sorin.com"

En este sentido, mediante estudios histológicos y microscopía electrónica se han examinado los velos de la prótesis Perceval® tras su colapso y liberación mostrando una óptima coaptación, ausencia de fisuras, perforación o pliegues²⁴⁶. Este hecho podría adquirir especial relevancia en relación a la durabilidad de la bioprótesis a largo plazo. Los velos de pericardio bobino y su conformación son idénticos a los de la bioprótesis convencional Sorin Pericarbon®. Los resultados a largo plazo (14 años) de esta bioprótesis convencional muestran ausencia de deterioro estructural de la válvula en el 67.5%, 88.9% y 68.2% de los pacientes con RVA en general, en aquellos mayores de 70 años y en aquellos de 60 - 70 años, respectivamente²⁴⁷.

Las bioprótesis sin sutura Perceval® presentan, a diferencia de las bioprótesis convencionales, un elevado perfil de altura que comprende desde el anillo valvular aórtico hasta la unión sino-tubular (**Figura 17**). A nivel ecocardiográfico, esta conformación se manifiesta con claridad apreciándose la extensión del stent metálico desde prácticamente la unión mitro-aórtica hasta el nivel de la unión sino-tubular (**Figura 18**).

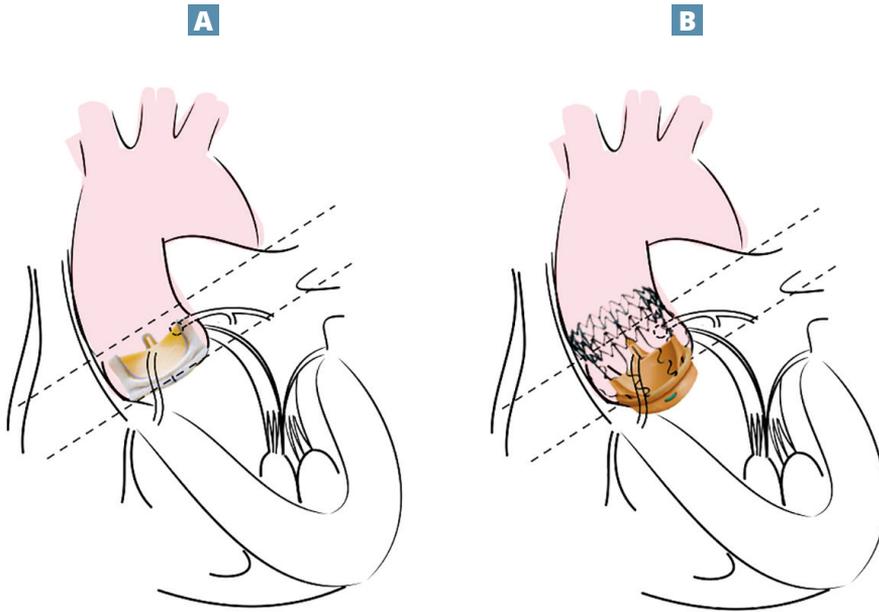


Figura 17: Ilustración comparativa de la adaptación a la raíz aórtica de la bioprótesis convencional **(A)** y la bioprótesis sin sutura **(B)**.

Fuente: Elaboración propia

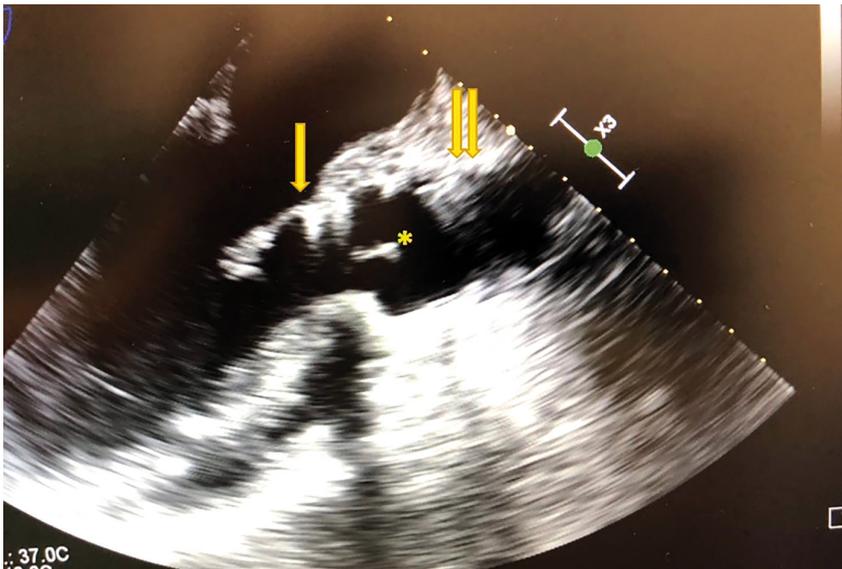


Figura 18: Imagen obtenida mediante ecocardiografía transesofágica (eje largo medioesofágico) de la bioprótesis valvular aórtica Perceval. Se aprecia el stent metálico y su sombra acústica desde la unión mitro-aórtica (**flecha simple**) hasta la unión sino-tubular (**doble flecha**), así como la coaptación de los velos valvulares (*).

Fuente: Elaboración propia.

2.4.2. Técnica de implante

El implante de la bioprótesis Perceval® precisa la realización de una aortotomía transversal alta (al menos 4 cm sobre el plano valvular), a través de la cual se realiza la resección de la válvula aórtica nativa con decalcificación completa del anillo aórtico. A continuación se realiza la medición del anillo aórtico con los medidores específicos para cada tamaño: **S** (19 - 21mm), **M** (21 - 23mm), **L** (23 - 25mm) y **XL** (25 - 27mm). Una vez decidido el tamaño protésico, y al mismo tiempo que se realiza el colapso o reducción de la prótesis en el soporte de implante, se colocan tres puntos guía de monofilamento 4 - 0 en la parte más caudal (nadir) de cada comisura^{248, 249}. Estos tres puntos guía se pasan a través de los tres ojales que dispone la prótesis para, a continuación, realizar la liberación de la válvula a nivel del anillo aórtico bajo visión directa (**Figura 19**). Posteriormente, se aplica suero caliente y se realiza una valvuloplastia sobre el stent de nitinol (presión de inflado de 4 atmósferas durante 30 segundos). A continuación, se retiran los puntos guía y se procede finalmente al cierre de la aortotomía de forma convencional.

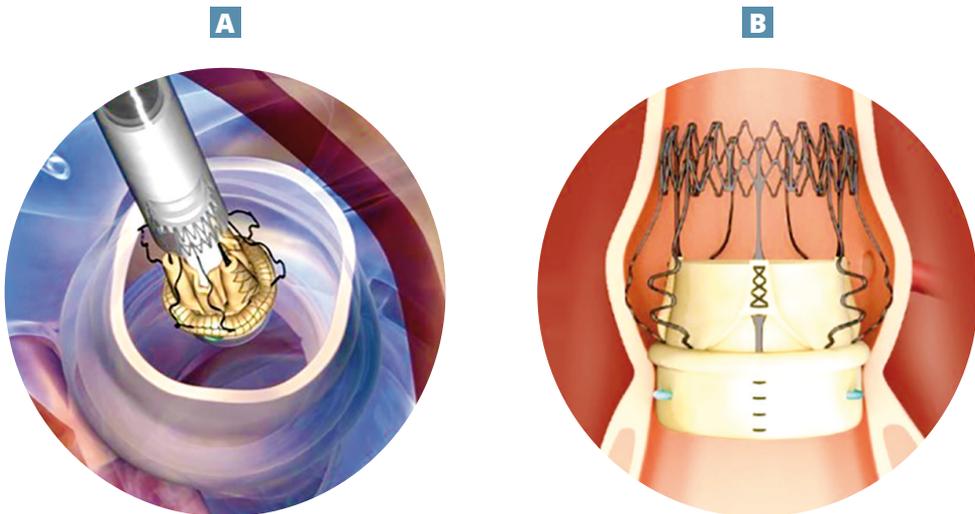


Figura 19: Aproximación de la bioprótesis Perceval® colapsada a la raíz aórtica (**A**) e ilustración la adaptación anatómica de la bioprótesis una vez desplegada (**B**).

Fuente: imagen modificada de "www.livanova.sorin.com".

2.4.3. Evolución histórica y resultados

El concepto de bioprótesis valvular aórtica sin sutura fue inicialmente publicado por Magovern y Cromie a principios de 1960²⁵⁰⁻²⁵³. Desde un principio se evidenció una mayor facilidad de la técnica quirúrgica de implante repercutiendo en unos menores tiempos de pinzamiento aórtico y de CEC. No obstante, este concepto de prótesis sin sutura se abandonó tras comprobarse frecuentes complicaciones como fugas perivalvulares, dehiscencias en pacientes con raíz aórtica dilatada o fenómenos tromboembólicos.

Sin embargo, los grandes avances tecnológicos de la pasada década permitieron el desarrollo de nuevas prótesis valvulares aórticas sin sutura (Perceval®) con resultados prometedores²⁵⁴. Desde 2007, se han realizado 3 ensayos clínicos multicéntricos consecutivos para demostrar la seguridad y eficacia de esta bioprótesis: PILOT, PIVOTAL y CAVALIER. En los dos primeros estudios se incluyeron, respectivamente, 30 y 150 pacientes mayores de 75 años²⁵⁵⁻²⁵⁷. Con cinco años de seguimiento, los resultados del estudio PILOT mostraron no sólo la seguridad de la prótesis sino un excelente rendimiento hemodinámico especialmente en pacientes con anillo aórtico pequeño²⁵⁸. El estudio CAVALIER, desarrollado para evaluar la seguridad y efectividad de la prótesis Perceval® para la obtención del marcado CE, incluyó una serie de pacientes más extensa: 658 pacientes intervenidos en 25 centros europeos (mayores de 65 años con un riesgo quirúrgico medio Euroscore de $10.2\% \pm 7.8$)^{259, 260}. En este estudio, se confirmaron los hallazgos previos mostrando una baja tasa de mortalidad y complicaciones a pesar de ser una población con riesgo quirúrgico elevado. La mortalidad anual y por causa cardíaca fue de 8.1% y 4.5%, respectivamente. En relación a las complicaciones al seguimiento, se observaron unas tasas de 3.0% para el accidente cerebro-vascular, 1.9% para la reoperación relacionada con la prótesis, 1.4% para endocarditis y 0.6% para fugas paravalvulares mayores. Por otra parte, no se evidenció ninguna trombosis de la válvula, migración o deterioro estructural. La clase funcional clínica de los pacientes mejoró por lo menos un nivel en un 77.5%

de los casos y permaneció estable al seguimiento (70.4% clase I o II de la NYHA en 1 año). En relación al comportamiento hemodinámico, el área valvular aórtica efectiva fue de $1.5 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ (gradiente medio de presión $9.2 \pm 5.0 \text{ mmHg}$). La masa ventricular izquierda disminuyó de 138.5 g/m^2 antes de la cirugía a 115.3 g/m^2 en 1 año ($p < 0.001$). Al seguimiento anual, ningún paciente presentó fuga periprotésica severa, mientras que se evidenció fuga periprotésica leve y moderada en un 2.8 y 0.5% de los pacientes, respectivamente. La tasa de necesidad de implante de marcapasos perioperatorio fue de 8.1%.

Sin duda, las válvulas aórticas sin sutura han despertado un interés creciente en múltiples grupos quirúrgicos hacia esta tecnología. Este hecho se pone de manifiesto en el gran número de publicaciones indexadas en PUBMED desde el primer artículo de implante de bioprótesis Perceval®, publicado en 2008 el grupo de Shresta et al²⁵⁴ (**Figura 20**).

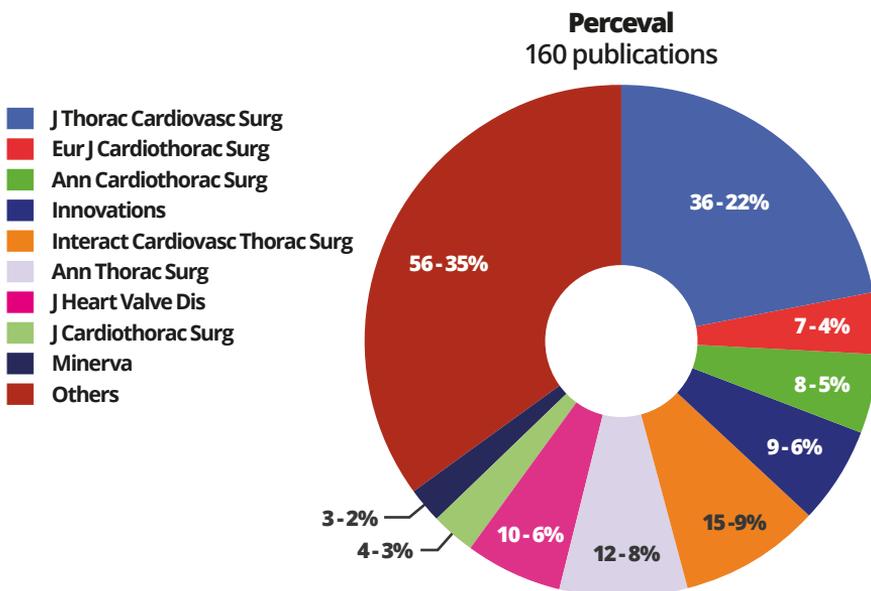


Figura 20: Publicaciones indexadas en PUBMED en relación a la bioprótesis Perceval, desde el año 2008 al 2017 y desglose por las principales revistas con mayor impacto en el área quirúrgica cardiovascular.

Fuente: Elaboración propia.

En la mayor parte de las publicaciones referidas se trata de estudios unicéntricos en los que se hace referencia a la experiencia a corto-medio plazo y se analizan los resultados obtenidos^{254, 261-281}. Las conclusiones fundamentales señalaban una mayor facilidad de implante de las bioprótesis sin sutura favoreciendo abordajes mínimamente invasivos; así como un excelente rendimiento hemodinámico, especialmente en pacientes con raíces aórticas pequeñas^{244, 261, 282-290}.

Sin embargo, tan sólo existen 6 estudios comparativos de bioprótesis Perceval® frente a bioprótesis aórticas convencionales^{286, 291-295}. Recientemente, el grupo de Meco M et al²⁹⁶ realizó un metaanálisis de estos estudios para evaluar la evidencia científica actual. En la **Tabla 6** se exponen las principales características de los estudio comparativos.

	Año	Lugar	Periodo del estudio	Nº pacientes Perceval®	Nº pacientes convencional	Tipo de estudio	Media de seguimiento (años)
Muneretto ²⁹⁴	2014	Brescia, Italia	Octubre 2010 – Febrero - 2013	204	204	PSM	1.9 ± 0.6
Gilmanov ²⁹¹	2014	Massa, Italia	Agosto 2004 – Enero 2014	133	133	PSM	1.5 ± 0.6
Dalen ²⁹²	2015	6 centros europeos	Junio 2007 – Abril 2014	171	171	PSM	12.7 ± 0.6
Santarpino ²⁹⁵	2013	Nurenberg, Alemania	Marzo 2010 – Diciembre 2011	50	50	EPO	No
D'Onofrio ²⁹³	2012	Tres centros italianos	Marzo 2011 – Septiembre 2011	31	112	PSM	No
Shrestha ²⁸⁶	2013	Hannover, Alemania	Abril 2007 – Diciembre 2012	50	70	ER	1.8 ± 1.4

Tabla 6: Estudios comparativos de bioprótesis Perceval® frente a bioprótesis convencional.

PSM: Propensity score matching; **EPO:** Estudio prospectivo observacional;

ER: Estudio Retrospectivo.

Fuente: Modificado, con permiso, de Meco et al²⁹⁶.

En total se incluyeron 639 pacientes con cirugía de RVA con válvula Perceval® (grupo P) y 760 con bioprótesis convencional (grupo C). De forma similar a los estudios previos, los tiempos de isquemia y circulación extracorpórea fueron significativamente menores en el grupo P. No se hallaron diferencias en la mortalidad postoperatoria (Grupo P 2.8% versus Grupo C 2.7%, odds-ratio [OR]: 0.99 IC 95% 0.52 a 1.88; p=0.98) ni en la mortalidad anual. La incidencia

de insuficiencia renal postoperatoria fue menor en el grupo P en comparación con el grupo C (2.7% versus 5.5%; OR: 0.45 IC 95% 0.25 a 0.80; $p = 0.007$). La incidencia de accidente cerebrovascular (2.3% versus 1.7%; OR: 1.34 IC 95% 0.56 a 3.21; $p = 0.51$) y fuga periprotésica (3.1% versus 1.6%; OR: 2.52 IC 95% 0.60 a 1.06; $p = 0.21$) fue similar, mientras el requerimiento de transfusiones hemáticas de los pacientes del grupo P fueron menores que las de los pacientes del grupo C (1.16 ± 1.2 versus 2.13 ± 2.2 ; diferencia de medias: 0.99 IC 95% 1.22 a 0.75; $p = 0.001$). La necesidad de implante de marcapasos fue mayor en el grupo P frente al grupo C (7.9% versus 3.1%; OR: 2.45 IC 95% 1.44 a 4.17; $p = 0.001$), mientras que el rendimiento hemodinámico evaluado mediante ecocardiografía fue mejor en el grupo P (gradiente transvalvular aórtico 23.42 ± 1.73 mmHg versus 22.8 ± 1.86 mmHg; diferencia media: 0.90 IC 95% 0.62 a 1.18; $p = 0.001$), incluso durante el seguimiento (10.98 ± 5.7 mmHg versus 13.06 ± 6.2 mmHg; diferencia de medias: 2.08 IC 95% 3.96 a 0.21; $p = 0.030$). En definitiva, los autores concluyen que la bioprótesis Perceval® mejora la recuperación postoperatoria comparada con la bioprótesis convencional, enfatizando que las prótesis sin sutura se muestran como una opción prometedora para los pacientes con perfil de alto riesgo quirúrgico.

Objetivos



3

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

3.1.1. Fase preliminar (julio 2013 – marzo 2014, introducción progresiva de la técnica de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI):

- ▶ Comparar los tiempos quirúrgicos de implante protésico y la respuesta inflamatoria postoperatoria subsiguiente (valorada fundamentalmente mediante medición de niveles plasmáticos de citoquinas, ADNmt y marcadores de daño miocárdico) con el empleo de bioprótesis sin sutura respecto a las prótesis convencionales, ambas mediante abordaje mínimamente invasivo.

3.1.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC (abril 2014 – diciembre 2015):

- ▶ Evaluar la seguridad y eficacia, en términos de resultados clínicos y ecocardiográficos, de la implementación de un programa de recambio valvular aórtico con prótesis sin sutura mediante abordaje mínimamente invasivo en pacientes mayores de 75 años en nuestro centro, en comparación con el abordaje estándar (bioprótesis convencional mediante esternotomía media longitudinal completa) con arreglo a las guías clínicas de reporte de morbi-mortalidad tras cirugía cardíaca (STS, AATS, EACTS, VARC-2)²⁹⁷⁻²⁹⁹.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ▶ Evaluar diferencia entre las dos cohortes respecto a estancias hospitalarias (estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos -UCI- y estancia postoperatoria global, y tasa de reingreso precoz (< 30 días).
- ▶ Analizar y comparar las necesidades transfusionales postoperatorias en ambas cohortes de pacientes.
- ▶ Evaluar el impacto del programa de implante de bioprótesis valvulares aórticas sin sutura en la actividad global del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC.

Hipótesis Principal



4

4.1. FASE PRELIMINAR (JULIO 2013 – MARZO 2014, INTRODUCCIÓN PROGRESIVA DE LA TÉCNICA DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESIS SIN SUTURA MEDIANTE CMI):

- ▶ **H0:** No existe reducción significativa del tiempo de pinzamiento aórtico y de CEC ni reducción de la respuesta inflamatoria postCEC del implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura (Grupo P) respecto al implante de bioprótesis convencional (Grupo C), ambas con abordaje por miniesternotomía superior.
- ▶ **H1:** Existe reducción del tiempo de pinzamiento aórtico y de CEC y de la respuesta inflamatoria postCEC del implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura (Grupo P) respecto al implante de bioprótesis convencional (Grupo C), ambas con abordaje por miniesternotomía superior.

4.2. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC (ABRIL 2014 – DICIEMBRE 2015):

- ▶ **H0:** En términos clínicos y ecocardiográficos, no existen diferencias significativas tras la implementación de un programa de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI frente al abordaje convencional (bioprótesis suturadas mediante abordaje por esternotomía completa).
- ▶ **H1:** Existen diferencias significativas, en términos clínicos y/o ecocardiográficos, tras la implementación de un programa de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI frente al abordaje convencional (bioprótesis suturadas mediante abordaje por esternotomía completa).

Tipo de Estudio



5

Se trata de dos tipos de estudios diferenciados en cuanto a su objetivo, diseño y metodología; si bien ambos tratan de evaluar el papel de la CMI en el RVA con válvula sin sutura en nuestro centro. Los estudios fueron realizados en diferente período cronológico, tal y como se expone gráficamente en la **Figura 21**.

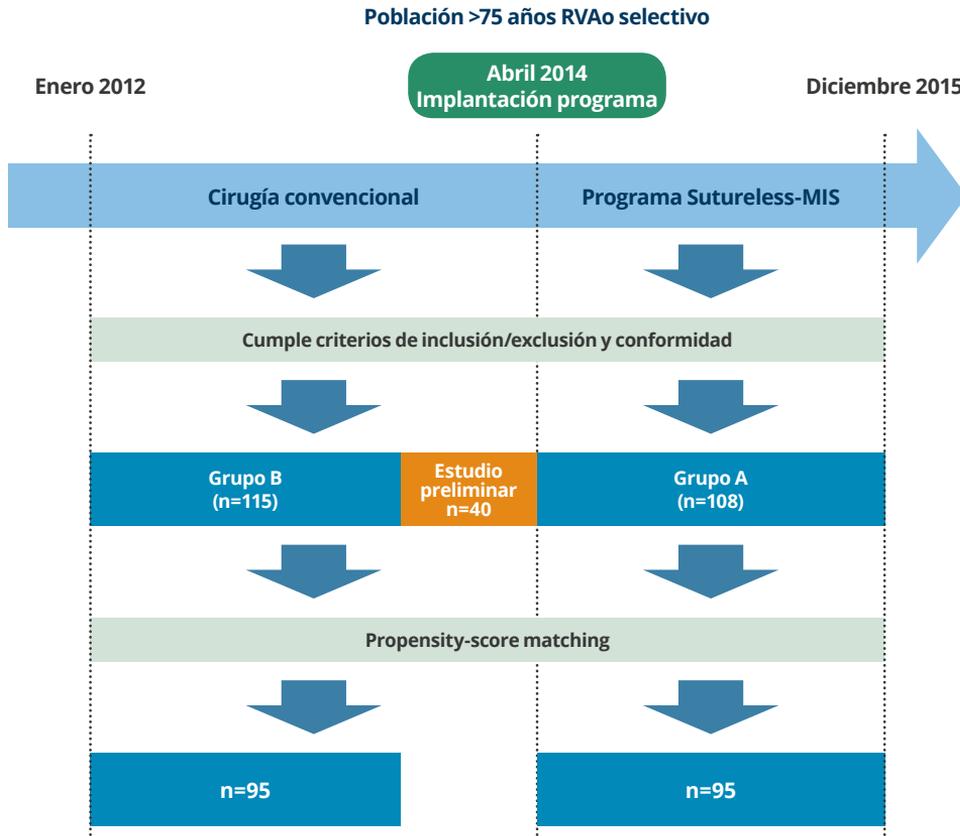


Figura 21: Esquema de los estudios realizados para la presente tesis doctoral.

Fase preliminar (estudio clínico aleatorizado, n = 40): Realizado desde julio de 2013 a marzo de 2014. Evaluación del programa CMI-Sin sutura en el CHUAC:
 Grupo A (n = 108, desde abril de 2014 a diciembre de 2015) Vs
 Grupo B (n = 115, desde enero de 2012 a junio de 2013).

Fuente: Elaboración propia.

5.1. FASE PRELIMINAR (JULIO 2013 – MARZO 2014):

Se corresponde al período de introducción progresiva de la técnica de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado abierto.

Población de estudio: Pacientes mayores de 75 años con EA grave e indicación de intervención quirúrgica electiva en el CHUAC. Se realizó aleatorización en dos grupos, según se muestra en la **Figura 22**.

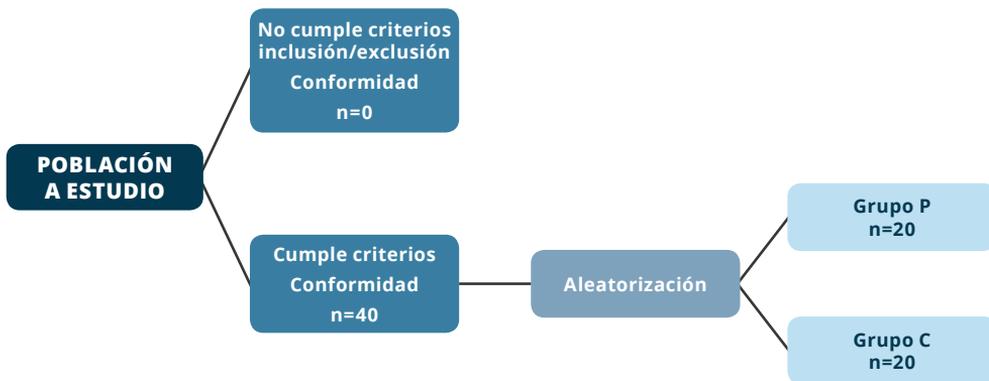


Figura 22: Diseño del estudio aleatorizado (estudio preliminar).

Fuente: Elaboración propia.

- ▶ **Grupo P (n = 20):** Recambio valvular aórtico mediante miniesternotomía e implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura (Perceval®).
- ▶ **Grupo C (n = 20):** Recambio valvular aórtico mediante miniesternotomía e implante de bioprótesis valvular aórtica convencional (Mitroflow®).

5.2. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC (ABRIL 2014 – DICIEMBRE 2015):

Se corresponde con el periodo de desarrollo del programa Sin sutura-CMI en el CHUAC (abril 2014) hasta diciembre de 2015.

Se trata de un estudio de cohortes ambispectivo (retro- y prospectivo), en el que se analizan variables clínicas y ecocardiográficas del grupo de pacientes intervenidos tras la implementación del programa de sin sutura-CMI en el CHUAC (Grupo A), comparado con el grupo de pacientes con cirugía convencional (bioprótesis suturadas mediante esternotomía completa) intervenidos previamente en nuestro hospital en el período comprendido entre enero de 2012 y junio de 2013 (Grupo B). Se realizó emparejamiento de grupos mediante puntuación de propensión (propensity score matching 1:1), tal como se ilustra en la **Figura 21**.

Material y Métodos

6

6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se divide en dos fases diferenciadas y consecutivas cronológicamente:

6.1.1. Fase preliminar (julio 2013 – marzo 2014, introducción progresiva de la técnica de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI):

Tras la aprobación por parte del Comité Ético de Galicia (**Anexo B**) y con la conformidad del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (**Anexo C**), la introducción de las bioprótesis sin sutura en nuestro centro tuvo lugar en julio de 2013 para la realización de un estudio clínico aleatorizado (fase preliminar), cuyo objetivo era evaluar el impacto de esta nueva prótesis en los tiempos quirúrgicos y en la subsiguiente respuesta inflamatoria. Por tanto, este período inicial se corresponde con fase de incorporación de una nueva técnica por lo que todas las intervenciones quirúrgicas de esta fase preliminar fueron realizados por los mismos tres cirujanos.

Los tiempos prolongados de pinzamiento aórtico y de CEC se han relacionado con mayor morbilidad quirúrgica fundamentalmente en pacientes añosos y de mayor riesgo quirúrgico^{217,300,301}. Según se ha reportado^{245,301-304}, las nuevas prótesis valvulares aórticas sin sutura son unos dispositivos seguros, eficaces y que favorecen un implante más sencillo y rápido ya que, a diferencia de las prótesis convencionales, no es necesaria la colocación de puntos de sutura a lo largo de todo anillo valvular. No obstante, esa disminución de los tiempos quirúrgicos puede estar sesgada tanto por la selección de casos como de cirujanos que realizan la técnica. En la fecha de realización del estudio preliminar no existían estudios aleatorizados comparando el implante de ambos tipos de bioprótesis realizado por los mismos cirujanos y mediante CMI, evaluando y cuantificando el impacto en dichos tiempos quirúrgicos, que constituyen un factor pronóstico muy relevante en la morbilidad postoperatoria^{98, 105, 106, 217, 300, 305-312}.

Por otra parte, se desconoce si la disminución de los tiempos de isquemia y CEC en el RVA que potencialmente presentan las válvulas sin sutura, se correlacionan con una disminución de los marcadores de inflamación sistémicos postCEC (citoquinas y ADNmt). Dichos marcadores de inflamación sistémica son expresión del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica postoperatorio, que desemboca en aumento de la morbimortalidad postquirúrgica^{98, 105, 106, 305-313}.

6.1.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC (abril 2014 – diciembre 2015):

Desde abril de 2014, el abordaje de elección para pacientes mayores de 75 años con EA grave con indicación quirúrgica es el implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI. El presente estudio tiene como objetivo evaluar los resultados clínicos y ecocardiográficos a corto plazo con el empleo de prótesis valvulares aórticas sin sutura mediante CMI frente a lo que se ha considerado tradicionalmente el “gold standard”: implante de prótesis valvulares aórticas convencionales mediante esternotomía completa. Se trata, en definitiva, de evaluar los resultados iniciales de la implantación de un programa de RVA mediante CMI en nuestro centro.

Un abordaje mínimamente invasivo (miniesternotomía superior) empleando una bioprótesis valvular aórtica que disminuya de manera importante los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC y consecuentemente el síndrome inflamatorio postCEC, podría contribuir a mejorar los resultados de la cirugía de RVA fundamentalmente en pacientes mayores, con comorbilidades asociadas y por tanto de mayor riesgo quirúrgico. De esta manera, se ampliaría el rango de pacientes que se beneficiarían del RVA convencional por miniesternotomía superior y que en la actualidad se consideran de elevado riesgo quirúrgico, ya que los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC prolongados suponen un factor pronóstico muy relevante³¹⁴. A día de hoy, los pacientes considerados de riesgo

elevado-intermedio o con contraindicación quirúrgica se consideran subsidiarios de recambio valvular aórtico transcatóter (TAVI). A pesar de los avances tecnológicos en los últimos años, esta técnica todavía presenta una mayor tasa de fugas paravalvulares (con repercusión en la evolución clínica de los pacientes y mortalidad tardía), una tendencia (no estadísticamente significativa) a mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares durante el primer mes y un coste más elevado que el recambio valvular convencional^{313, 315-318}.

6.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Tomando ambos estudios (preliminar y evaluación del programa CMI-Sin sutura en el CHUAC), la población del estudio fueron los pacientes mayores de 75 años con EA grave con indicación quirúrgica e intervenidos de forma electiva en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, desde enero de 2012 a diciembre de 2015, cumpliendo los criterios de inclusión establecidos y no presentando ningún criterio de exclusión.

El riesgo quirúrgico de los pacientes se estimó siguiendo la escala Euroscore I y II. La decisión de contraindicar la cirugía convencional y derivar a un paciente a TAVI durante el todo el período del estudio se realizó de forma colegiada por un "heart-team" (un cirujano, un cardiólogo intervencionista, un cardiólogo clínico y un anestesista), teniendo en cuenta que se han considerado subsidiarios de TAVI pacientes con gran comorbilidad o criterios de inoperabilidad por cuestiones anatómicas (por ejemplo, aorta en porcelana).

En relación a la fase preliminar del estudio, las muestras y datos necesarios para el desarrollo de nuestra investigación se han obtenido de pacientes que habían aceptado participar con la Colección de muestras para el desarrollo de la Línea de Investigación en insuficiencia cardíaca, creada bajo la responsabilidad del Dr. Víctor Bautista Hernández, director de esta tesis doctoral. La indicada

Colección de muestras y datos está debidamente inscrita en el Registro Nacional de Biobancos en la Sección de Colecciones con Código: C.0000221 y ha sido autorizada por el Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIG) con Código de Registro: 2012/194.

6.3. SELECCIÓN, EXCLUSIÓN Y RETIRADA DE PACIENTES

6.3.1. Criterios de Inclusión:

6.3.1.1. Fase preliminar (julio 2013 – marzo 2014, introducción progresiva de la técnica de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI):

- ▶ Pacientes con 75 años o más (población con indicación de prótesis valvular aórtica biológica).
- ▶ Pacientes con EA o doble lesión aórtica con indicación quirúrgica.
- ▶ Pacientes con riesgo quirúrgico Euroscore >5% y candidatos para RVA mediante bioprótesis.
- ▶ Pacientes que manifestasen estar conformes con la participación en el estudio y que firmasen el consentimiento informado.
- ▶ Pacientes que estuviesen dispuestos a colaborar en el seguimiento clínico, ecocardiográfico y analítico que forman parte del protocolo de este estudio.

6.3.1.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC (abril 2014 – diciembre 2015):

Los criterios de inclusión fueron idénticos a los de la fase preliminar, aplicados al período de tiempo señalado, con la exclusión de la conformidad para el estudio analítico de marcadores inflamatorios (específico de la fase preliminar).

Para el grupo control se obtuvo la información de la base de datos creada por el Servicio de Cirugía Cardíaca. Se estudiaron los pacientes intervenidos desde enero de 2012 a diciembre de 2013, bajo los mismos criterios de inclusión y exclusión referidos en el presente apartado.

6.3.2. Criterios de Exclusión:

Los criterios de exclusión son comunes para el estudio preliminar y el estudio de evaluación del programa CMI-Sin sutura en el CHUAC.

- ▶ Pacientes involucrados en otro ensayo clínico.
- ▶ Pacientes con cirugía cardiaca previa.
- ▶ Pacientes que precise otro procedimiento cardiaco concomitante diferente al reemplazo valvular aórtico.
- ▶ Pacientes que precisen cirugía no electiva.
- ▶ Pacientes con endocarditis activa.
- ▶ Pacientes con infarto de miocardio en los 90 días previos a la cirugía.
- ▶ Pacientes con miocarditis activa.
- ▶ Pacientes con anomalías coronarias que afecten a los ostium (objetivadas en la angiografía preoperatoria o durante el procedimiento quirúrgico).
- ▶ Pacientes con válvula aórtica bicúspide congénita.
- ▶ Pacientes con dilatación de la raíz aórtica, cuando la ratio entre el diámetro de la unión sino-tubular y el diámetro del anillo es mayor de 1.3 .
- ▶ Rechazo del paciente a la participación en el estudio.

6.3.3. Criterios de Retirada del estudio (fase preliminar):

- ▶ Pacientes que voluntariamente revocasen su consentimiento para participar en el estudio.
- ▶ Cuando el investigador o los médicos responsables decidieron en base a la seguridad del paciente que no era factible un abordaje mediante miniesternotomía superior.
- ▶ Pacientes que tras la decalcificación quirúrgica del anillo aórtico no fuesen susceptibles para el implante de bioprótesis sin sutura debido a los diámetros resultantes.

6.4. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El estudio preliminar fue autorizado por el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (**Anexo C**), recibió un informe favorable del Comité ético de Galicia CEIC 2013/267 (**Anexo B**) y se elaboró específicamente un documento de consentimiento informado para el paciente (**Anexo D**). El estudio de la evaluación del programa CMI-sin sutura fue aprobado por la Unidade de Asesoramento Científico-Técnico (Avalia-t), dependiente de la Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde, y se elaboró un consentimiento informado específico (**Anexo E**).

Los investigadores participantes en este estudio se comprometieron a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sería separado de sus datos de identificación personal para garantizar la confidencialidad de la identidad del paciente; respetando la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre (de Protección de Datos de Carácter Personal), la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes) modificada por la Ley 3/2005, de 7 de marzo, y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica, y la distinta normativa vigente que las desarrolle.

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador en el Cuaderno de Recogidas de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD fue codificado, protegiendo la identidad del paciente.

El desarrollo del proyecto se ha realizado respetando las Normas de Buenas Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como los requisitos

establecidos en la legislación española reguladora de la investigación biomédica, en especial, la Ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación Biomédica, y el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

6.4.1. Manejo de las muestras

Las muestras de sangre necesarias para el análisis posterior de marcadores inflamatorios y los datos asociados han sido almacenados de forma codificada. Esta información está a cargo del investigador principal y sólo podrán acceder a ella los miembros del equipo investigador, representantes del promotor del estudio y las autoridades sanitarias en el ejercicio de sus funciones.

Los responsables de la custodia de las muestras son el Dr. Víctor Bautista Hernández y el Dr. Francisco Estévez Cid, y serán almacenadas en el Biobanco A Coruña del propio Centro Sanitario.

En el supuesto en que no se agoten con la realización del estudio todas las muestras obtenidas para el desarrollo del mismo, los excedentes de dichas muestras, siempre que así lo autorice el participante del estudio, serán depositados y conservados en la "Colección de muestras para la investigación de la insuficiencia cardiaca", también ubicada en el indicado Biobanco, para ser utilizadas en futuros estudios de investigación. Esta Colección ha sido autorizada por el CEIC de Galicia con Código Registro CEIC 2012/194 y Registrada con Código C.0000221, en la Sección de Colecciones del Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III.

6.5. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

6.5.1. Fase preliminar (julio 2013 – marzo 2014, introducción progresiva de la técnica de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI):

- ▶ Inicio del estudio: Julio de 2013, una vez obtenida la autorización del Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIG).
- ▶ Selección de pacientes: desde julio de 2013 a marzo de 2014.
- ▶ Fin de recogida de muestras: Marzo de 2014.
- ▶ Fin de recogida de datos de todas las variables: octubre de 2014.
- ▶ Fin de análisis de las muestras (citoquinas y DNA mitocondrial): Junio de 2016.
- ▶ Final del análisis estadístico: septiembre de 2016.

6.5.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC (abril 2014 – diciembre 2015):

- ▶ Inicio del estudio: abril de 2014, fecha de inicio de la fase de implantación del programa de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI.
- ▶ Selección de pacientes: desde abril de 2014 a junio de 2016. El grupo de control fue seleccionado en el período comprendido desde enero de 2012 a diciembre de 2013).
- ▶ Fin de recogida de datos de todas las variables: marzo de 2016
- ▶ Final del análisis estadístico: junio de 2016.

6.6. PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACIÓN

Para el estudio de la fase preliminar, los pacientes programados en el Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC de forma electiva para cirugía de RVA por EA que cumplan los criterios de inclusión, una vez firmado el consentimiento informado, se les asignó aleatoriamente al Grupo P o al Grupo C, según el siguiente esquema:

- ▶ Grupo P: RVA mediante miniesternotomía superior e implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura (Perceval®).
- ▶ Grupo C: RVA mediante miniesternotomía superior e implante de bioprótesis valvular aórtica convencional (Mitroflow®).

El esquema de asignación aleatoria fue simple en proporción 1:1 y fue realizado con el programa informático Epidat 3.1 (Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, 2006), que generó dos grupos de tratamiento y asignó de forma aleatoria simple los pacientes seleccionados a cada uno de los grupos. A los pacientes se les asignó un código dentro del estudio que constaba de una numeración de dos dígitos del 01 al 40, asignándose de manera consecutiva y siguiendo el orden de aleatorización.

6.7. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para la realización del estudio preliminar, la previsión fue incluir 40 pacientes (20/grupo) para detectar diferencia de medias de 20 minutos en los tiempos de isquemia y CEC entre los dos grupos, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 90%, asumiendo una desviación típica de ± 14 min para el tiempo de isquemia y ± 18 min para el tiempo de CEC. Este tamaño muestral permitiría determinar diferencias del nivel de citoquinas (IL-6, IL10 y TNF- α) del 25% de su valor máximo, con un 90% de poder estadístico y un 95% de seguridad. El cálculo de la potencia estadística del estudio y estimaciones del tamaño muestral se realizaron con el software EPIDAT 3.1, Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, 2006.

En relación al estudio de evaluación del programa CMI-sin sutura, es importante señalar que el tamaño final de la muestra estudiada no viene determinado por una estimación previa, sino por el número de pacientes que cumplen los criterios de inclusión en un intervalo temporal de dos años (2014 - 2015), que hemos considerado representativo para valorar la evolución e impacto de la implementación del programa. Como control histórico y bajo los mismos criterios de inclusión, se han estudiado los pacientes intervenidos un intervalo temporal de dos años (2012 - 2013), previos a la implementación del programa a evaluar.

6.8. VARIABLES RECOGIDAS

Tanto para el estudio de la fase preliminar como para el estudio de la fase de evaluación se han obtenido las mismas variables con la salvedad de que aquellas variables que específicamente hacen referencia a la evaluación de los marcadores inflamatorios (citoquinas y ADNmt), las cuales se recogieron exclusivamente en el estudio de la fase preliminar.

Las variables sociodemográficas y variables de riesgo preoperatorio se registraron como variables independientes. Como variables dependientes, se recogieron las variables intraoperatorias y variables de seguimiento postoperatorio.

6.8.1. Variables sociodemográficas

- ▶ Número de identificación (número de historia clínica: NHC).
- ▶ Fecha de nacimiento. De dicha variable se dedujo la edad en el momento de la intervención quirúrgica (variable continua en años).
- ▶ Género: Hombre o mujer.

6.8.2. Variables de riesgo preoperatorio

Se calculó el riesgo mediante la escala de riesgo quirúrgico Euroscore logístico (<http://www.euroscore.org/calcp.html>) y Euroscore 2 (<http://www.euroscore.org/calc.html>), atendiendo a las definiciones que estas escalas especifican. Los siguientes factores de riesgo se recogieron de forma aislada:

- ▶ Peso en kg.
- ▶ Talla en m.
- ▶ Área de superficie corporal en m².
- ▶ Índice de masa corporal en kg/m².
- ▶ Tabaquismo: Paciente fumador activo o exfumador (v. dicotómica).
- ▶ Hipertensión: Tratamiento antihipertensivo y/o cifras mayores a 135/90 (v. dicotómica).

- ▶ Diabetes Mellitus (DM) que precise insulina o antidiabéticos orales (v. dicotómica).
- ▶ Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Broncopatía que precise broncodilatadores (v. dicotómica).
- ▶ Accidente cerebrovascular (ACV) previo (v. dicotómica).
- ▶ Arteriopatía periférica severa: Claudicación de miembros inferiores, oclusión carotidea o estenosis > 50% o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas (v. dicotómica).
- ▶ Necesidad de diálisis previa a cirugía (v. dicotómica).
- ▶ Tratamiento prequirúrgico con estatinas (v. dicotómica).
- ▶ Tratamiento prequirúrgico con betabloqueantes (v. dicotómica).
- ▶ Tratamiento prequirúrgico con inhibidores de la enzima de la angiotensina-II o antagonistas de los receptores AT1 De la angiotensina-II (v. dicotómica).
- ▶ Tratamiento prequirúrgico con antagonistas del calcio (v. dicotómica).
- ▶ Tratamiento prequirúrgico con anticoagulantes orales (v. dicotómica).
- ▶ Tratamiento con corticoides (v. dicotómica).
- ▶ Hipertensión pulmonar arterial pulmonar (HTP) severa: Mayor de 55mmHg en ecocardiografía (v. dicotómica).
- ▶ Hemoglobina sérica preoperatoria en mg/dl.
- ▶ Hematocrito preoperatorio en %.
- ▶ Leucocitos séricos preoperatorios.
- ▶ CPK Y CK-MB sérica preoperatorias en UI/L.
- ▶ Troponina I sérica preoperatoria en ng/dl.
- ▶ Creatinina sérica preoperatoria en mg/dl.
- ▶ Aclaramiento de creatinina (ml/min), estimada según la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (kg)} \times (0.85 \text{ si mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

- ▶ Disfunción ventricular severa: Fracción de eyección inferior o igual a 30% en ecocardiografía o ventriculografía preoperatorias (v. dicotómica).

6 MATERIAL Y MÉTODOS

- ▶ Ritmo cardíaco preoperatorio:
 - Ritmo sinusal
 - Fibrilación auricular
 - Ritmo de marcapaso

- ▶ Valoración electrocardiográfica de la conducción aurículo-ventricular preoperatoria:
 - Sin alteraciones
 - Bloqueo de primer grado
 - Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His
 - Bloqueo completo de rama derecha del haz de His
 - Bloqueo bifascicular
 - Bloqueo completo aurículo-ventricular

- ▶ Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). Aunque la variable es discontinua: I, II, III, IV se analizó como una variable numérica.
 - **Clase I:** Paciente con enfermedad cardíaca sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no provoca fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o angor.
 - **Clase II:** Paciente con enfermedad cardíaca con limitación leve de la actividad física, se encuentra confortable en reposo. La actividad física habitual le provoca sintomatología.
 - **Clase III:** Paciente con enfermedad cardíaca y marcada limitación de la actividad física. Se encuentra confortable en reposo, pero esfuerzos muy leves causan síntomas.
 - **Clase IV:** Pacientes con enfermedad cardíaca que no pueden realizar actividad física alguna sin que les provoque sintomatología. El fallo cardíaco o angina pueden presentarse en reposo.

▶ Parámetros ecocardiográficos:

Con arreglo a las recomendaciones de las Guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Ecocardiografía³¹⁹, se evaluaron:

- Parámetros de medición de las cavidades cardíacas:
 - Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm)
 - Diámetro sistólico del VI (mm)
 - Grosor tabique interventricular (mm)
 - Grosor pared posterior VI (mm)
 - Fracción de acortamiento VI (%)
 - Fracción de eyección VI (FEVI) (2D/Teichholz)
 - Masa VI
- Valoración válvula aórtica (o prótesis aórtica)
 - Gradiente pico transvalvular aórtico (mmHg)
 - Gradiente medio transvalvular aórtico (mmHg)
 - Velocidad máxima (m/s)
 - Presencia, localización y severidad de la regurgitación
 - Diámetro anillo aórtico (mm)
 - Altura anillo aórtico –Unión sino-tubular (mm)
 - Diámetro UST (mm)
- Valoración válvula mitral
 - Aparición o aumento de la severidad de insuficiencia mitral (v. dicotómica).
- Presión arterial pulmonar.
- Presencia de derrame pericárdico severo (v. dicotómica).

6.8.3. Variables intraoperatorias

- ▶ Fecha de la intervención
- ▶ Cirujano que realiza la intervención.
- ▶ Tipo de prótesis implantada.
- ▶ Tamaño de prótesis implantada:
 - Prótesis convencionales (19, 21, 23, 25, 27)
 - Prótesis sin sutura (S, M, L, XL)
- ▶ Tiempo de isquemia en minutos (desde el pinzamiento de la arteria aorta hasta su despinzamiento).
- ▶ Tiempo de CEC en min (desde que se realiza la entrada y asistencia en CEC hasta el cese de dicha asistencia).
- ▶ Necesidad de recolocación intraoperatoria de la bioprótesis (v. dicotómica).
- ▶ Necesidad de reconversión a esternotomía completa (v. dicotómica).
- ▶ Registro de complicaciones relacionadas con el implante de prótesis valvulares evidenciadas durante la intervención basado en las guías de la Valve Academic Research Consortium VARC-2²⁹⁷.
 - Obstrucción coronaria: evidencia clínica, angiográfica o ecocardiográfica de nueva obstrucción parcial o total de un ostium coronario, por la propia válvula, por el stent o por la movilización de placas de calcificación o disección de la pared ocurrida durante el procedimiento.
 - Perforación del septum interventricular
 - Afectación del aparato valvular mitral (restricción del movimiento del velo anterior, perforación del velo, ruptura de la continuidad mitro-aórtica)
 - Rotura de la raíz aórtica con sangrado intraprocedimiento
 - Malposición de la válvula que requiere recolocación. Debe reportarse si es necesario nuevo periodo de pinzamiento y nueva CEC.
 - Migración o embolización de la prótesis (en el caso de las sin sutura).
 - Reconversión de prótesis sin sutura a prótesis convencional con sutura. Descripción de la causa.

6.8.4. Variables de seguimiento postoperatorio

- ▶ Tiempo de intubación orotraqueal en horas.
- ▶ Tiempo de estancia en días en la UCI.
- ▶ Tiempo de estancia hospitalaria desde la intervención (días).
- ▶ Drenaje torácico en 24 horas.
- ▶ Necesidad de transfusión de hemoderivados:
 - Número de concentrados de hematíes.
 - Número de unidades de plasma fresco congelado.
 - Número de concentrados plaquetarios.
- ▶ Necesidad de reintervención por sangrado postoperatorio (v. dicotómica).
- ▶ Aparición de fibrilación auricular posoperatoria (v. dicotómica).
- ▶ Necesidad de implante de marcapasos permanente por bloqueo aurículo-ventricular postoperatorio (v. dicotómica).
- ▶ Variables relacionadas con el postoperatorio de cirugía de recambio valvular aórtico, según las guías de referencia VARC-2²⁹⁷:
 - **Mortalidad**
 - Mortalidad inmediata del procedimiento: Se trata de la mortalidad acontecida en las primeras 72 horas post-procedimiento e intenta recoger todos los eventos relacionados con el procedimiento que determinan mortalidad.
 - Mortalidad Hospitalaria (“procedural mortality”): mortalidad acontecida durante el periodo de hospitalización y/o en los primeros 30 días post-procedimiento, reportando cualquier causa de mortalidad (cardiovascular o no).
 - Mortalidad a los 3 meses de seguimiento.
 - **Infarto agudo de miocardio**: Se define como un evento isquémico agudo asociado a una necrosis miocárdica clínicamente significativa y documentada en las primeras 72 horas post-procedimiento: cambios significativos del electrocardiograma (ECG) (nuevas ondas Q, elevación ST), evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable, nuevos

trastornos segmentarios y biomarcadores elevados de daño miocárdico (preferiblemente CK-Mb con aumento de x10 veces el nivel basal o x5 veces si existen nuevas ondas Q). Se registró si en el postoperatorio se precisó soporte inotrópico y su dosis máxima en las primeras 24 horas (empleando el score inotrópico de Gaies et al)³²⁰ y si se emplea balón intraaórtico de contrapulsación (BIACP).

- Complicación neurológica (“stroke”)**: Se define como un episodio agudo de afectación neurológica focal o global causada en el cerebro, la médula espinal o el tejido retiniano, como resultado de una hemorragia o un infarto. Se realizó además, una medida de la afectación funcional resultante utilizando la escala modificada de Rankin (**Tabla 7**). Criterios de registro:

0	Asintomático	
1	Sin incapacidad significativa	Síntomas y síntomas. Realiza actividades laborales y sociales
2	Discapacidad leve	Incapaz de realizar todas las actividades previa, pero atiende sus asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada	Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas. Necesidad de cuidador al menos dos veces en semana
4	Discapacidad moderadamente grave	Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades. Precisa ayuda para caminar y para actividades básicas. Cuidador 1 vez/día
5	Discapacidad grave	Encamado, incontinente, atención constante
6	Éxitus	

Tabla 7: Grado de afectación funcional según la escala de Rankin modificada.

Adaptado, con permiso, de Van Swieten JC et al³²¹.

- **Criterios diagnósticos**

Episodio de déficit neurológico agudo focal o global con al menos uno de los siguientes cambios: alteración del nivel de conciencia, hemiplejía, hemiparesia, afectación de la sensibilidad, disfasia o afasia, hemianopsia, amaurosis fugax o cualquier otra clínica relacionada con afectación neurológica.

Se define complicación mayor (“stroke”) cuando el déficit dura más de 24 horas o < 24 h si existe documentación por neuroimagen de nueva hemorragia o infarto.

Se define Afectación transitoria (TIA) cuando la afectación neurológica dura menos de 24 horas y ninguna prueba de neuroimagen demuestra presencia de hemorragia o infarto.

La confirmación del diagnóstico se realizó por el Neurólogo, Neurocirujano o la prueba de neuroimagen (tomografía computerizada o resonancia nuclear magnética).

- **Clasificación:**

- Isquémico
- Hemorrágico
- Indeterminado (falta información)

■ **Insuficiencia renal aguda (IRA)**

Se utilizó la clasificación RIFLE modificada³²²:

- **Estadio 1 IRA:** incremento cifras de creatinina 1.5 – 2 veces respecto al basal.
- **Estadio 2 IRA:** incremento cifras de creatinina 2 – 3 veces respecto al basal.
- **Estadio 3 IRA:** incremento cifras de creatinina > 3 veces respecto al basal o necesidad de cualquier terapia de sustitución renal.

También se documentó cualquier requerimiento de hemofiltración, diálisis peritoneal o hemodiálisis durante la hospitalización o en los primeros 30 días post-procedimiento.

■ **Infección herida esternal**

La infección superficial se definió como aquella que afecta sólo a piel o tejido subcutáneo.

La infección profunda se definió como aquella que afecta a tejidos y espacios por debajo del subcutáneo y que al menos cumplen uno de los siguientes criterios: cultivo positivo del tejido mediastínico o del exudado, evidencia de mediastinitis objetivada en la reintervención, dolor esternal anormal, inestabilidad esternal o fiebre > 38°C presente.

También se reportó necesidad de reintervención por infección profunda y por dehiscencia esternal con cultivo negativo.

- **Variables analíticas para la valoración de la respuesta inflamatoria postCEC:**
 - Determinación seriada de los niveles plasmáticos de citoquinas y ADNmt en sangre arterial (vía radial):
 - **IL-6** (pg/ml): Preanestesia (T1), tras la finalización de CEC (T2) y 24h post CEC (T3).
 - **TNF- α** (pg/ml): Preanestesia (T1), tras la finalización de CEC (T2) y 24h post CEC (T3).
 - **ADNmt** (copias/ μ L): Preanestesia (T1), tras la finalización de CEC (T2) y 24h post CEC (T3).
- **Marcadores y de daño miocárdico: Troponina I** (ng/dl), **CPK** y **CK-MB** (UI/L) a la llegada del paciente a UCI y a las 6, 12 y 14 horas de postoperatorio, en sangre venosa.

6.8.5. Variables para la evaluación del impacto en la actividad del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC y para la colaboración con Registros y Bases de datos Nacionales

Las variables indicativas de la actividad del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC se obtuvieron de la base de datos informatizada del Servicio y del reporte anual oficial de la actividad del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC.

En relación a los registros nacionales de actividad de cirugía cardíaca, se enviaron parte de los datos obtenidos en el presente estudio a los siguientes registros de ámbito nacional:

- ▶ Registro de cirugía mínimamente invasiva de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV).
- ▶ Registro PLIAR (Perceval® Less Invasive Aortic Replacement): Registro multicéntrico español de implante de bioprótesis Perceval®.

Las variables empleadas en dichos registros atienden a las mismas definiciones que las expuestas previamente, a excepción de las variables para la valoración de respuesta inflamatoria, que son propias del presente estudio.

6.9. TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA

Las muestras hemáticas para la medición de IL-6, TNF- α y ADNmt se obtuvieron de la línea arterial antes de la inducción anestésica (T1), a las 4 horas post-CEC (T2) y a las 24 horas post-CEC (T3). Dichas muestras fueron centrifugadas a 1000 rpm/min durante 15 minutos y el sobrenadante fue transferido a un nuevo tubo como plasma. Posteriormente, las muestras fueron codificadas y almacenadas a -80°C en el biobanco de nuestra institución.

6.9.1. Cuantificación de ADN mitocondrial

Las muestras de plasma se descongelaron en hielo. Se empleó un protocolo basado en el descrito por Qin C et al ^{17, 18}. Se añadieron 400 μl de muestra de plasma a 400 μl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y luego se centrifugó a 16000 g durante 15 minutos a 4°C para eliminar los restos celulares del tubo de EDTA. Se recogieron 200 μL de sobrenadante en un nuevo tubo Eppendorf para el aislamiento del ADN. Usamos el kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen) para aislar todo el ADN plasmático. Realizamos el procedimiento siguiendo el protocolo del fabricante. Los niveles plasmáticos de ADNmt se midieron mediante SYBR-green dye-based PCR assay usando un ciclador térmico, LightCycler 480 II (Roche) y se calcularon mediante la cuantificación del ARNr mitocondrial 12S utilizando una curva estándar de la línea celular TC28a2 disponible en nuestra institución. TC28a2 ADN se diluyó en diluciones en serie de 10 veces. Las secuencias de cebador que detectaron ADNmt fueron 12sRNA-F: CCACgggAAACAgCAGTgAT y 12sRNA-R: CTATTgACTTgggTTAATCgTgTgA. Para realizar la PCR en tiempo real, utilizamos un volumen final de 20 μL que contiene: 10 μL de colorante SYBR Green, 5 μL de ADN total, 0.3 μL de cebador inverso, 0.3 μL de cebador directo y 4.4 μL de ddH₂O (destilado, desionizado) y nucleasas de agua libre). Cada muestra se midió dos veces para control de calidad y con estándares al mismo tiempo.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

Los niveles plasmáticos de ADNmt se muestran en copias por microlitro de plasma (copias/ μL) según la siguiente fórmula^{17, 18}:

$$c = Q * \text{ADN viral} / \text{VPCR} * 1 / V_{\text{ext}}$$

c es la concentración de ADNmt plasmático (copias/ μL); Q es la cantidad de ADN medida por PCR; V_{DNA} significa el volumen total de la solución de ADN plasmático obtenida de la extracción, 100 μL en nuestro estudio; V_{PCR} significa el volumen de ADN plasmático utilizado para PCR (5 μL) y V_{ext} significa el volumen de plasma utilizado para la extracción (400 μL).

6.9.2. Cuantificación de citoquinas

Para la medición cuantitativa de IL-6 y TNF- α se emplearon el DRG IL-6-ELISA® y el DRG TNG- α -ELISA® (DRG Instruments GmbH, Alemania), respectivamente. Es un Inmunoensayo de Sensibilidad Amplificada Enzimática en fase sólida realizado en una placa de microtitulación. El ensayo usa anticuerpos monoclonales (MAbs) dirigidos contra distintos epitopos de citoquinas. Los calibradores y las muestras reaccionan con el anticuerpo monoclonal de captura (MAb 1) recubierto con un pocillo de microtitulación y con un anticuerpo monoclonal (MAb 2) marcado con peroxidasa (HRP). Después de un período de incubación que permite la formación de un emparedado: MAb 1 recubierto - citoquina humana - MAb 2 - HRP, la placa de microtitulación se lava para eliminar el anticuerpo marcado con enzima no unido.

El anticuerpo marcado con enzima se mide a través de una reacción cromogénica. La solución cromogénica (TMB) se agrega e incuba. La reacción se detiene con la adición de Stop Solution y la placa de microtitulación se lee a la longitud de onda apropiada. La cantidad de recambio de sustrato se determina colorimétricamente midiendo la absorbancia, que es proporcional a la concentración de citoquina. Se traza una curva de calibración y la concentración de citoquina en las muestras se determina por interpolación a partir de la curva de calibración.

6.9.3. Marcadores de daño miocárdico

Los niveles de CKMB fueron obtenidos mediante técnica de inmunoensayo enzimático de un paso basado en el principio de “sándwich” (Dimension®, Siemens, Germany). La sensibilidad analítica es 0.5 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

La cuantificación de Troponina I cardiaca se realizó mediante técnica de inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich homogéneo basado en la tecnología LOCI® (Siemens, Germany) en el dispositivo Dimensión EXL® (Siemens, Germany). El límite de detección es de 0.017 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

6.10. FUENTES DE DATOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

6.10.1. Fase preliminar (julio 2014 – marzo 2015, introducción progresiva de la técnica de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI):

En el protocolo del estudio se diseñó un cuaderno electrónico de recogida de datos (CRD), para el registro de todas las variables de interés. El CRD se realizó con disociación de datos identificativos y fue custodiado por el investigador principal del estudio (Dr. F. Estévez Cid).

El cronograma de recogida de información durante el período del estudio se expone gráficamente en la **Figura 23**.

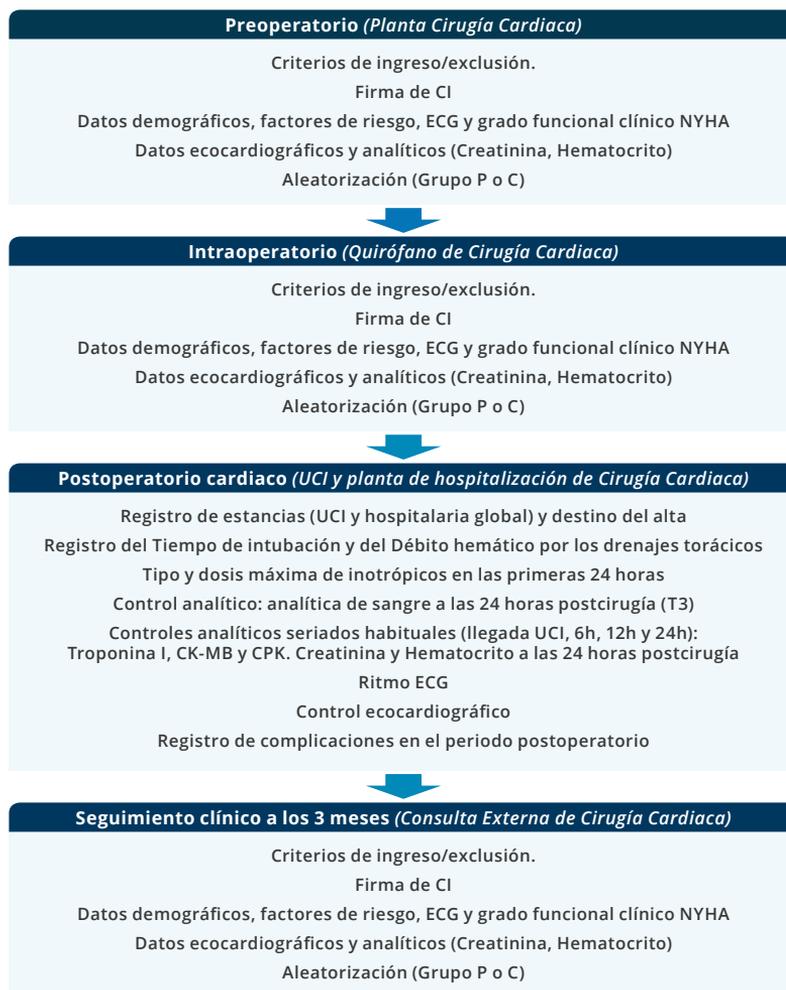


Figura 23: Cronograma de recogida de la información durante el estudio.

6.10.2. Evaluación del programa CMI-sin sutura en el CHUAC (abril 2014 – diciembre 2015):

Para este estudio, las variables fueron obtenidas de la información registrada de forma prospectiva en las bases de datos informatizadas del Servicio de Cirugía Cardíaca, y de la historia clínica electrónica de todos los pacientes participantes en el estudio (programa IANUS). El programa *lanus* constituye el soporte electrónico del historial médico de los pacientes en Galicia. En él se almacena la información clínica de los pacientes de toda la red sanitaria, tanto la perteneciente a la Atención Primaria como a la Atención Especializada.

El seguimiento se completó en la totalidad de los pacientes al tercer mes postoperatorio en la consulta externa de Cirugía Cardíaca. No obstante, se contactó telefónicamente con el paciente o con sus familiares en aquellos casos en los que fue necesario contrastar o completar alguna información.

En relación a la transfusión de hemoderivados se han revisado, además de la historia clínica, los datos de enfermería durante el ingreso hospitalario, así como el registro administrativo del Servicio de Hematología en el que constan, para cada paciente, el número de unidades y el tipo de hemoderivado reservado para la intervención así como la transfusión efectiva realizada durante su estancia hospitalaria.

6.11. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Para la realización del implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI, se realizó un protocolo a tal efecto por parte del Servicio de Cirugía del CHUAC (*Anexo A*). En este documento se indican detalladamente tanto el manejo perioperatorio de todos los pacientes intervenidos, como la propia técnica quirúrgica del abordaje mínimamente invasivo (miniesternotomía superior en "J") y del implante de las bioprótesis sin sutura.

En ambos grupos se realizó el mismo protocolo anestésico y de monitorización (con ecocardiografía transesofágica intraoperatoria), así como el empleo de dióxido de carbono en infusión continua durante todo el procedimiento para disminuir la posibilidad de embolia aérea.

6.11.1. Técnica de implante de bioprótesis valvular aórtica convencional (suturada) mediante esternotomía completa:

Tras la realización de esternotomía media completa convencional, se estableció la CEC con canulación central e hipotermia ligera (32 - 34°C). Se administró dosis

inicial de cardioplejia hemática fría (4°C) vía anterógrada (flujo de 200 - 250 ml/min durante 5 min) y retrógrada continua (para obtener presiones de seno coronario de 30 - 40 mmHg) con interrupciones puntuales. Tras la aortotomía parcial y escisión de la válvula nativa calcificada se realizó el implante de la bioprótesis convencional más grande posible en función de la medición intraoperatoria del anillo aórtico. Se emplearon suturas reforzadas con teflón en todos los implantes.

6.11.2. Técnica de implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante abordaje mínimamente invasivo:

Se realizó una incisión longitudinal en línea media preesternal de 7 - 8 cm y miniesternotomía superior en "J" desde el manubrio esternal al tercer o cuarto espacio intercostal. Se realizó canulación central en todos los casos, empleando la vena cava superior para el drenaje venoso (cánula venosa multiperforada de 29 Fr) e hipotermia ligera. Se administró una única dosis de cardioplejia hemática fría vía anterógrada (200 - 250 ml/min durante 3 min). En caso de insuficiencia aórtica moderada-severa asociada, se perfundieron directamente ostia coronarios con cánulas específicas. Tras la realización de aortotomía transversa y escisión completa del calcio anular, se procedió a la medición del tamaño protésico. La bioprótesis Perceval® se colapsó con el dispositivo compresor y se liberó en el anillo aórtico con la ayuda de tres puntos de referencia situados en el punto más bajo del anillo aórtico entre cada comisura. Posteriormente, se comprobó bajo visión directa la posición de la prótesis y se realizó una expansión de la bioprótesis mediante presurización con balón a 3 - 4 atmósferas durante 30 segundos, retirándose a continuación las tres suturas guía.

6.11.3. Cuidados postoperatorios:

Ambos grupos fueron sometidos al mismo protocolo de manejo postoperatorio en términos de criterios de extubación, sedo-analgésia, administración de hemoderivados y retirada de drenajes torácicos. Todos los pacientes recibieron antiagregación

(AAS 150 mg/24horas). Hasta la correcta movilización del paciente se administraron dosis profilácticas de anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular. Aquellos pacientes que presentaron fibrilación auricular en el postoperatorio fueron tratados con acenocumarol y se mantuvo hasta su posterior revisión en consulta mensual. Se completó el seguimiento clínico y ecocardiográfico en consulta externa de Cirugía Cardíaca (3 meses tras la cirugía) en la totalidad de los pacientes.

6.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. En el caso de las variables cuantitativas, se presentaron como media \pm desviación típica, o en mediana (rango intercuartílico). Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y en porcentajes.

En el estudio de evaluación del programa CMI-sintura se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión (propensity score matching) 1:1 para controlar el sesgo de selección debido a la ausencia de asignación aleatoria a los dos grupos de comparación. Las variables preoperatorias introducidas en el modelo fueron las empleadas en estudios clínicos similares: edad, género, diabetes mellitus insulino-dependiente, dislipemia, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteriopatía periférica, hipertensión pulmonar severa, clasificación NYHA, aclaramiento de creatinina, fracción de eyección preoperatoria y riesgo preoperatorio valorado por las escalas EuroScore I y II. Como resultado de la aplicación del modelo, se obtuvieron 95 emparejamientos para su posterior análisis.

Para el análisis de las asociaciones se han utilizado los test habituales de comparación de variables continuas (t-student), cualitativas (chi-cuadrado) y no paramétricas (test Mann-Whitney o Kruskal Wallis), según las distribuciones fuesen o no normales. Para verificar la normalidad y homocedasticidad se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene, respectivamente.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

Los parámetros obtenidos en cada grupo mediante varias determinaciones seriadas temporalmente (estudio preliminar, $n = 40$) fueron comparados mediante el test de Wilcoxon para medidas repetidas.

Asimismo, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman para estudiar la correlación entre variables cuantitativas, según siguiesen una distribución normal o no.

El análisis se ha realizado con el programa SPSS 22.0 para Windows (Chicago, Illinois, EEUU, 2013) y fue supervisado por la Unidad de estadística del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC). Todos los test se han realizado con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$ o cuando el intervalo de confianza del 95% del OR no incluía a 1.

El cálculo de la potencia estadística del estudio y estimaciones del tamaño muestral para la fase preliminar del estudio se realizaron con el software EPIDAT 3.1, Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, 2006.

Resultados

7

7.1. FASE PRELIMINAR (ABRIL 2014 – DICIEMBRE 2015):

7.1.1. Resultados clínicos y ecocardiográficos

En la **Tabla 8**, se muestran las características preoperatorias de ambos grupos, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

	Grupo P (n=20)	Grupo C (n=20)	p	
Edad (años)	83.5 (81.0-86.7)	83.5 (81.2-86.0)	0.925	
Género (Mujer)	12 (60%)	14 (70%)	0.507	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.3 (24.8-29.7)	29.9 (25.3-30.7)	0.445	
Área de superficie corporal (m ²)	1.74 (1.61-1.90)	1.75 (1.65-1.88)	0.779	
Hipertensión arterial	16 (80%)	12 (60%)	0.168	
Tabaquismo	0	1 (5%)	1	
EPOC	1	2	1	
Diabetes mellitus	4 (20%)	7 (35%)	0.288	
Enfermedad vascular periférica	0	1 (5%)	1	
Tratamiento con estatinas	16 (80%)	15 (75%)	1	
Fibrilación auricular	1 (5%)	2 (10%)	1	
Clase funcional preoperatoria			0.738	
	I	1 (5%)	2 (10%)	
	II	12 (60%)	9 (45%)	
	III	7 (35%)	9 (45%)	
	IV	0	0	
Hemoglobina preoperatoria (mg/dL)	12.9 (12.1-13.9)	12.6 (12.1-14.1)	0.779	
Hematocrito preoperatorio (%)	38.3 (36.1-41.6)	40.1 (37.5-42.7)	0.183	
Creatinina preoperatoria (mg/dL)	1.07 (0.86-1.18)	1.04 (0.84-1.18)	0.659	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	51.7 (38.5-63.2)	49.5 (44.3-64.7)	0.779	
Aclaramiento de creatinina <50 (ml/min)	8 (40%)	11 (55%)	0.342	
EuroSCORE I (%)	7.03 (6.19-9.25)	7.46 (6.59-8.61)	0.841	
EuroSCORE II (%)	2.38 (1.37-3.14)	2.67 (1.52-3.75)	0.341	
Fracción eyección VI (%)	65.0 (62.5-70.0)	62.5 (56.5-65.0)	0.081	
Gradiente aórtico pico (mmHg)	85.7 (70.0-105.0)	85.2 (76.4-99.9)	0.863	
Gradiente aórtico medio (mmHg)	53.0 (39.0-66.6)	50.3 (44.0-65.0)	0.879	

Tabla 8: Variables preoperatorias en ambos grupos (P y C).

Resultados expresados en mediana (rango intercuartílico) y valor absoluto (porcentaje).

Los tamaños de las bioprótesis implantadas en ambos grupos se muestran en la **Figura 24**. Se precisó reposicionamiento intraoperatorio de la bioprótesis tras su liberación en 2 pacientes del grupo P. No se evidenciaron complicaciones intraoperatorias relacionadas con los implantes valvulares en ambos grupos comparativos.

7 RESULTADOS

Tras el despinzamiento aórtico, fue necesario realizar cardioversión eléctrica en 8 pacientes (40%) del grupo P frente a 12 (60%) pacientes del grupo C ($p = 0.206$). Se evidenció una reducción de los tiempos de ischemia y CEC en el grupo P frente al grupo C: 28.0 min (22.0 - 28.7) vs 59.0 min (53.0 - 63.7), $p < 0.001$; 38.5 min (31.7 - 47.5) Vs 73.0 min (66.2 - 81.7), $p < 0.001$; respectivamente (**Figuras 25 y 26**).

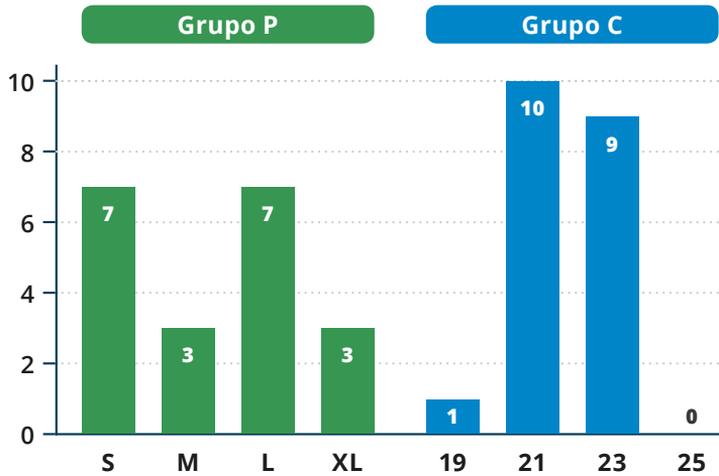


Figura 24: Tamaños valvulares en ambos grupos: grupo P (prótesis Perceval®) y Grupo C (prótesis Mitroflow®)

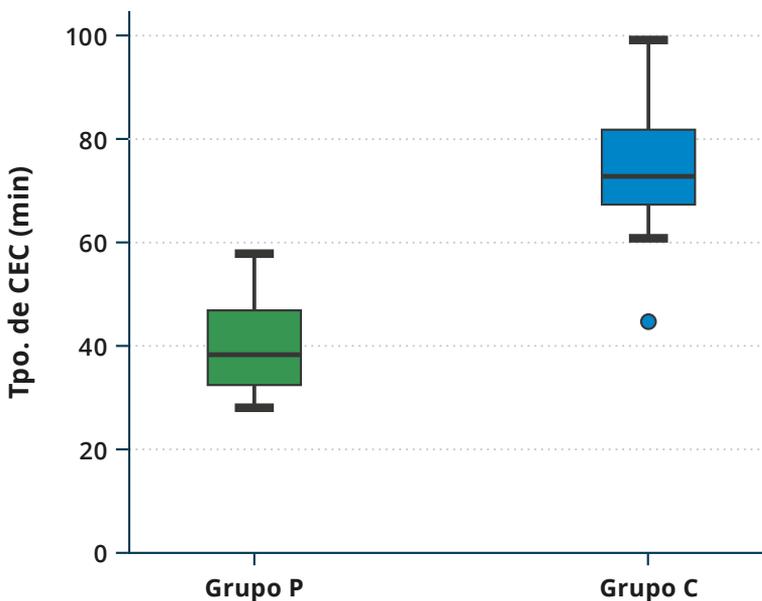


Figura 25: Tiempo (min) de circulación extracorpórea (CEC) en ambos grupos ($p < 0.001$).

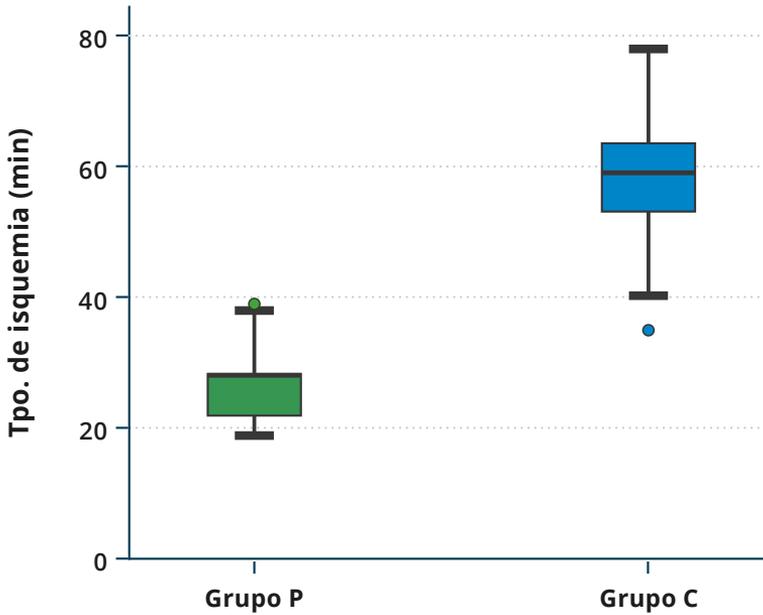


Figura 26: Tiempo de isquemia (min) en ampos grupos ($p < 0.001$).

Las variables postoperatorias de ambos grupos se exponen en la **Tabla 9**.

	Grupo P (n=20)	Grupo C (n=20)	p
Mortalidad hospitalaria	0	0	
Extubación precoz (<6 h)	17 (85%)	13 (65%)	0.144
Estancia en UCI (d)	1 (1-2)	1.5 (1-2)	0.602
Estancia hospitalaria postoperatoria (d)	6.0 (4.2-8.7)	6.0 (5.0-8.0)	0.925
Sangrado postoperatorio (ml/24h)	350 (270-600)	375 (280-600)	0.663
Reintervención por sangrado	1 (5%)	0	1
Necesidad de transfusión (primeras 72 h)	11 (55%)	10 (50%)	0.752
Infección respiratoria	2 (10%)	4 (20%)	0.661
Soporte inotrópico por bajo gasto cardiaco	0	0	
BIACP o asistencia ventricular	0	0	
Taponamiento cardiaco	0	1 (5%)	1
ACV	0	0	
Insuficiencia renal	1 (5%)	3 (10%)	1
Creatinina postoperatoria (mg/dL) (al alta)	1.0 (0.8-1.2)	1.01 (0.9-1.3)	0.625
Infección quirúrgica profunda	0	1 (5%)	1
Fibrilación auricular	6 (30%)	2 (10%)	0.235
Implante de marcapasos permanente	2 (10%)	0	0.244

Tabla 9: Variables postoperatorias en ambos grupos (P y C).

Resultados expresados en mediana (rango intercuartílico) y valor absoluto (porcentaje).

7 RESULTADOS

Los resultados clínicos en términos de clase funcional NYHA a los tres meses de seguimiento se muestran en la **Tabla 10**.

	Grupo P (n=20)	Grupo C (n=20)	p
Clase funcional NYHA (3 meses seguimiento)			0.799
I	13 (65%)	12 (60%)	
II	7 (35%)	8 (40%)	
III	0	0	
IV	0	0	

Tabla 10: Clase funcional según la escala New York Heart Association (NYHA) a los tres meses de seguimiento en ambos grupos (P y C).

Resultados expresados en valor absoluto (porcentaje).

Los resultados hemodinámicos de las bioprótesis evaluados mediante ecocardiografía transtorácica a los tres meses de seguimiento se muestran en la **Tabla 11**.

Datos ecocardiográficos (3 meses seguimiento)	Grupo P (n=20)	Grupo C (n=20)	p
FEVI postoperatoria (%)	69.0 (65.0-74.0)	69.0 (60.0-76.0)	0.644
Gradiente aórtico pico (mmHg)	19.0 (12.1-26.2)	19.6 (15.0-27.1)	0.869
Gradiente aórtico medio (mmHg)	9.2 (6.9-13.0)	9.4 (7.1-14.5)	0.621
Insuficiencia periprotésica ≥ 2	0	0	

Tabla 11: Valoración ecocardiográfica a los tres meses de seguimiento en ambos grupos (P y C).

Resultados expresados en mediana (rango intercuartílico) y valor absoluto (porcentaje).

7.1.2. Marcadores de daño miocárdico

Los niveles séricos seriados postoperatorios de troponina I y CK-MB se muestran en las **Figuras 27 y 28**, respectivamente.

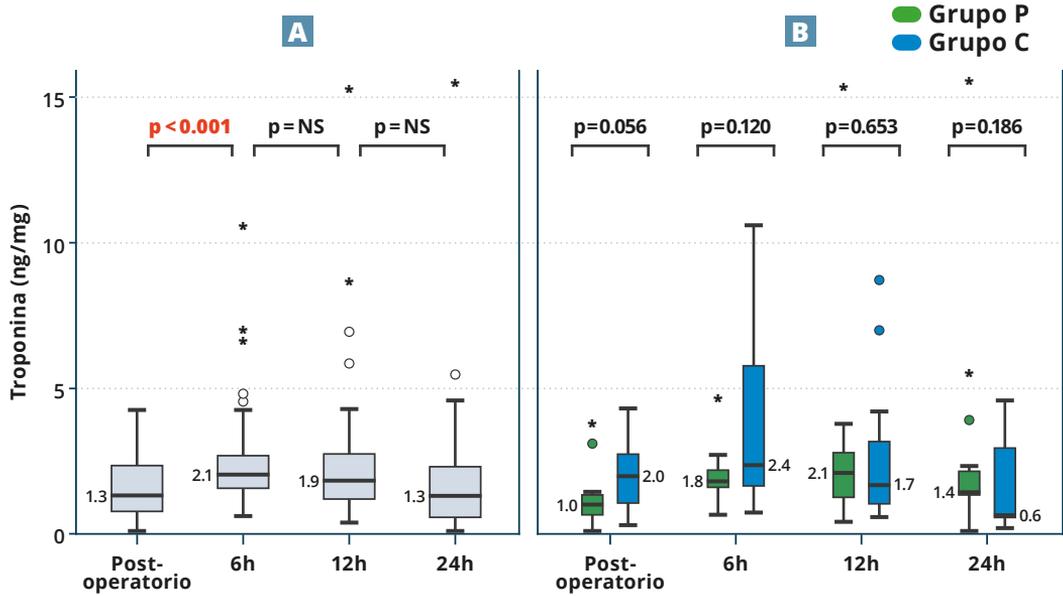


Figura 27: Niveles seriados de Troponina I (ng/dl) en el total de pacientes (A) y desglosados por grupos (B).

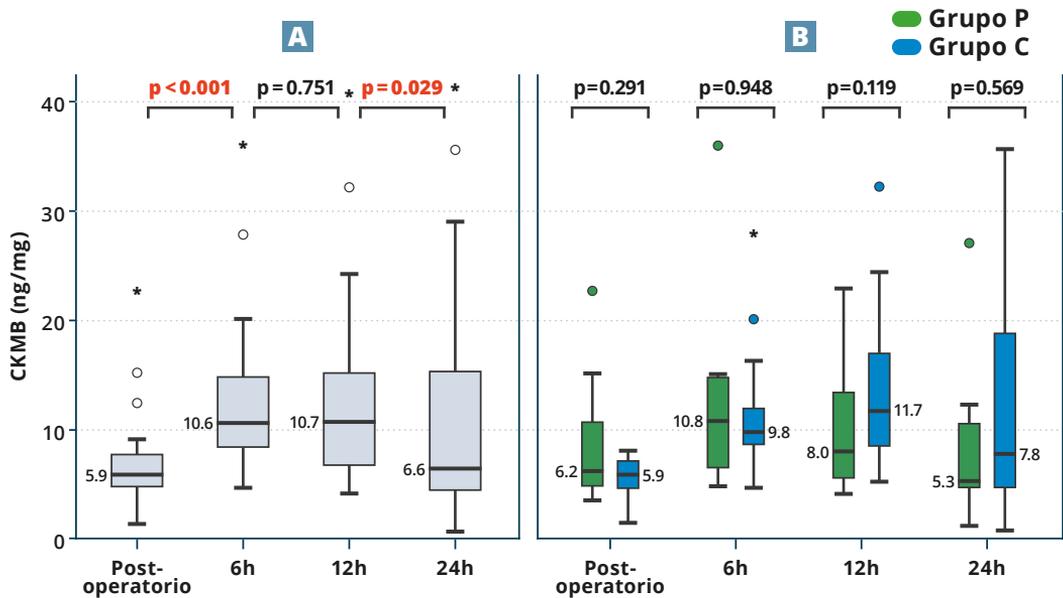


Figura 28: Niveles seriados de CK-MB (ng/ml) en el total de pacientes (A) y desglosadas por grupos (B).

7.1.3. Marcadores inflamatorios: ADN mitocondrial y citoquinas

Los niveles séricos seriados de ADNmt, totales y desglosados por grupos, se muestran en la **Figura 29**. De forma global, los niveles de ADNmt en T2 aumentaron de forma significativa respecto a T1 y T3. Comparativamente entre ambos grupos, no se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de ADNmt en T2 y T3.

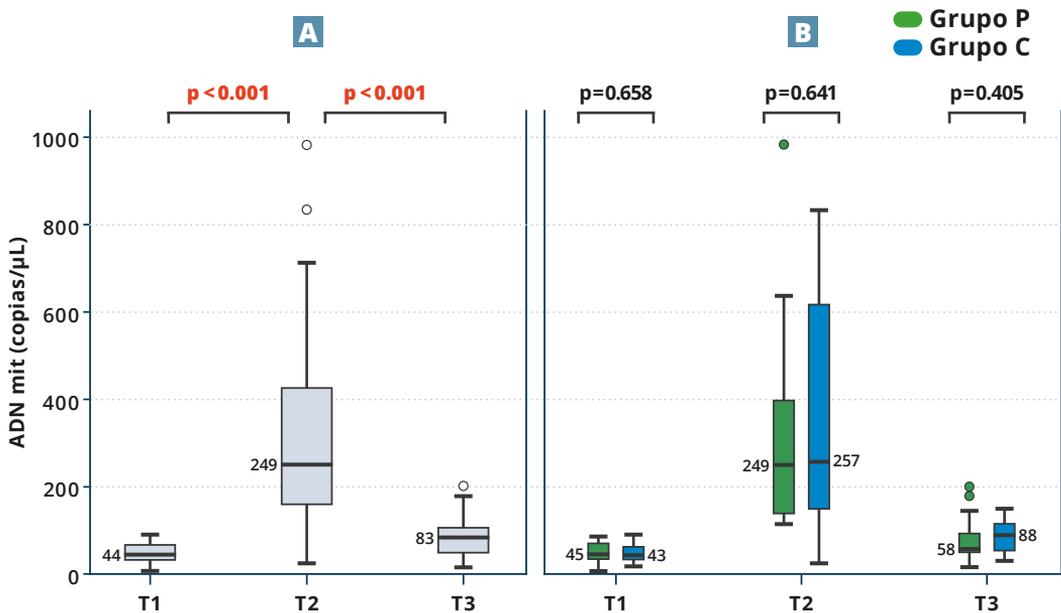


Figura 29: Niveles seriados de DNA mitocondrial (copias/μL) en el total de pacientes **(A)** y desglosado por grupos **(B)**.

Se realizó análisis bivariado de los niveles de ADNmt en T2 y las variables dicotómicas preoperatorias relacionadas en estudios previos similares (**Tabla 12**).

Asimismo, se calculó el coeficiente de correlación de ADNmt en T2 y las variables continuas relacionadas en estudios previos similares (**Tabla 13**). Los niveles de CK-MB a las 6 horas fue la única variable en nuestra serie que mostró significación estadística. La correlación de niveles de TNF-α en T2 con esta variable se muestra en la **Figura 30**.

		ADNmt en T2	p
Género	Mujer	220.7 (160.56- 406.7)	0.189
	Hombre	382.5 (175.6 - 647.5)	
HTA	Hipertenso	269.7 (166.7 - 602.5)	0.987
	No hipertenso	283.3 (154.5 - 481.6)	
DM	DM	441.2 (153.6 - 666.8)	0.448
	No DM	248.7 (166.75 - 410.0)	
Estatinas	Con estatinas	264.3 (163.9 - 626.8)	0.876
	Sin estatinas	269.7 (171.1 - 416.1)	
Ac. Creatinina	Ac. Creat. <50	397.0 (155.6 - 626.2)	0.641
	Ac. Creat ≥50	240.8 (183.0 - 380.8)	

Tabla 12: Análisis bivariado de factores preoperatorios (variables dicotómicas) y niveles de ADNmt (copias/μL) en T2. Resultados expresados en mediana (rango intercuartílico).

	Coefficiente de correlación	p
Edad	0.153	0.637
Ac. Creatinina	0.670	0.692
Tpo. CEC	0.198	0.240
Tpo. Isquemia	0.090	0.598
Troponina 6h	0.296	0.119
CKMB 6h	0.568	0.006
TNF-α en T2	0.281	0.101
IL-6 en T2	0.153	0.637

Tabla 13: Correlación de los niveles de ADNmt (copias/μL) en T2 y las variables de interés (calculado mediante prueba Rho de Spearman).

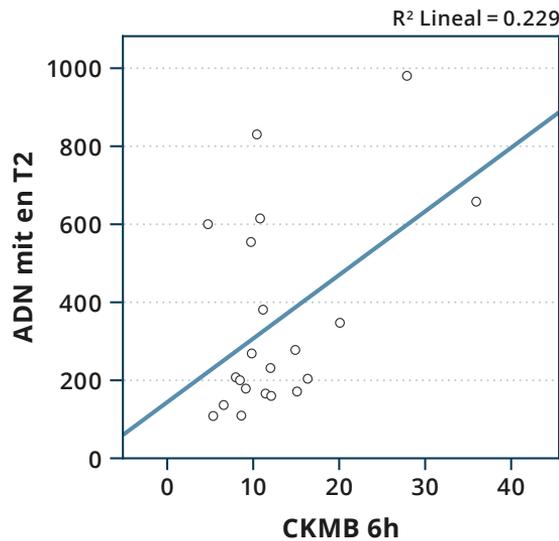


Figura 30: Relación entre los valores de DNA mitocondrial (copias/μL) en T2 y los niveles de CKMB (UI/L) a las 6h postcirugía.

7 RESULTADOS

Los niveles séricos seriados de IL-6, totales y desglosados por grupos, se muestran en la **Figura 31**. De forma global, los niveles de IL-6 en T2 aumentaron de forma significativa respecto a T1 y T3. En el grupo P los niveles de IL-6 en T2 y T3 fueron menores de forma estadísticamente significativa respecto al grupo B.

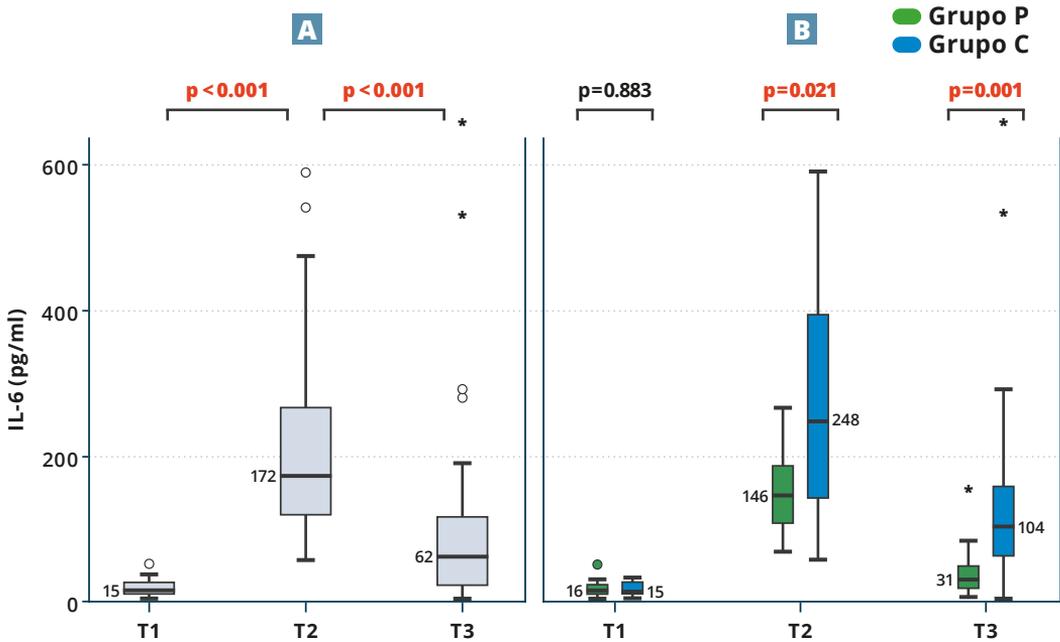


Figura 31: Niveles seriados de IL-6 (pg/ml): en el total de pacientes (A) y desglosado por grupos (B).

Se realizó análisis bivariado de los niveles de IL-6 en T2 y las variables dicotómicas preoperatorias relacionadas en estudios previos similares (**Tabla 14**).

Se calculó el coeficiente de correlación de IL-6 en T2 y las variables continuas relacionadas en estudios previos similares (**Tabla 15**). El tiempo de isquemia y de circulación extracorpórea fueron las únicas variables que mostraron significación estadística. La correlación entre los tiempos de isquemia y de CEC respecto a los niveles de IL-6 en T2 se muestran en las **Figuras 32** y **33**, respectivamente.

		IL-6 en T2	p
Género	Mujer	161.5 (89.5-279.5)	0.392
	Hombre	187.0 (120.0-291)	
HTA	Hipertenso	182.5 (126.5-257.0)	0.457
	No hipertenso	132.0 (87.2-328.0)	
DM	DM	164.5 (100.5-257.0)	0.363
	No DM	185.0 (121.0-378.0)	
Estatinas	Con estatinas	120.0 (84.1-370)	0.425
	Sin estatinas	180.0 (121.0-268.0)	
Ac. Creatinina	Ac. Creat. <50	167.0 (143.0-315.0)	0.592
	Ac. Creat ≥50	180.0 (87.9-248.0)	

Tabla 14: Análisis bivariado de factores preoperatorios (variables dicotómicas) y niveles de IL-6 (pg/ml) en T2. Los valores se expresan en mediana (rango intercuartílico).

	Coefficiente de correlación	p
Edad	-0.450	0.784
Ac. Creatinina	0.104	0.524
Tpo. CEC	0.478	0.002
Tpo. Isquemia	0.491	0.001
Troponina 6h	0.124	0.515
CkMB 6h	0.095	0.357
TNF-α en T2	0.440	0.794
ADNmt T2	0.153	0.367

Tabla 15: Correlación de los niveles de IL-6 (pg/ml) en T2 y las variables de interés (calculado mediante prueba Rho de Spearman).

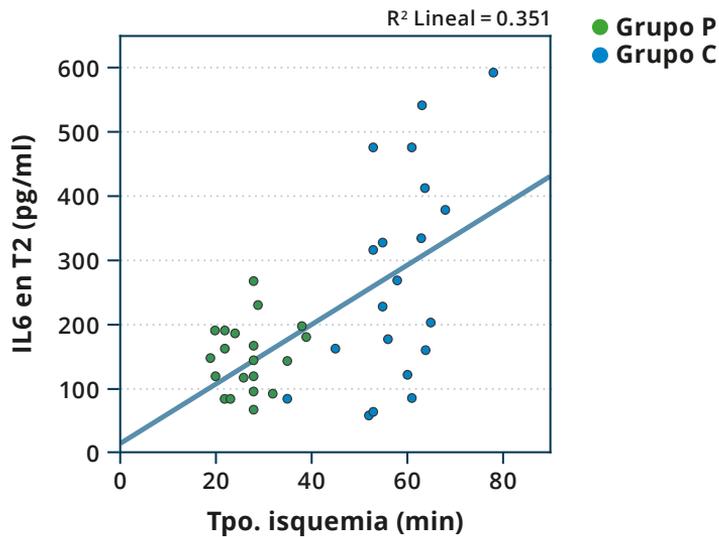


Figura 32: Relación entre los valores de IL-6 (pg/ml) en T2 y el tiempo de isquemia (min).

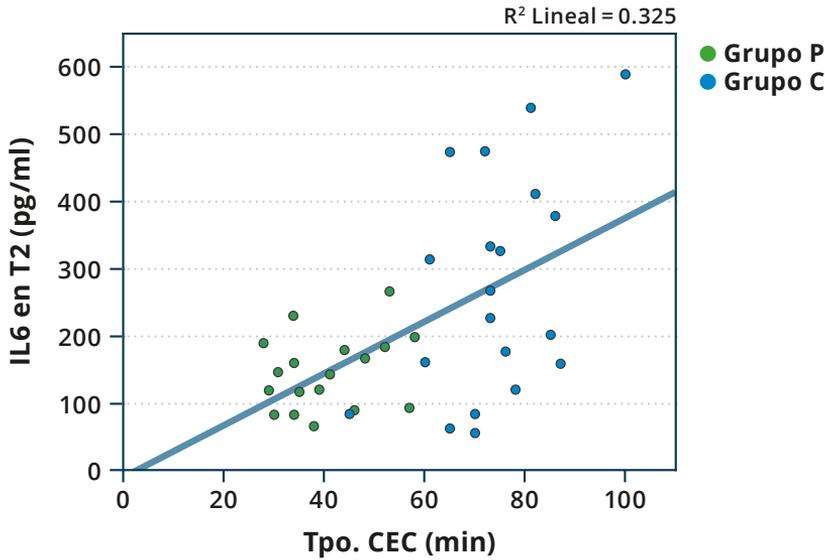


Figura 33: Relación entre los valores de IL-6 (pg/ml) en T2 y el tiempo (min) de circulación extracorpórea (CEC).

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple ajustado por las variables con significación estadística en el análisis bivariado o con relevancia sobre los niveles de IL-6 en estudio previos publicados (tiempo de circulación extracorpórea, tratamiento previo con estatinas, género, aclaramiento de creatinina y edad). El tiempo de CEC mostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

	Coefficiente de regresión	IC del 95%	p
Constante	72.172	-1090.979 a 1236.402	0.900
Tiempo CEC	4.023	2.136 a 5.910	<0.001
Estatinas	2.338	-89.325 a 94.001	0.959
Género (mujer)	-57.629	-136.840 a 21.582	0.148
Ac. creatinina	-21.983	-99.765 a 55.799	0.570
Edad	0.166	-13.268 a 13.599	0.980

Tabla 16: Regresión lineal múltiple ajustada por tiempo de CEC, estatinas, género (mujer), aclaramiento de creatinina y edad, para valorar su influencia sobre los niveles de IL-6.

Los niveles séricos seriados de TNF- α , totales y desglosados por grupos, se muestran en la **Figura 34**. De forma global, los niveles de TNF- α en T2 aumentaron de forma significativa respecto a T1 y T3. Comparativamente, existe una tendencia a niveles

menores de TNF-α en T2 en el grupo P respecto al grupo C, pero no se alcanzó significación estadística.

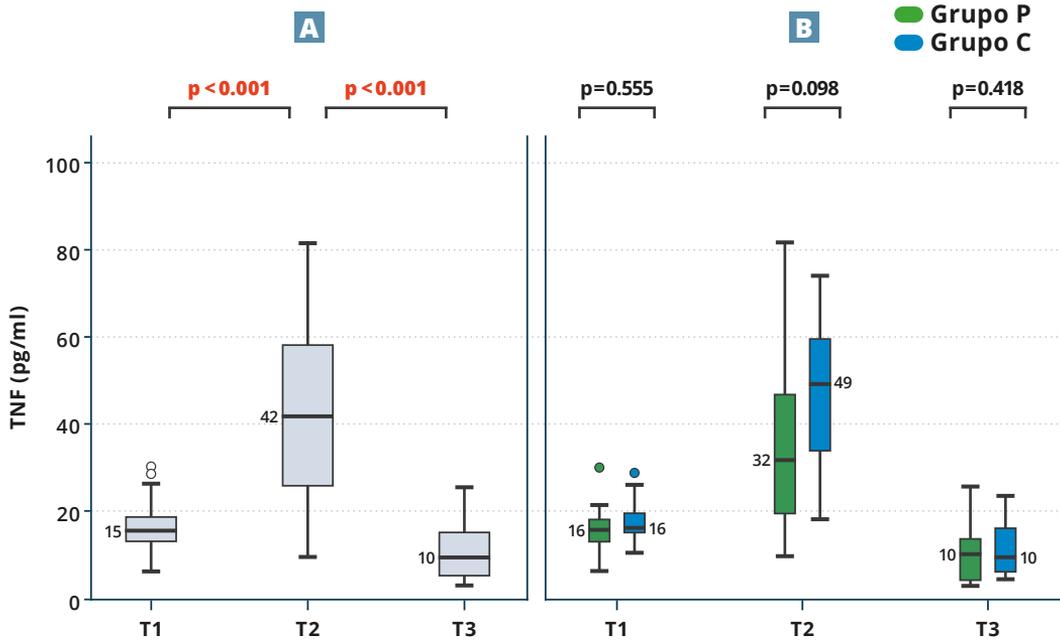


Figura 34: Niveles seriados de TNF-α (pg/ml) en el total de pacientes (A) y desglosado por grupos (B).

Se realizó análisis bivariado de los niveles de TNF-α en T2 y las variables dicotómicas preoperatorias relacionadas en estudios previos similares (Tabla 17).

		IL-6 en T2	p
Género	Mujer	41.9 (24.0 - 58.2)	0.745
	Hombre	39.6 (27.6 - 59.9)	
HTA	Hipertenso	41.0 (26.0 - 52.2)	0.428
	No hipertenso	50.8 (21.7 - 61.5)	
DM	DM	34.6 (21.7 - 59.7)	1.000
	No DM	43.2 (25.5 - 54.0)	
Estatinas	Con estatinas	35.0 (14.0 - 50.5)	0.236
	Sin estatinas	44.5 (27.5 - 59.5)	
Ac. Creatinina	Ac. Creat. <50	47.2 (37.8 - 60.0)	0.133
	Ac. Creat ≥50	31.2 (23.0 - 54.2)	

Tabla 17: Análisis bivariado de factores preoperatorios (variables dicotómicas) y niveles de TNF-α (pg/ml) en T2. Resultados expresados en mediana (rango intercuartílico).

7 RESULTADOS

Se calculó el coeficiente de correlación de TNF- α en T2 y las variables continuas relacionadas en estudios previos similares (**Tabla 18**). El tiempo de isquemia, el tiempo de circulación extracorpórea, los niveles de troponina a las 6 horas y los niveles de CK-MB a las 6 horas fueron las únicas variables que mostraron significación estadística. La correlación de niveles de TNF- α en T2 con estas variables se muestran en las **Figuras 35, 36 y 37**.

	Coefficiente de correlación	p
Edad	-0.35	0.838
Ac. Creatinina	0.139	0.412
Tpo. CEC	0.327	0.048
Tpo. Isquemia	0.263	0.115
Troponina 6h	0.490	0.007
CkMB 6h	0.568	0.006
TNF- α en T2	0.281	0.101
IL-6 en T2	0.153	0.367

Tabla 18: Correlación de los niveles de TNF- α (pg/ml) en T2 y las variables de interés (calculado mediante prueba Rho de Spearman).

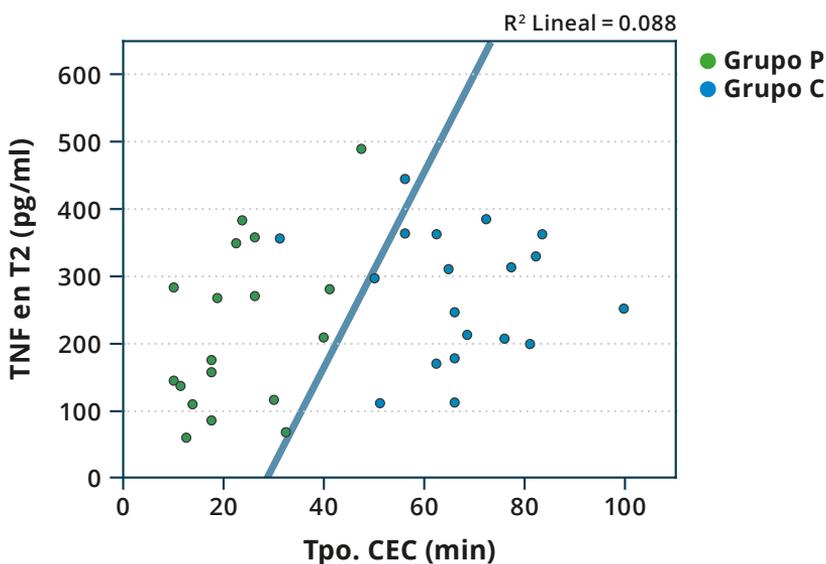


Figura 35: Relación entre los valores de TNF- α (pg/ml) en T2 y el tiempo (min) de circulación extracorpórea (CEC).

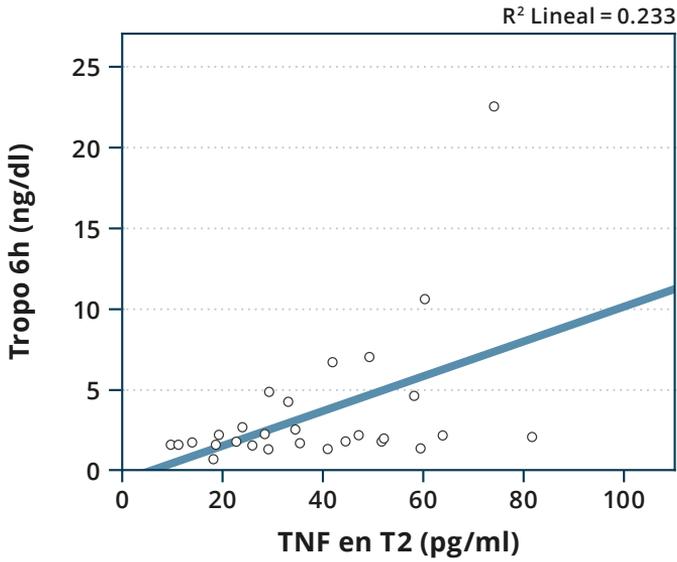


Figura 36: Relación entre los valores de TNF- α (pg/ml) en T2 y los niveles de troponina I (ng/dl) a las 6 horas postcirugía.

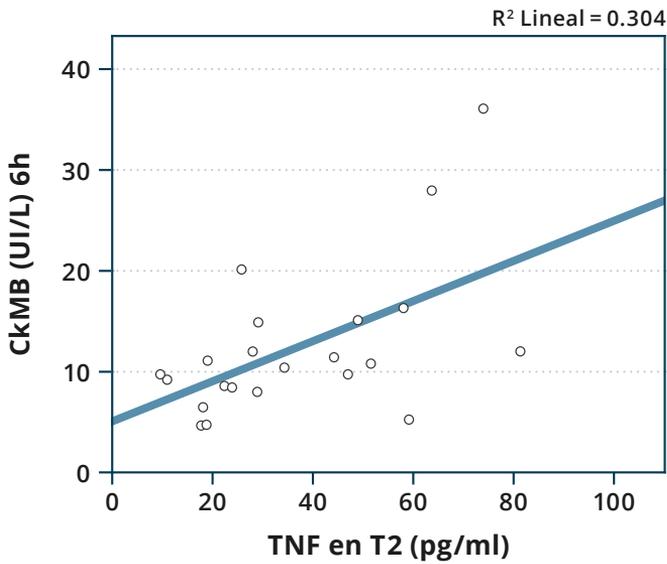


Figura 37: Relación entre los valores de TNF- α (pg/ml) en T2 y los niveles de CkMB (UI/L) a las 6 horas postcirugía.

7.2. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC

Las características preoperatorias de ambos grupos se exponen en la **Tabla 19**. El grupo A presentó una edad significativamente mayor que el grupo B (79.9 ± 3.0 años vs 78.4 ± 2.3 años, $p < 0.001$). En relación al resto de las características demográficas, clase funcional preoperatoria y factores de riesgo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En la escala de riesgo quirúrgico Euroscore I se apreció una tendencia a mayor riesgo en el grupo A frente al grupo B (8.6 ± 3.7 vs 7.8 ± 2.9 respectivamente, $p = 0.072$).

Para la realización del emparejamiento por puntuación de propensión (*propensity score matching*) se realizó ajuste por las variables de riesgo preoperatorio: clase funcional NYHA preoperatoria, fracción de eyección de VI, hipertensión arterial pulmonar, aclaramiento de creatinina, arteriopatía periférica, EPOC, DMID, dislipemia, hipertensión arterial, género, Euroscore I-II y edad (**Figura 38**). Los 95 pares de pacientes obtenidos tras la aplicación del emparejamiento por puntuación de propensión mostraron un mejor ajuste al modelo (**Figura 39**).

Las características preoperatorias en ambos grupos pareados no mostraron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 20**).

En relación a variables intraoperatorias en ambos grupos pareados, los tiempos de pinzamiento aórtico y de CEC fueron menores en el grupo A (27.1 ± 7.4 min versus 53.9 ± 11.28 min y 38.2 ± 14.2 min versus 68.1 ± 14.2 min, respectivamente, $p < 0.001$) (**Figuras 40 y 41**). El tamaño así como los modelos de bioprótesis implantadas en ambos grupos pareados se muestran en las **Figuras 42 y 43**, respectivamente. En una ocasión fue necesaria la reconversión a esternotomía completa en el grupo A para control hemostático. Por otra parte, en 7 ocasiones fue preciso realizar reposicionamiento intraoperatorio de la bioprótesis sin sutura (grupo A). No se evidenciaron complicaciones intraoperatorias directamente relacionadas con el implante valvular en ambos grupos.

	Grupo A (n = 108)	Grupo B (n = 115)	P	
Edad (años)	79.9 ± 3.0	78.4 ± 2.3	<0.001	
Género (Mujer)	73 (67.6%)	70 (60.9%)	0.295	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.7 ± 4.6	29.6 ± 3.9	0.115	
Obesidad (IMC>30)	39 (36.1%)	48 (41.7%)	0.389	
Área de superficie corporal (m ²)	1.75 ± 0.16	1.78 ± 0.18	0.190	
Creatinina preoperatoria (mg/dL)	1.11 ± 0.40	1.14 ± 0.32	0.535	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	56.8 ± 22.2	52.8 ± 16.0	0.698	
Hemoglobina preoperatoria (mg/dL)	12.5 ± 1.5	12.7 ± 1.6	0.337	
Hipercolesterolemia	78 (72.2%)	75 (65.2%)	0.259	
EPOC	12 (11.1%)	17 (14.8%)	0.415	
Diabetes mellitus	23 (21.3%)	30 (26.1%)	0.400	
Hipertensión arterial	89 (82.4%)	89 (77.4%)	0.350	
Enfermedad vascular periférica	9 (8.3%)	6 (5.2%)	0.357	
Hipertensión arterial pulmonar	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0.524	
Clase funcional (NYHA)			0.395	
	I	4 (3.7%)	3 (2.60%)	
	II	46 (42.59%)	55 (47.82%)	
	III	58 (53.70%)	57 (49.56%)	
	IV	0	0	
EuroSCORE I (%)	8.6 ± 3.7	7.8 ± 2.9	0.072	
EuroSCORE II (%)	3.0 ± 2.0	2.7 ± 1.7	0.227	
FEVI preoperatoria (%)	61.6 ± 12.6	62.6 ± 12.2	0.547	
Disfunción VI (FEVI <55%)	25 (23.1%)	19 (16.5%)	0.214	
Gradiente aórtico pico preoperatorio (mmHg)	81.6 ± 24.0	84.7 ± 25.4	0.350	
Gradiente aórtico medio preoperatorio (mmHg)	48.9 ± 14.0	51.9 ± 17.9	0.166	
Ritmo cardiaco preoperatorio				
	Ritmo sinusal	83 (76.9%)	88 (76.5%)	0.953
	Bloqueo AV de primer grado	15 (13.9%)	18 (15.7%)	0.710
	Bloque de rama izquierda del haz de His	10 (9.3%)	13 (11.3%)	0.615
	Fibrilación auricular	18 (16.7%)	24 (20.9%)	0.422
	Marcapasos permanente	4 (3.7%)	3 (2.6%)	0.639

Tabla 19: Comparación de las variables preoperatorias en ambos grupos sin realizar emparejamiento. Resultados expresados en media (desviación estándar) y valor absoluto (porcentaje).

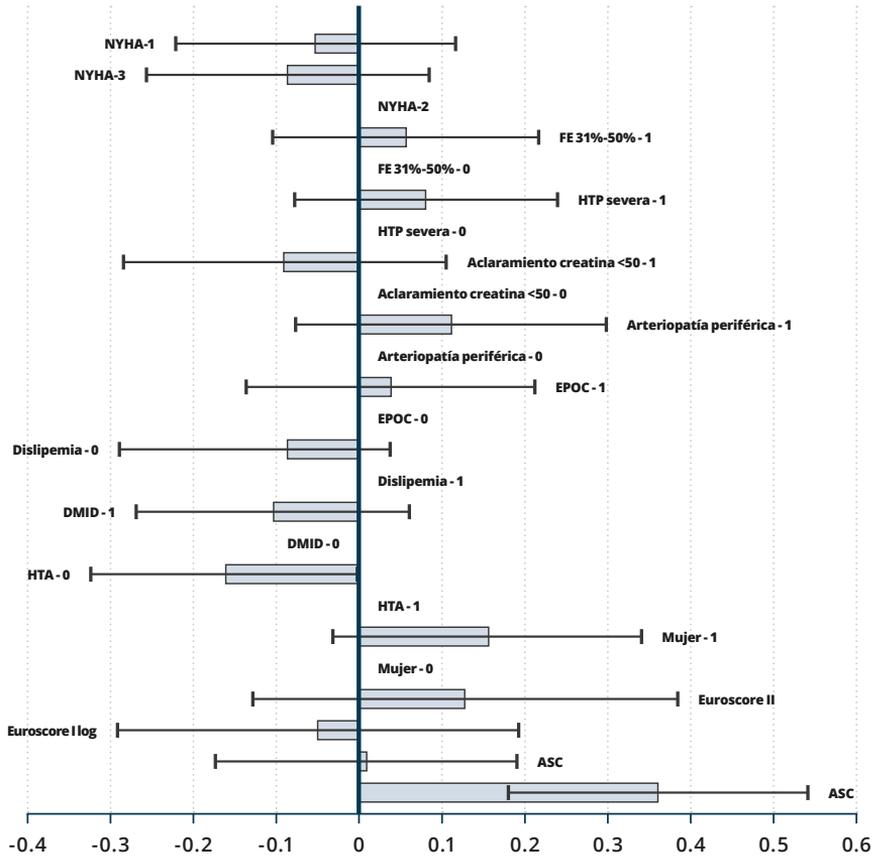


Figura 38: Coeficientes de la regresión logística del modelo empleado para calcular la puntuación de propensión.

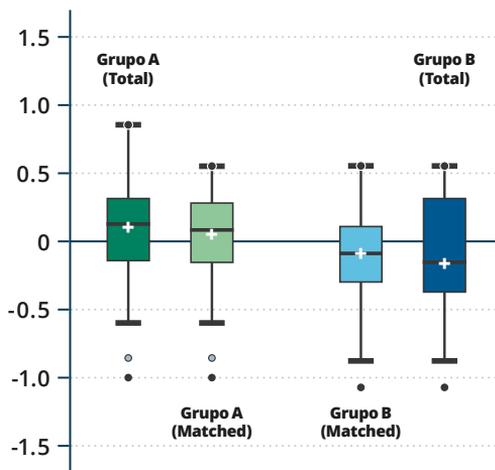


Figura 39: Comparación del logit de la puntuación de propensión en ambos grupos, antes y después de realizar el emparejamiento.

	Grupo A (n=95)	Grupo B (n=95)	P	
Edad (años)	78.7 ± 3.5	78.5 ± 2.2	0.637	
Género (Mujer)	58 (61.1%)	53 (55.7%)	0.461	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.9 ± 4.3	29.4 ± 4.0	0.407	
Obesidad (IMC>30)	34 (35.8%)	39 (41.1%)	0.455	
Área de superficie corporal (m ²)	1.73 ± 0.16	1.76 ± 0.17	0.212	
Creatinina preoperatoria (mg/dL)	1.10 ± 0.41	1.14 ± 0.35	0.470	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	55.7 ± 19.2	53.6 ± 15.1	0.403	
Hemoglobina preoperatoria (mg/dL)	12.6 ± 1.4	12.9 ± 1.6	0.170	
Hipercolesterolemia	63 (66.3%)	58 (61.1%)	0.450	
EPOC	8 (8.4%)	12 (12.6%)	0.344	
Diabetes mellitus	17 (17.9%)	20 (21.1%)	0.582	
Hipertensión arterial	78 (82.1%)	72 (75.8%)	0.285	
Enfermedad vascular periférica	5 (5.3%)	4 (4.2%)	0.732	
Hipertensión arterial pulmonar	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1	
Clase funcional (NYHA)				
	I	3 (3.2%)	2 (2.1%)	0.650
	II	39 (41.1%)	35 (36.8%)	0.551
	III	53 (55.8%)	58 (61.1%)	0.461
	IV	0	0	
EuroSCORE I (%)	8.4 ± 3.4	7.9 ± 2.8	0.270	
EuroSCORE II (%)	2.8 ± 1.7	2.6 ± 1.6	0.404	
FEVI preoperatoria (%)	60.9 ± 12.8	63.5 ± 13.1	0.168	
Disfunción VI (FEVI <55%)	19 (20.0%)	16 (16.8%)	0.574	
Gradiente aórtico pico preoperatorio (mmHg)	80.2 ± 21.4	84.4 ± 23.1	0.195	
Gradiente aórtico medio preoperatorio (mmHg)	47.1 ± 14.6	50.7 ± 16.1	0.108	
Ritmo cardíaco preoperatorio				
	Ritmo sinusal	75 (78.9%)	70 (73.3%)	0.393
	Bloqueo AV de primer grado	13 (13.7%)	15 (15.8%)	0.682
	Bloque de rama izquierda del haz de His	9 (9.5%)	12 (1.6%)	0.487
	Fibrilación auricular	16 (16.8%)	22 (23.2%)	0.276
	Marcapasos permanente	2 (2.1%)	3 (3.2%)	0.650

Tabla 20: Comparación de las variables preoperatorias en ambos grupos tras realizar emparejamiento por puntuación de propensión. Resultados expresados en media (desviación estándar) y valor absoluto (porcentaje).

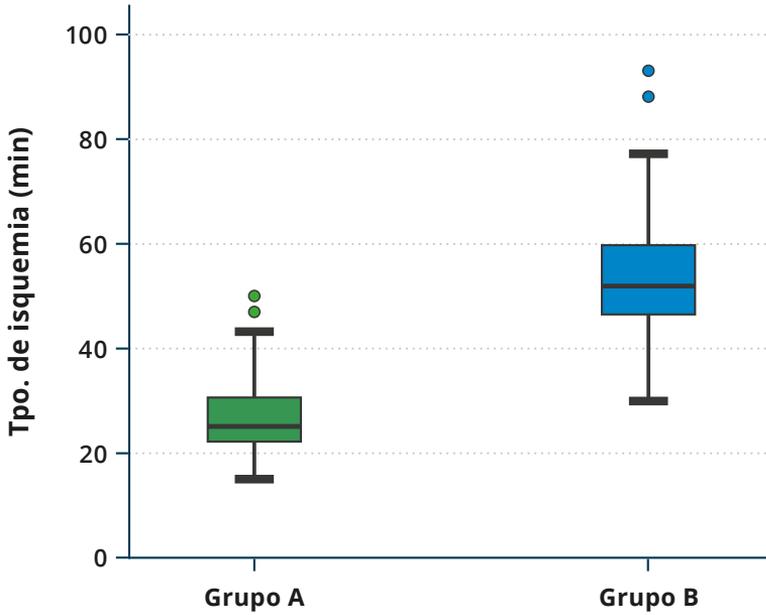


Figura 40: Tiempo de isquemia (min) en ampos grupos pareados ($p < 0.001$).

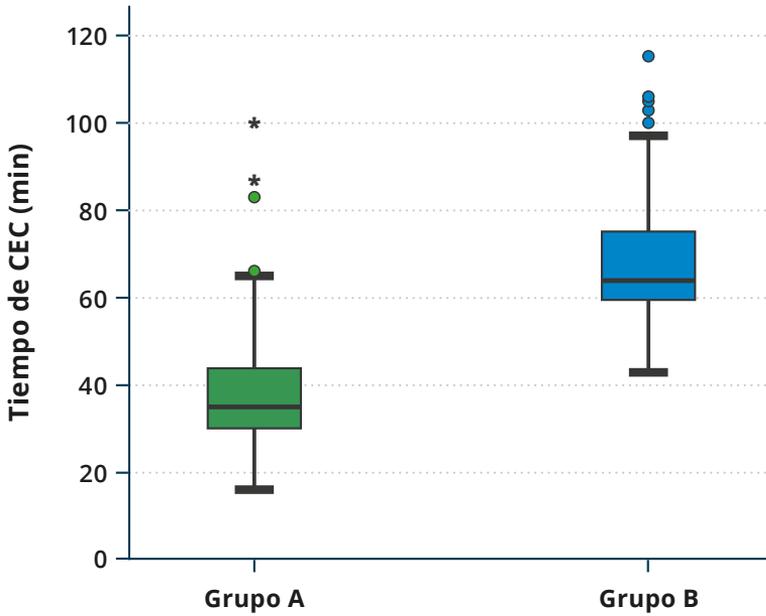


Figura 41: Tiempo de circulación extracorpórea (min) en ampos grupos pareados ($p < 0.001$).

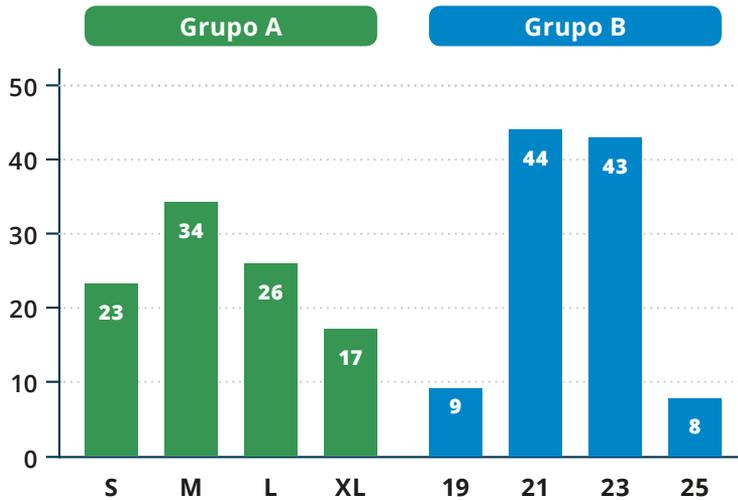


Figura 42: Tamaño de las bioprótesis en el grupo A (Prótesis sin sutura) y en el grupo B (prótesis convencionales).

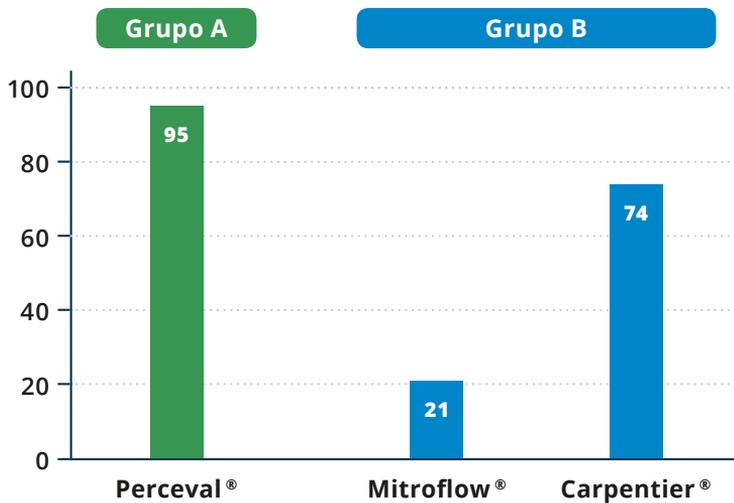


Figura 43: Tipo de bioprótesis empleada en cada grupo: **Grupo A** (prótesis sin sutura) y **Grupo B** (prótesis convencionales).

Las variables postoperatorias se muestran en la **Tabla 21**. En el grupo B, la mortalidad hospitalaria fue de 1 paciente (1%) debido a shock cardiogénico. El grupo P no presentó mortalidad perioperatoria ($p = 0.316$). Se realizó extubación postoperatoria precoz (<6 horas) en el 68% de los pacientes del grupo P y en el 54% del grupo C ($p = 0.037$). El 58% pacientes del grupo A precisaron menos de

7 RESULTADOS

24 horas de estancia postoperatoria en UCI frente al 42% en el grupo B ($p = 0.029$). La estancia hospitalaria postoperatoria global fue menor en el grupo A ($7.2 \text{ días} \pm 4.0$ versus $8.9 \text{ días} \pm 6.9$, respectivamente, $p = 0.039$) (**Figura 44**).

	Grupo A (n = 95)	Grupo B (n = 95)	P
Mortalidad hospitalaria	0	1 (1%)	0.316
Extubación precoz (<6 h)	65 (68%)	51 (54%)	0.037
Estancia en UCI <24 h	55 (58%)	40 (42%)	0.029
Reintervención por sangrado	2 (2%)	4 (4%)	0.406
Complicaciones respiratorias			
Derrame pleural.	2 (2%)	4 (4%)	0.406
Neumotórax	0	1 (1%)	0.316
Infecciones respiratorias	3 (3%)	5 (5%)	0.470
Complicaciones hemodinámicas			
Shock cardiogénico	0	1 (1%)	0.316
BIACP o DAV	0	0	
IAM perioperatorio	1 (1%)	2 (2%)	0.563
Taponamiento cardiaco	2 (2%)	2 (2%)	1
Complicaciones neurológicas			
Tipo I	0	2 (2%)	0.155
Tipo II	2 (2%)	5 (5%)	0.247
Complicaciones renales			
IRA	4 (4%)	8 (8%)	0.232
IRA que precisa diálisis	0	1 (1%)	0.316
Complicaciones de la herida quirúrgica			
Infección superficial	1 (1%)	4 (4%)	0.173
Infección profunda	0	1 (1%)	0.316
Trastornos del ritmo			
Fibrilación auricular	16 (17%)	22 (23%)	0.276
Necesidad implante MP postoperatorio	8 (8%)	2 (2%)	0.051
Estancia postoperatoria (días)	7.2 ± 4.0	8.9 ± 6.9	0.039
Reingreso tras el alta hospitalaria	3 (3%)	5 (5%)	0.470

Tabla 21: Variables postoperatorias comparadas en ambos grupos emparejados. Resultados expresados valor absoluto (porcentaje).

En el grupo A se precisó transfusión de concentrado de hematíes en el 50.5% de los pacientes frente al 69.4% en el grupo B ($p = 0.007$), sin apreciarse diferencias significativas en la transfusión de otros hemoderivados (**Figura 45**).

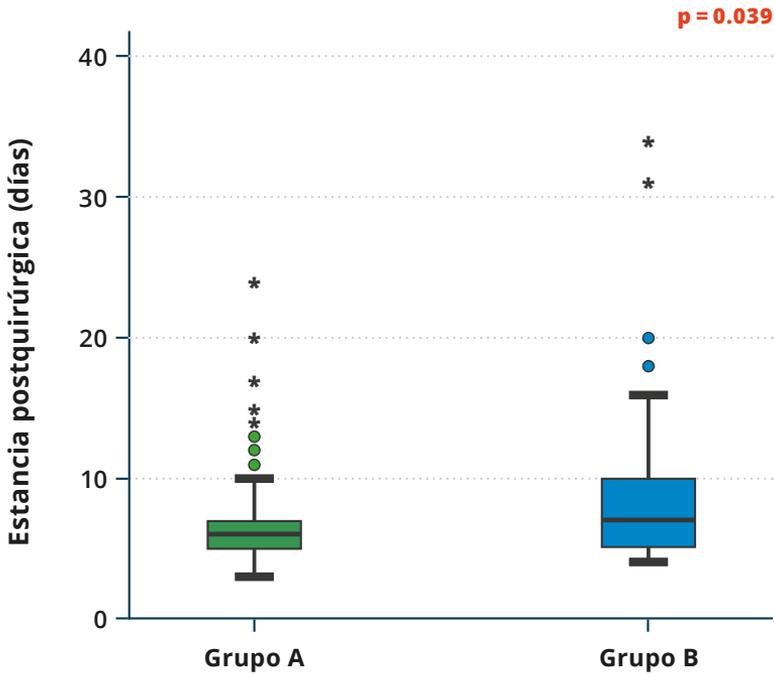


Figura 44: Estancia hospitalaria postquirúrgica (días) en ambos grupos emparejados.

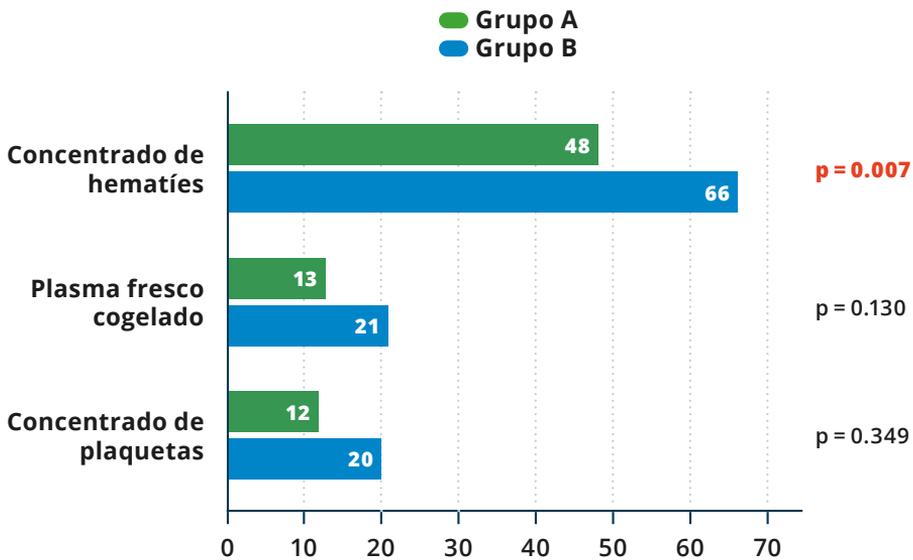


Figura 45: Requerimiento de transfusión de hemoderivados en ambos grupos. Resultados expresados en valor absoluto.

7 RESULTADOS

La necesidad de implante postoperatorio de marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular completo fue de 8.4% en el grupo A frente al 2.1% en el grupo B ($p = 0.051$). En la **Figura 46**, se muestra el porcentaje acumulado de necesidad de implante de marcapasos postoperatorio en el total de pacientes de grupo A, esto es, incluyendo los pacientes no emparejados ($n = 108$). Se observa una mayor necesidad de implante de marcapasos en la fase inicial del programa de cirugía MIS-sin sutura y una progresiva disminución posterior.

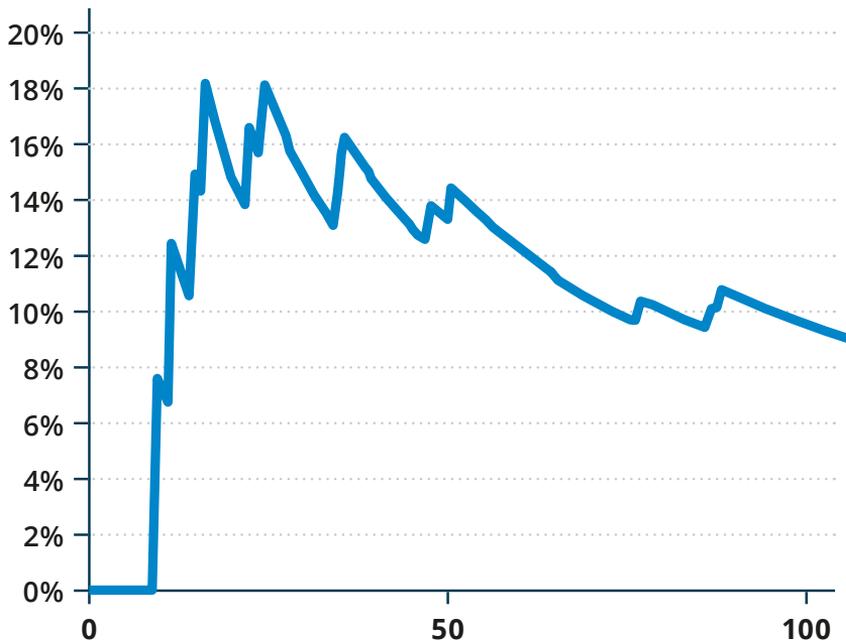


Figura 46: Porcentaje acumulado de necesidad de implante de marcapasos en el total de pacientes del grupo A ($n = 108$).

En relación a la evolución clínica, valorada a los 3 meses de la intervención, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos pareados (**Figura 47**).

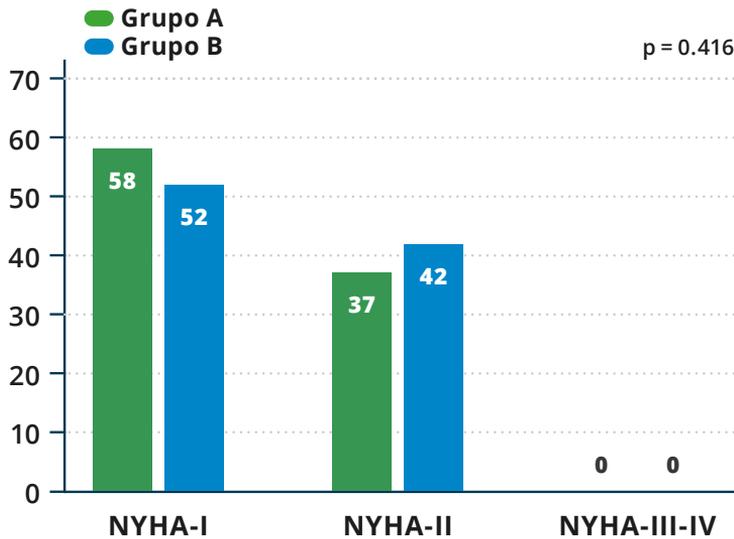


Figura 47: Clase funcional NYHA (en números absolutos) a los tres meses de seguimiento, comparando ambos grupos emparejados.

La valoración ecocardiográfica en ambos grupos comparando valoración basal preoperatoria y postoperatoria (3 meses seguimiento) se muestra en la **Tabla 22**. Se evidenciaron gradientes aórticos pico postoperatorios menores en el grupo A frente al grupo B (20 ± 6 mmHg vs 26 ± 8 mmHg, respectivamente, $p < 0.001$). De forma análoga el gradiente aórtico medio fue menor en el grupo A frente al grupo B (9 ± 3 mmHg vs 13 ± 7 mmHg, respectivamente, $p < 0.001$). Dos pacientes del grupo A y un paciente del grupo B presentaron fuga periprotésica moderada ($p = 0.560$).

	Grupo A		Grupo B		* p
	Basal	Post-op	Basal	Post-op	
FE (%)	60 ± 12	61 ± 9	63 ± 13	63 ± 14	0.864
LVEDD (mm)	51 ± 5	51 ± 4	53 ± 6	52 ± 5	0.129
LVESD (mm)	33 ± 6	31 ± 4	33 ± 7	32 ± 8	0.277
Grosor TIV (mm)	14.5 ± 3.0	14.1 ± 2.9	14.2 ± 2.1	13.9 ± 2.2	0.593
Grosor PPVI (mm)	13.2 ± 2.5	13.0 ± 2.2	13.5 ± 2.4	13.3 ± 2.3	0.120
Gradiente aórtico pico (mmHg)	80 ± 21	20 ± 6	84 ± 23	26 ± 8	<0.001
Gradiente aórtico medio (mmHg)	47 ± 14	9 ± 3	50 ± 16	13 ± 7	<0.001
Insuficiencia periprotésica ≥ 2		2 (2%)		1 (1%)	0.560

Tabla 22: Parámetros ecocardiográficos pre y postoperatorios en ambos grupos pareados. Resultados expresados en media (desviación estándar).

*Comparación entre los valores postoperatorios de ambos grupos.

7 RESULTADOS

En la **Tabla 23** se muestra la valoración ecocardiográfica comparando ambos grupos pareados en relación a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los gradientes valvulares medio y máximo postoperatorio, según el tamaño protésico implantado. En los tamaños valvulares pequeños (S - M y 19 - 21), los gradientes valvulares medio y máximo fueron menores en el grupo A frente al grupo B, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en los tamaños mayores (L - XL y 23 - 25). Los pacientes del grupo A que recibieron implante de prótesis sin sutura tamaño S fueron los que experimentaron una mayor caída del gradiente aórtico respecto al preoperatorio (**Figura 48**).

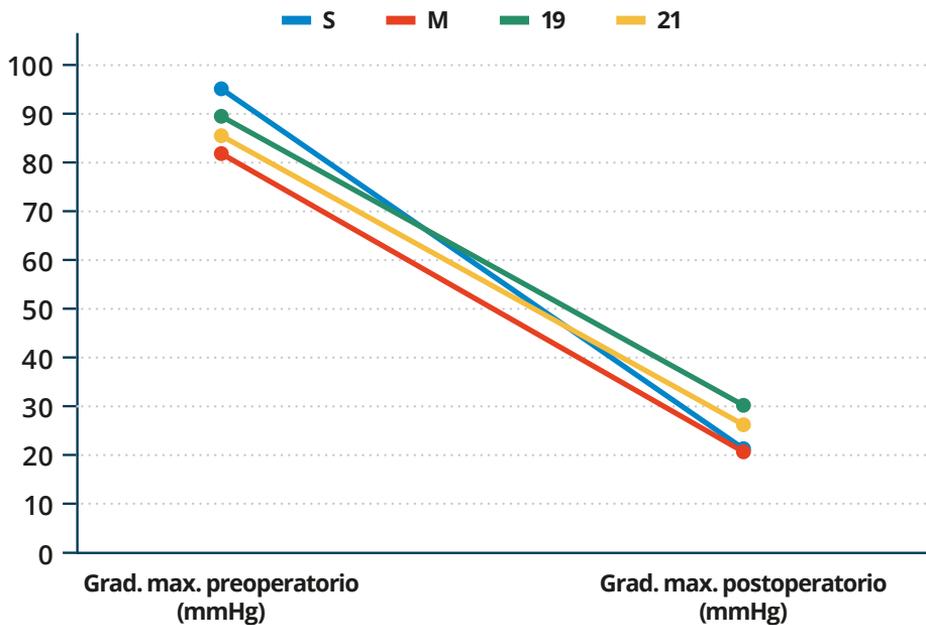


Figura 48: Comparación del gradiente aórtico máximo (mmHg) pre y postoperatorio en las prótesis más pequeñas de cada grupo emparejado: Grupo A (bioprótesis S y M) y Grupo B (bioprótesis 19 y 21).

		Grupo A		Grupo B	p
Gradiente aórtico máximo preoperatorio (mmHg)	S	95.5 ± 22.7	19	89.6 ± 20.7	0.458
	M	82.1 ± 20.0	21	85.7 ± 28.0	0.542
	L	75.7 ± 19.8	23	77.5 ± 17.5	0.704
	XL	79.6 ± 20.9	25	83.8 ± 20.9	0.647
Gradiente aórtico máximo postoperatorio (mmHg)	S	21.6 ± 5.9	19	30.4 ± 6.1	0.001
	M	20.9 ± 7.8	21	26.5 ± 4.8	<0.001
	L	20.5 ± 7.3	23	21.6 ± 9.2	0.616
	XL	19.6 ± 6.0	25	20.7 ± 7.7	0.703
Gradiente valvular aórtico medio postoperatorio (mmHg)	S	10.6 ± 4.4	19	14.7 ± 2.9	0.005
	M	9.9 ± 3.3	21	13.7 ± 4.9	<0.001
	L	9.9 ± 3.5	23	11.2 ± 4.8	0.247
	XL	9.8 ± 3.3	25	10.4 ± 3.4	0.687

Tabla 23: Parámetros ecocardiográficos desglosados según el tamaño de prótesis implantada en ambos grupos emparejados.

Resultados expresados en media (desviación estándar) y valor absoluto (porcentaje).

7.3. IMPACTO EN LOS RESULTADOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDÍACA DEL CHUAC

En los últimos 10 años, el RVA aislado electivo con implante de prótesis biológica se ha incrementado desde un 9% a un 22% de la actividad quirúrgica en el Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC (**Figura 49**). El inicio del programa de implante de bioprótesis valvulares aórticas sin sutura mediante CMI tuvo lugar en abril de 2014, con la participación progresiva de todo el equipo quirúrgico. En la **Figura 50**, se exponen los porcentajes anuales de los diferentes tipos de bioprótesis implantadas, apreciándose el progresivo aumento de las bioprótesis sin sutura, hasta suponer un 88% de los implantes protésicos valvulares en cirugía valvular aórtica aislada en el año 2017.

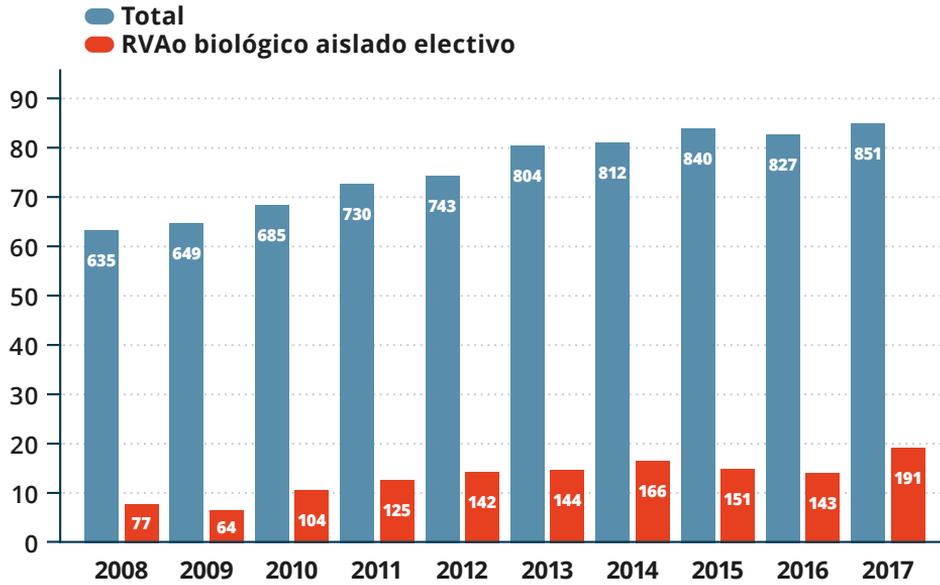


Figura 49: Número de intervenciones de recambio valvular aórtico aislado electivo con implante de prótesis biológica (color rojo) frente a la actividad quirúrgica programada total (color azul) en los quirófanos de Cirugía Cardíaca del CHUAC en los últimos 10 años.

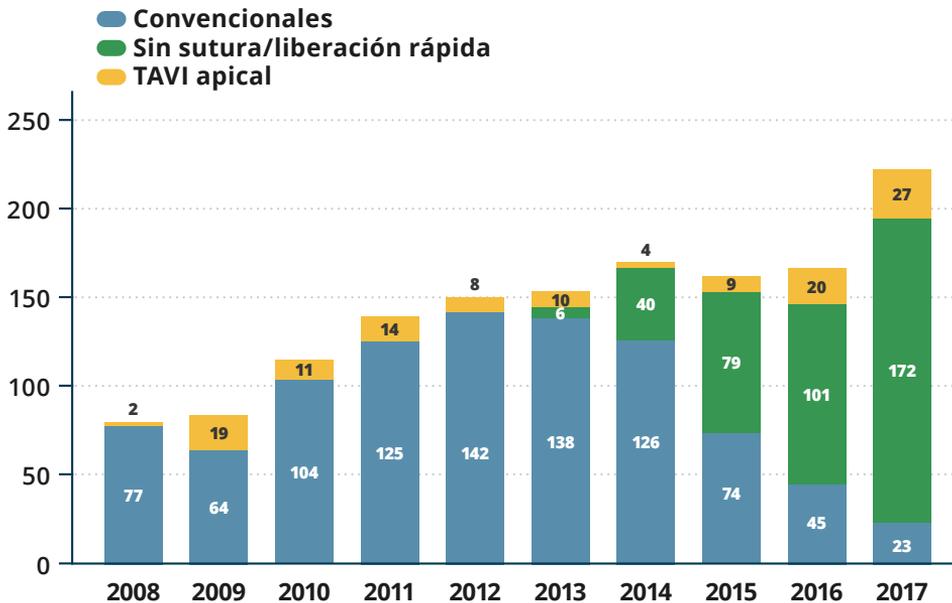


Figura 50: Número de implantes de bioprótesis valvulares anuales desglosadas por modelo: convencional, sin sutura/liberación rápida y TAVI apical.

En la **Figura 51**, se muestran los resultados de la cirugía de RVA aislada del Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC desde el año 2012 al año 2017 en cuanto a mortalidad hospitalaria observada y la calculada por las escalas de riesgo Euroscore I y II. Si bien el perfil de riesgo preoperatorio fue similar durante todo el período, se evidenció un descenso de la mortalidad hospitalaria observada fundamentalmente desde año 2014, manteniéndose a partir de esa fecha muy próxima a la calculada mediante la escala de riesgo Euroscore II. Si tomamos un período más extenso, en los últimos 10 años observamos que, salvo en el año 2008 en el que se evidenció un riesgo quirúrgico más elevado, la escala Euroscore I marcó una mortalidad estimada similar para todo el período y se apreció un descenso de la mortalidad hospitalaria en la cirugía de RVA fundamentalmente desde el año 2014 (**Figura 52**).

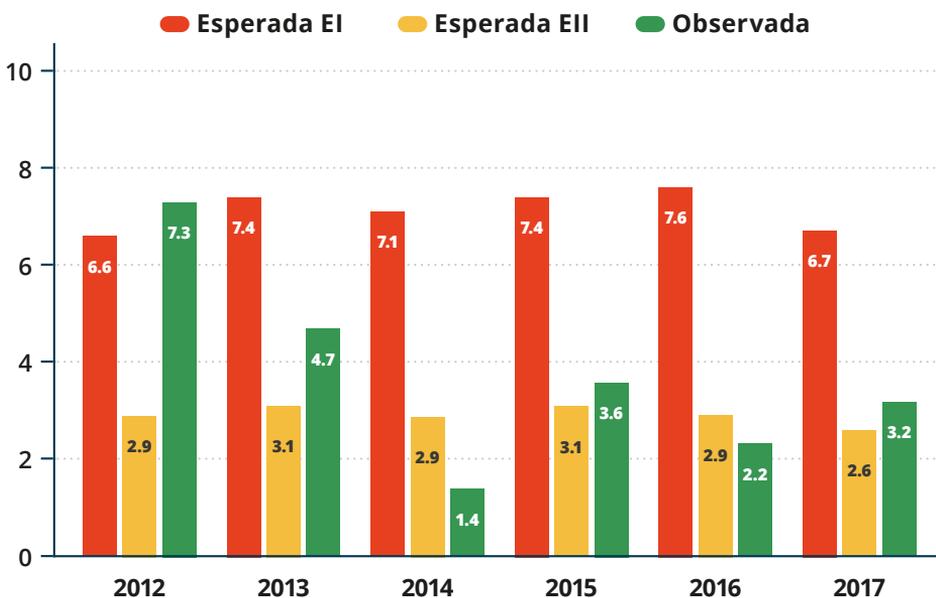


Figura 51: Mortalidad hospitalaria observada (color verde) en el período 2012-2017 para la cirugía de recambio valvular aórtico aislado en el CHUAC frente a la esperada, calculada mediante escala de riesgo Euroscore I (color rojo) y II (color amarillo).

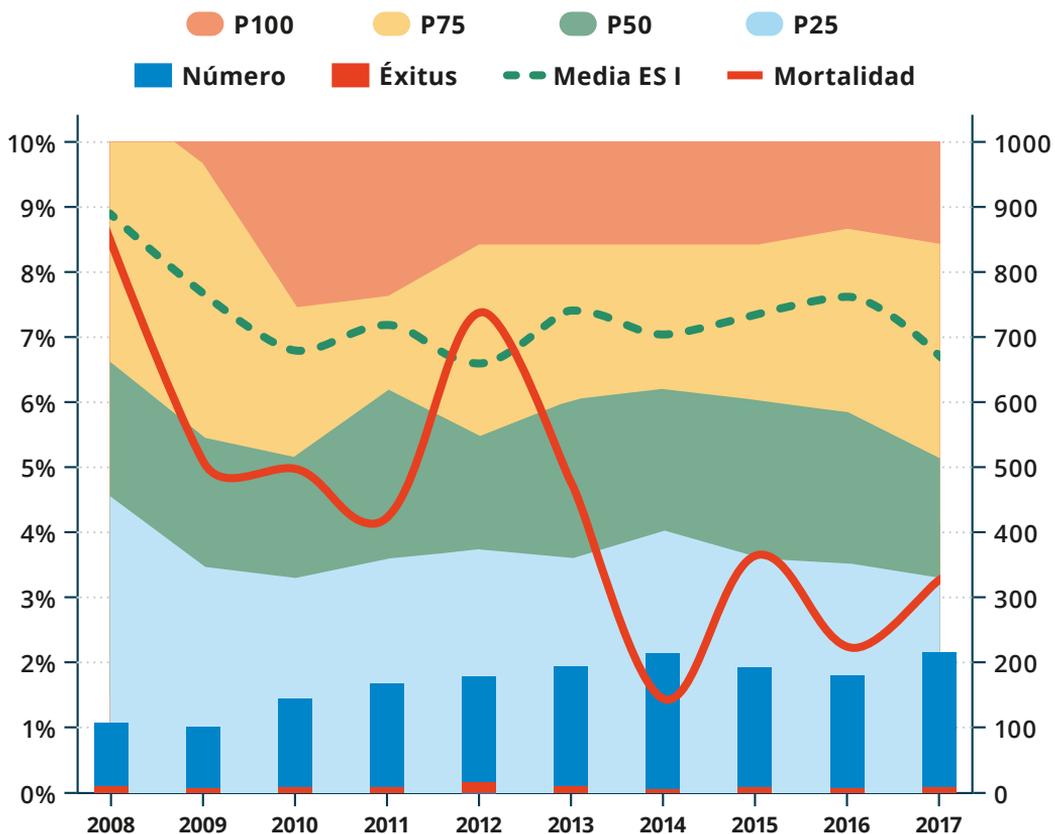


Figura 52: Mortalidad hospitalaria observada (línea roja) en el período 2008-2017 para la cirugía de recambio valvular aórtico aislado en el CHUAC. Perfil de riesgo quirúrgico calculado mediante cuantiles de la escala Euroscore I y su valor absoluto (línea punteada verde). Número total de procedimientos anuales (barras azules).

	N	E I	E II	Éxitus	%
Aórtico > 75	409	9.90	3.75	14	3.42
Aórtico > 80	182	10.95	4.01	7	3.84

Tabla 24: Resultados de mortalidad hospitalaria para los pacientes intervenidos con bioprótesis valvular aórtica sin sutura en el período 2014-2017. El (Euroscore I), EII (Euroscore II), desglosados por edad. Mortalidad hospitalaria expresada valores absolutos y porcentaje.

Si nos centramos específicamente la población mayor de 75 años, se realizaron 409 intervenciones de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI en pacientes mayores de 75 años en el período 2014-2017, con una mortalidad hospitalaria observada de 3.42% frente a una mortalidad esperada de 9.90% y 3.75%, calculada por las escalas Euroscore I y II, respectivamente (**Tabla 24**).

En relación al perfil de riesgo operatorio de los pacientes intervenidos de RVA aislado en el CHUAC, se definen tres períodos cronológicos bien diferenciados atendiendo a las opciones terapéuticas disponibles en cada etapa:

- ▶ **Período 1** (previo al año 2008). Una opción terapéutica: RVA convencional como única opción terapéutica: Previo a la introducción de la técnica TAVI en nuestro centro (año 2008).
- ▶ **Período 2** (2008 - 2014). Dos opciones terapéuticas: RVA convencional y TAVI.
- ▶ **Período 3** (2014 - 2017). Tres opciones terapéuticas: RVA convencional, bioprótesis sin sutura mediante CMI y TAVI.

En la **Figura 53**, se muestra el perfil de riesgo quirúrgico calculado por Euroscore I y II durante los tres períodos. La CMI con implante de bioprótesis sin sutura se situó en un perfil de riesgo quirúrgico intermedio entre el tratamiento convencional y TAVI.

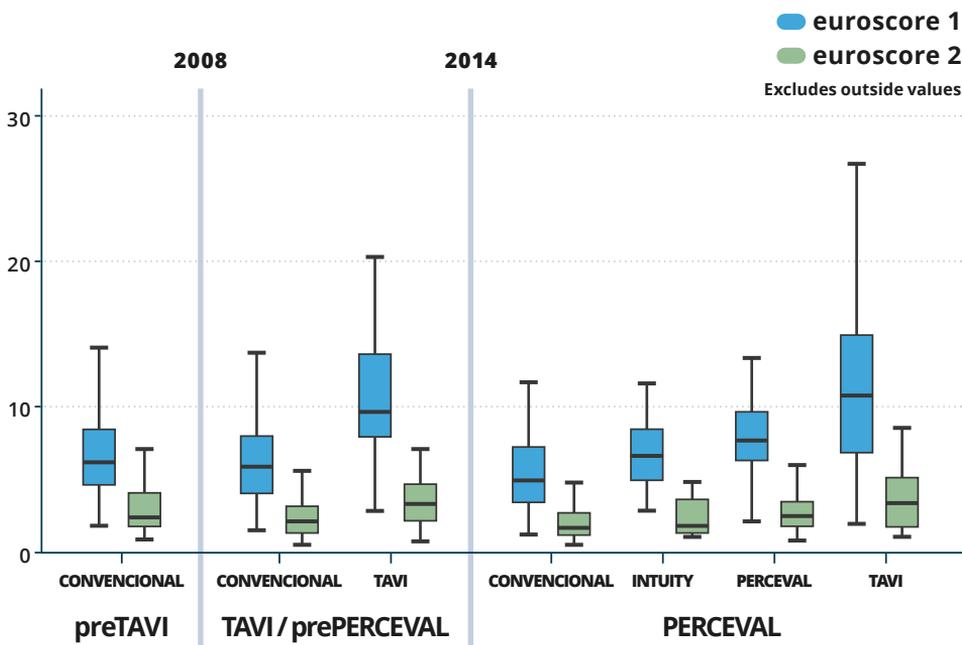


Figura 53: Perfil de riesgo quirúrgico calculado mediante Euroscore I y II de los pacientes sometidos a tratamiento de recambio valvular aórtico en las tres etapas: **Período 1** (sólo tratamiento convencional o era PreTAVI), **Período 2** (tratamiento convencional o TAVI) y **Período 3** (tratamiento convencional, cirugía mínimamente invasiva con prótesis sin sutura y o TAVI).

7 RESULTADOS

En relación a la reproductibilidad de la técnica quirúrgica, en la **Figura 53** se muestran los tiempos quirúrgicos (isquemia y CEC) comparando la técnica convencional (bioprótesis suturada mediante esternotomía media completa) con la técnica de implante de bioprótesis mediante CMI, desglosada por cada cirujano. Se aprecia una drástica disminución de los tiempos quirúrgicos para todos los cirujanos en favor de la técnica mínimamente invasiva ($p < 0.001$). Además, los tiempos quirúrgicos de la técnica mínimamente invasiva resultaron más similares entre cirujanos que en el caso de la cirugía convencional.

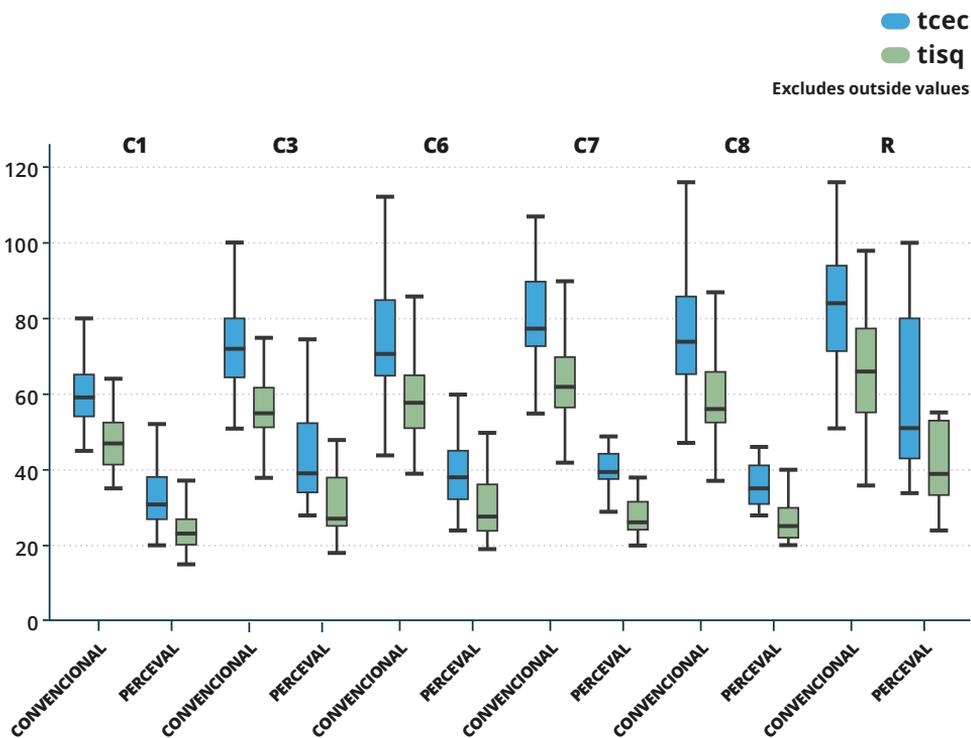


Figura 54: Tiempos de isquemia (tisq) y de circulación extracorpórea (tcec), desglosados por cirujano (C1, C3, C6, C7, C8 y R), en ambos grupos (Grupo 1: Perceval; Grupo 2: Convencional). Se alcanzó significación estadística para los tiempos de todos los cirujanos ($p < 0.001$).

Por otra parte, la adquisición de experiencia con el empleo de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI favoreció el inicio del implante de este tipo de prótesis en cirugía combinada (RVA más cirugía de revascularización miocárdica)

desde el último trimestre de 2015. En la **Figura 55**, se representan los resultados en términos de mortalidad hospitalaria de la cirugía combinada realizada en nuestro centro, ajustada por cuartiles de riesgo quirúrgico calculado mediante la escala Euroscore I en el período 2008 - 2017.

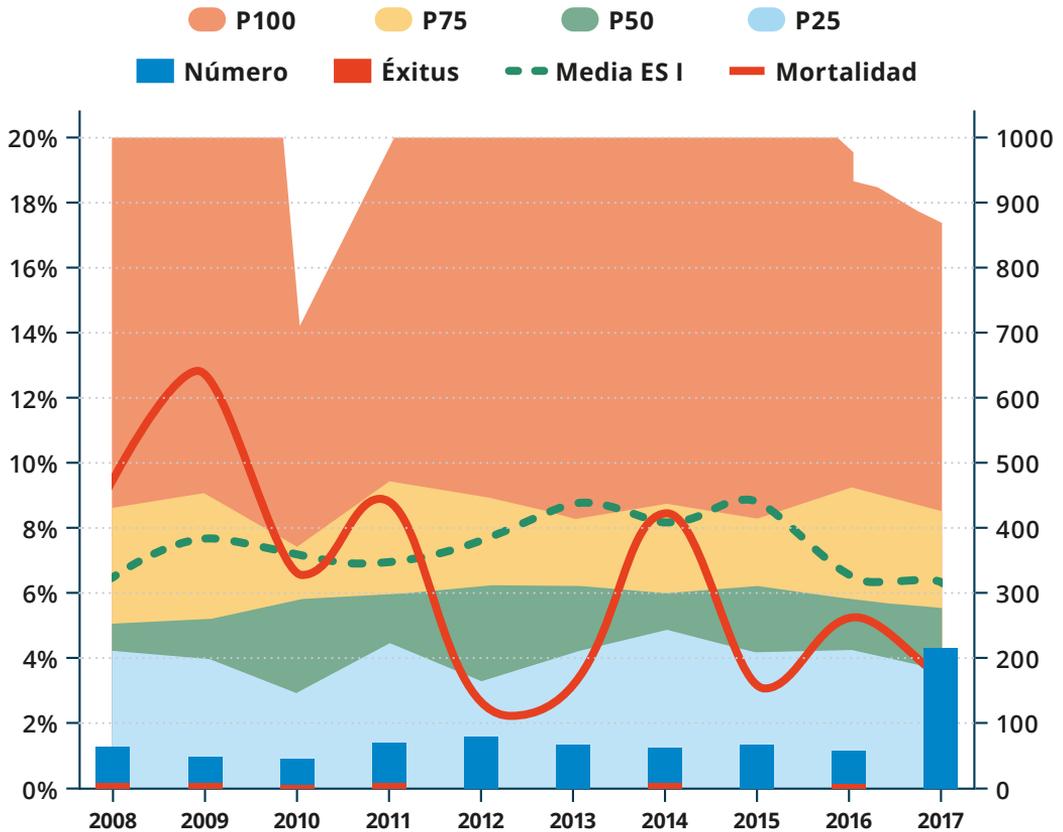


Figura 55: Mortalidad hospitalaria de la cirugía combinada (válvula aórtica y bypass coronario), ajustada por la escala de riesgo Euroscore I en el período 2008-2017. El inicio de implante de bioprótesis valvulares sin sutura en cirugía combinada tuvo lugar en el último trimestre de 2015.

Del mismo modo, la adquisición de experiencia con el empleo de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI, favoreció el empleo de estas prótesis en intervenciones quirúrgicas muy complejas y de riesgo elevado como es el caso de endocarditis protésicas precoces y tardías. Durante el periodo del estudio se realizaron cuatro implantes de bioprótesis aórticas sin sutura en pacientes intervenidos por endocarditis valvular

7 RESULTADOS

protésica precoz (uso de “fuera de indicación autorizada”). A nivel nacional, se promovió la creación de un registro de datos dicha indicación para su posterior evaluación y recientemente se han publicado los resultados iniciales³²³.

Asimismo, el desarrollo del programa CMI-Sin sutura en el CHUAC ha permitido la participación de este centro en el registro nacional de CMI de la SECTCV y en el registro nacional de implante de prótesis sin sutura PLIAR (Perceval Less Invasive Aortic Replacement Register). Los resultados de ambos registros han sido reportados recientemente y sitúan al CHUAC como uno de los centros nacionales más activos en cirugía valvular aórtica mediante CMI^{324, 325}.

Discusión

8

8.1. FASE PRELIMINAR

Se trata de un estudio aleatorizado de 40 pacientes mayores de 75 años intervenidos de RVA aislado electivo mediante CMI, divididos en dos grupos: Grupo P (n=20, implante de bioprótesis valvular sin sutura) y grupo C (n=20, bioprótesis convencional); con el objetivo de valorar el impacto de las bioprótesis sin sutura en los tiempos quirúrgicos y en la respuesta inflamatoria postoperatoria. De forma global, no hubo mortalidad ni complicaciones clínicas relevantes en ambos grupos. Nuestros resultados evidencian un aumento significativo de los niveles plasmáticos de ADNmt y citoquinas en las primeras horas de postoperatorio de RVA mediante MIS, con tendencia a recuperar los valores basales a las 24 horas. La disminución de los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC en los pacientes intervenidos con prótesis sin sutura se asoció a una tendencia a un menor aumento de los niveles plasmáticos de ADNmt, IL-6, TNF- α y marcadores de daño miocárdico, si bien únicamente se alcanzó significación estadística para la IL-6.

El análisis de las características preoperatorias de ambos grupos (**Tabla 8**) no mostró diferencias significativas en relación a las principales variables de riesgo. Los resultados clínicos, de forma global, fueron excelentes en términos de ausencia de mortalidad y complicaciones clínicas graves en el postoperatorio y a los 3 meses de seguimiento, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (**Tablas 9 y 10**). En relación al control ecocardiográfico a los tres meses de seguimiento (**Tabla 11**), se objetivó un buen comportamiento hemodinámico valvular con una reducción similar del gradiente aórtico medio en ambos grupos y sin evidenciarse insuficiencias periprotésicas significativas. No obstante, en este aspecto hemos de resaltar que el reducido tamaño muestral limita el poder del estudio para tratar de encontrar diferencias entre ambos grupos en eventos clínicos y ecocardiográficos.

Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo grupo quirúrgico (3 cirujanos) y los hallazgos intraoperatorios muestran una drástica reducción de los

tiempos de isquemia y circulación extracorpórea en el grupo P frente al grupo C: 28.0 min (22.0 - 28.7) vs 59.0 min (53.0 - 63.7), $p < 0.001$; 38.5 min (31.7 - 47.5) Vs 73.0 min (66.2 - 81.7), $p < 0.001$; respectivamente (**Figuras 25 y 26**). Debido a la ausencia de experiencia previa en nuestro centro con las prótesis sin sutura (a excepción de los casos iniciales tutelados), hay que enfatizar que el período de realización de este estudio se solapa con la curva de aprendizaje de implante de prótesis sin sutura. Este fenómeno podría explicar la necesidad de reposicionamiento de la bioprótesis sin sutura en dos ocasiones. A pesar de esta consideración, los tiempos quirúrgicos fueron reducidos prácticamente a la mitad. Esta mayor rapidez en el implante protésico, a pesar de tratarse de CMI, ya fue previamente descrita en estudios no aleatorizados^{244, 261, 302, 326}. Además, en el grupo P se observa una menor variabilidad en los tiempos de pinzamiento aórtico, traduciendo una mayor reproductibilidad de la técnica quirúrgica. En este sentido, los tamaños de prótesis implantadas en ambos grupos (50% tamaños S-M en grupo P frente a 55% tamaños 19 - 21 en el grupo C, **Figura 24**), sugieren que no hubo grandes diferencias en relación a los diámetros de anillo aórtico y, por tanto, la dificultad técnica de implante fue a priori similar.

Los niveles seriados de marcadores de daño miocárdico (MDM: Troponina I y CKMB) mostraron un aumento significativo a las 6 horas postCEC respecto a los niveles del postoperatorio inmediato, obtenidos a la llegada del paciente a la UCI (**Figuras 27 y 28**). Los niveles de MDM mostraron una reducción significativa a las 24 horas postCEC. Si bien existe una tendencia a menores niveles pico de ambos MDM en el grupo P, fundamentalmente para niveles de Troponina I, no se alcanzó significación estadística. Varios estudios establecen tiempos de isquemia mayores de 90 - 120 minutos como marcador pronóstico de mayor comorbilidad cardiovascular postoperatoria^{107, 310, 312, 327, 328}. En nuestro estudio, dado que se trata de cirugías con tiempos cortos de pinzamiento aórtico y CEC, las técnicas de protección miocárdica probablemente minimicen la lesión miocárdica por daño de isquemia reperusión, incluso en el grupo con tiempos más prolongados.

En relación a los marcadores de respuesta inflamatoria postoperatoria, en el presente estudio se analizaron 2 citoquinas (IL-6 y TNF- α) y ADNmt. Las investigaciones recientes con este último marcador en el área cardiovascular han sido prometedoras, si bien existen pocos estudios en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca debido a cardiopatía estructural¹⁰. Nuestros resultados muestran una elevación significativa de los niveles plasmáticos de ADNmt en las primeras horas postoperatorias (T2: 4 horas postCEC) y una recuperación prácticamente a niveles basales tras 24 horas postoperatorias (T3) (**Figura 29**). Además, se observa una tendencia a un menor aumento en los niveles de ADNmt en el grupo de pacientes intervenidos con prótesis sin sutura comparada con el grupo de prótesis convencional, sin alcanzar significación estadística. En el análisis bivariado, se detectó una correlación positiva con significación estadística de los niveles de ADNmt en T2 y los niveles de CKMB a las 6 horas postCEC (**Figura 30**). Sin embargo, no se encontró la correlación estadística estadísticamente significativa entre los niveles de ADNmt y los niveles de IL-6 y TNF- α . Nuestros hallazgos son parcialmente consistentes con los estudios de Qin et al., donde encontraron de forma similar que los niveles de ADNmt aumentaron significativamente al final de la cirugía cardíaca, alcanzando la parte superior a las 12 horas después de la cirugía y luego disminuyeron a las 24 h tras la cirugía^{117, 153, 154}. Esos niveles de ADNmt se correlacionaron con los mediadores inflamatorios clásicos, como el TNF- α , proteína C reactiva y varias citoquinas. A diferencia de nuestro estudio, los pacientes analizados por Qin et al., se sometieron a una cirugía de revascularización miocárdica, cirugía combinada y/o cirugía doble valvular; es decir, la población estudiada difiere de la población del presente estudio en el cual todos los pacientes fueron intervenidos de cirugía valvular aórtica aislada y presentaban ausencia de enfermedad coronaria. Del mismo modo, el estudio de Paunel-Görgülü et al¹⁵⁵ fue realizado en pacientes con cirugía valvular y/o combinada con bypass coronario, mostrando unos tiempos de CEC mayores a los de nuestro estudio (26 pacientes con tiempos de CEC mayores de 100 min y 22 pacientes con tiempos de CEC menores de 100 min). Tomando este punto de

corte temporal, los autores detectaron en el primer día postoperatorio un aumento significativo de los niveles circulantes de ADNmt en pacientes con CEC prolongada (100 min). Aunque algunos autores han asociado los altos niveles circulantes de ADNmt con la lesión celular producida por la propio traumatismo asociado al procedimiento quirúrgico³²⁹⁻³³¹, las principales causas del aumento del ADNmt parecen ser las condiciones clínicas que se asocian con la lesión celular, la necrosis y el sistema de activación inmune³³². Estos factores se ven favorecidos por tiempos de CEC prolongados (mayor de 100 min). Por tanto, los reducidos tiempos de CEC obtenidos en nuestra serie podrían asociarse a un efecto de atenuación en la elevación de los niveles plasmáticos de ADNmt. En consecuencia, podría existir un beneficio “biológico” derivado de la utilización de este tipo de prótesis. La disminución de los niveles de ADNmt podría atenuar el SRIS y la morbi-mortalidad que deriva de éste. Actualmente, nuestro trabajo constituye el primer estudio en el que se realizan determinaciones seriadas de niveles de ADNmt en una población homogénea de pacientes intervenidos de RVA aislado electivo con prótesis sin sutura mediante CMI.

En relación a la IL-6, hay que resaltar que se trata de uno de los más ampliamente estudiados biomarcadores predictores de reacciones adversas de la respuesta inflamatoria asociada a la CEC^{101, 333, 334}. Whitten C et al³³⁵, en un grupo de pacientes con cirugía de bypass coronario y cirugía valvular, observaron una correlación lineal positiva estadísticamente significativa entre el aumento de la concentración plasmática de IL-6 y la duración de la CEC. De forma similar, en nuestro estudio el grupo intervenido con prótesis valvular aórtica sin sutura (menores tiempos quirúrgicos) se asoció a una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de IL-6 a las 4 (T2) y a las 24 (T3) horas postoperatorias (**Figura 31**). Tras la realización del análisis multivariante, los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC fueron las únicas variables que se asociaron significativamente al nivel pico de IL-6 (T2). En las **Figuras 32 y 33** se muestra la correlación de ambas variables. Nuestro estudio demuestra un impacto positivo

de la reducción de los tiempos quirúrgicos en los niveles postoperatorios de IL-6 y sugiere, por tanto, un beneficio potencial clínico para los pacientes, habida cuenta de la asociación descrita previamente de niveles elevados de IL-6 y desarrollo de SRIS postoperatorio ^{159, 333, 336}.

De forma análoga a la IL-6, en nuestro estudio el TNF- α mostró una elevación significativa a las 4 horas post CEC (T2), descendiendo a las 24 h (T2) a niveles similares a los basales (T3), en consonancia con hallazgos previamente descritos ⁵. Comparativamente, se detectó una tendencia a niveles menores de TNF- α en T2 en el grupo P respecto al grupo C, pero no alcanzó significación estadística (**Figura 34**). En el análisis bivariado se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles pico de TNF- α en T2 y los tiempos quirúrgicos (CEC y pinzamiento aórtico) y los niveles de troponina I y CPK a las 6 horas post CEC (**Figuras 35, 36 y 37**). Estudios previos hallaron una correlación directa de niveles de IL-6, pero no de TNF- α , con los niveles de marcadores de daño miocárdico ^{337, 338}. Esta ausencia de correlación podría explicarse por la apoptosis inducida por el TNF- α a nivel del miocardio. De esta forma, los miocitos que sufren este proceso de muerte celular “programada” mantienen la integridad de la membrana celular, por lo que no liberan las enzimas marcadoras de daño miocárdico ¹²². No obstante, las múltiples interacciones sinérgicas del TNF- α con diversos mediadores implicados en la respuesta inflamatoria post CEC (IL-6, IL8 e IL-10) podría explicar la asociación hallada en nuestro estudio entre TNF- α y los marcadores de daño miocárdico ¹⁹⁷. Por otra parte, a pesar de que la CMI se ha asociado a menores niveles postoperatorios de TNF- α , nuestros resultados corroboran los hallazgos de estudios previos realizados en poblaciones similares ^{117, 162}. Al igual que la IL-6, la duración de la isquemia cardíaca se ha correlacionado previamente con mayores niveles de TNF- α ²⁰¹. Esta mayor elevación se ha asociado a un aumento de la comorbilidad tras CEC en términos de aumento del sangrado postoperatorio, leucocitosis y mayor necesidad de ventilación mecánica ²⁰².

En conclusión, los resultados de nuestro estudio indican que las prótesis valvulares aórticas sin sutura implantadas por CMI provocan una drástica reducción los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC, asociada a una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos postoperatorios de IL-6 y a una tendencia a menores niveles de ADNmt y TNF- α . El ADNmt liberado durante la cirugía cardíaca, podría desempeñar un papel relevante en el desarrollo del SIRS después de cirugía cardíaca con CEC y actuar como un biomarcador temprano de daño tisular. Sin embargo, se precisan nuevos estudios para para determinar la importancia real del mtDNA como biomarcador en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

8.1.1. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, hemos de tener en cuenta que el tamaño muestral reduce el poder estadístico para detectar diferencias en eventos clínicos y bioquímicos relacionados con la respuesta inflamatoria.

En relación a los niveles seriados de las interleuquinas estudiadas, en la literatura existen resultados dispares sobre el momento exacto del pico de concentración de niveles plasmáticos. Su máxima concentración plasmática postoperatoria se obtiene en un rango de 4 - 12 horas postoperatorias. Son múltiples los factores que pueden asociarse a dicha variabilidad: características clínicas de la población estudiada, tratamiento previo, método de análisis bioquímico, conservación de las muestras... Por tanto nuestro estudio, a pesar de obtener mediciones consistentes con publicaciones previas, podría verse afectado por una infraestimación del pico de máxima concentración postoperatoria de niveles plasmáticos. Este fenómeno cobra más importancia en el caso de las determinaciones seriadas de ADNmt, donde los datos publicados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca son más escasos y en poblaciones heterogéneas. De hecho, nuestro estudio constituye el primer análisis en una población homogénea intervenida de RVA con bioprótesis sin sutura mediante CMI, en la que los tiempos quirúrgicos están drásticamente reducidos.

Por otra parte, a pesar de que se trata de un estudio aleatorio, en ambos grupos existe un elevado porcentaje de pacientes tratados con estatinas por lo que el comportamiento de los biomarcadores de respuesta inflamatoria podría verse atenuado¹⁸³.

8.2. EVALUACIÓN DEL PROGRAMA CMI-SIN SUTURA EN EL CHUAC

En este estudio, parte de la presente tesis doctoral, presentamos los resultados iniciales después de establecer en nuestro centro un programa de RVA electivo con prótesis sin sutura mediante CMI en pacientes mayores de 75 años. Para ello, se establecieron dos grupos: grupo A (bioprótesis sin sutura mediante CMI; periodo: abril de 2014 a diciembre de 2015; n = 108) y grupo B (bioprótesis convencional mediante esternotomía completa; periodo: enero de 2012 a junio de 2013; n = 115). Tras la realización de emparejamiento por puntuación de propensión resultaron 95 pares de pacientes para su análisis comparativo. Los resultados observados en el grupo A fueron excelentes, sin mortalidad hospitalaria y mostrando buen rendimiento hemodinámico de la prótesis a los tres meses de seguimiento. Los tiempos quirúrgicos (isquemia y CEC), los requerimientos de transfusión de hemoderivados, el tiempo de ventilación mecánica, y las estancias en UCI y hospitalaria postoperatorias fueron menores de forma estadísticamente significativa en el grupo A. Sin embargo, se observó una mayor tasa de implantación postoperatoria de marcapasos permanente en el grupo A.

La EA constituye la valvulopatía más frecuente en Europa y Norteamérica, afectando aproximadamente a un 2 - 7% de la población mayor de 65 años^{30,31}. Las indicaciones de RVA contemplan el recambio quirúrgico como tratamiento de elección en pacientes subsidiarios de cirugía y recomiendan el tratamiento mediante implante transcatóter de válvula aórtica (TAVI) para pacientes inoperables o de riesgo intermedio-elevado^{11,339}. En el caso de pacientes de riesgo intermedio se enfatiza la importancia de la decisión del Heart Team en función de las comorbilidades del paciente y riesgo quirúrgico, accesos vasculares, experiencia de cada centro y preferencias del paciente.

Sin embargo, prácticamente la totalidad de estudios que tienen en consideración las guías clínicas se basan en el tratamiento quirúrgico de RVA mediante esternotomía completa e implante de prótesis suturadas, considerado tradicionalmente el “gold standard”. No obstante, en los últimos años se ha incrementado el empleo de CMI para el RVA aislado, siendo la miniesternotomía en “J” una de las técnicas más utilizadas. Dado que se disminuye la agresión quirúrgica, se han reportado beneficios derivados fundamentalmente de una mejor mecánica ventilatoria y confort postoperatorio, menor necesidad de transfusión de hemoderivados y menor incidencia de complicaciones infecciosas^{212, 235, 278, 340-343}. Sin embargo, el RVA mediante CMI es una técnica más demandante y asociada a mayores tiempos de pinzamiento aórtico y CEC²¹² que podrían correlacionarse con la mayor probabilidad de aparición de efectos adversos y contrarrestar, por ello, sus beneficios potenciales^{106, 107, 218, 305, 327, 344, 345}. El estudio de Lehmann et al³⁴² destaca los mejores resultados en términos de supervivencia a corto y largo plazo de la cirugía de RVA mediante CMI frente a la esternotomía completa a pesar de que los tiempos quirúrgicos son ligeramente superiores en la primera. Los autores lo relacionan con el menor trauma producido por la CMI así como por el sesgo de selección ya que la CMI fue realizada por los cirujanos más experimentados. En este sentido, las nuevas bioprótesis valvulares aórticas sin sutura, además de mostrar un excelente comportamiento hemodinámico, han simplificado la técnica de implante quirúrgico facilitando y expandiendo el empleo de CMI^{244, 257, 260, 270, 346}.

En nuestro centro, desde enero de 2014 la cirugía de RVA con bioprótesis sin sutura mediante CMI es el abordaje de elección para pacientes mayores de 75 años (grupo A). Los resultados de nuestro estudio muestran que se trata de una técnica segura en términos de mortalidad hospitalaria (0% Grupo A Vs 1% Grupo B, $p = 0.316$). Si bien la mortalidad hospitalaria en ambos grupos es menor que la reportada en otras series similares, en nuestro caso se trata de una población muy

seleccionada (cirugía electiva, no reintervención, sin procedimientos asociados y sin endocarditis) y con riesgo quirúrgico estimado por las escalas Euroscore I y II menor a otras series previamente publicadas³⁴⁷⁻³⁴⁹. Por otra parte, se evidencia una drástica reducción de los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC, a pesar de tratarse de CMI. En este sentido, se observa además una menor variabilidad de los tiempos quirúrgicos entre los distintos cirujanos, poniendo de manifiesto una mayor reproductibilidad de la técnica quirúrgica. Tan sólo en un caso fue necesaria la reconversión a esternotomía media para control hemostático y en siete ocasiones la prótesis sin sutura tuvo que ser reposicionada con buen resultado posterior; posiblemente consecuencia de la curva de aprendizaje de la técnica. La extubación precoz (<6 horas) y la estancia en UCI menor de 24 horas fueron menores en el grupo A, probablemente atribuible a los beneficios de un abordaje mediante CMI, dado que preserva una mejor mecánica ventilatoria. La estancia postoperatoria global así como las necesidades de transfusión de concentrados de hematíes fueron menores para el grupo A. De modo similar a nuestro estudio, Dalen M et al²⁹² compararon en un estudio multicéntrico mediante propensity score 171 pacientes intervenidos mediante miniesternotomía e implante de bioprótesis sin sutura frente a 171 pacientes intervenidos mediante esternotomía completa y bioprótesis convencional. Si bien no encontraron diferencias en la mortalidad perioperatoria a 30 días ni en supervivencia a dos años, constataron de forma análoga a nuestro estudio que el grupo tratado con bioprótesis sin sutura presentaba una disminución importante de los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC, menor necesidad de transfusión de hemoderivados y una mayor necesidad de implante de marcapasos permanente en el postoperatorio.

En nuestro estudio, la necesidad de implante de marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular completo fue mayor en grupo A (8.4% Vs 2.1%, $p = 0.051$). Estudios previos señalan una incidencia de 5 - 23%^{257, 266, 350} de bloqueo auricular completo con empleo de estas nuevas prótesis sin sutura frente al 3 - 7% de

las prótesis convencionales en poblaciones similares³⁵¹⁻³⁵³. No obstante, se han identificado diversos factores asociados al aumento de bloqueo aurículo-ventricular completo como la existencia de trastornos preoperatorios de la conducción así como factores anatómicos (calcificación intensa del anillo aórtico) y derivados de la técnica quirúrgica^{354, 355}. En nuestra serie, la técnica de implante de las prótesis sin sutura fue modificándose ligeramente desde las fases iniciales hacia una decalcificación más exhaustiva del anillo aórtico, implante protésico totalmente intraanular y menor tiempo de valvuloplastia intraprotésica (10 - 15 segundos) en consonancia con las recomendaciones de otros centros experimentados³⁵⁶. Estas medidas podrían explicar en parte que la mayoría de bloqueos aurículo-ventriculares completos se concentrasen en la fase inicial de nuestra experiencia (**Figura 46**). En este sentido, Yamagawa et al señalan una importante reducción de la necesidad de marcapasos postoperatoria a medida que aumenta la experiencia del grupo quirúrgico³⁵⁷. De cualquier modo, en la literatura se describe de manera consistente una mayor tasa de implante postoperatorio de marcapasos definitivo tras implante de bioprótesis sin sutura en comparación con las bioprótesis convencionales³⁵⁸.

El excelente comportamiento hemodinámico a corto y medio plazo de las prótesis sin sutura se ha descrito previamente^{283, 290, 359-362}. Si bien el presente estudio no está diseñado para valorar diferencias de gradientes valvulares en función del tamaño de anillo aórtico preoperatorio, en el control ecocardiográfico a los tres meses hemos evidenciado una mejoría estadísticamente significativa de los gradientes valvulares de los pacientes con implante de bioprótesis sin sutura tamaño S y M respecto a los pacientes portadores de bioprótesis convencionales 19 y 21. Este comportamiento hemodinámico evitaría la desproporción paciente-prótesis y podría favorecer no sólo una mayor durabilidad de la bioprótesis sino un potencial procedimiento TAVI *valve-in-valve* en el futuro³⁶³. Otros grupos han reportado similares resultados en pacientes con raíz aórtica pequeña planteando

incluso la controversia de la necesidad de ampliación de anillo aórtico en la actual era de las prótesis sin sutura^{283, 290, 362, 364}. En este aspecto, durante el período del estudio, hemos de resaltar que no fue precisa la realización de cirugía de ampliación de anillo aórtico en pacientes con raíz aórtica pequeña, constatando ausencia de desproporción prótesis-paciente severa en el control ecocardiográfico a los tres meses. Por otra parte, la incidencia de fuga perivalvular significativa (≥ 2) fue de 2% en ambos grupos, si bien en la fase inicial del implante de las sin sutura, como hemos comentado, no se realizó una decalcificación exhaustiva del anillo aórtico por lo que podría haberse favorecido la aparición de fugas periprotésicas.

En conclusión, la implementación de un programa de RVA aislado en pacientes mayores de 75 años con bioprótesis sin sutura mediante abordaje con miniesternotomía superior se ha mostrado como un procedimiento seguro, que ha permitido acortar los tiempos de isquemia y CEC, favorecer la extubación precoz, disminuir la necesidad de transfusión de hemoderivados y mejorar el comportamiento hemodinámico en pacientes con anillo aórtico pequeño en el seguimiento a 3 meses. No obstante, se produjo un aumento en la necesidad de implante de marcapasos respecto a los pacientes portadores de bioprótesis convencionales, fundamentalmente en la fase inicial del programa.

Nuestro estudio, en consonancia con estudios previos similares, enfatiza el impacto favorable de las bioprótesis valvulares aórticas sin sutura implantadas mediante CMI, permitiendo obtener resultados prometedores en términos clínicos y hemodinámicos^{257, 260}. Esta técnica se podría postular, por tanto, como una alternativa real tanto para la cirugía convencional como para los procedimientos de implante valvular transcatóter en pacientes de riesgo intermedio-alto^{365, 366}.

8.2.1. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta diferentes limitaciones. Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, no aleatorizado, en una población seleccionada con EA aislada y con seguimiento a corto plazo. El tamaño muestral no posee potencia estadística para detectar diferencias en algunos eventos clínicos de baja prevalencia entre ambos grupos.

A pesar de que el protocolo multidisciplinar de valoración de los pacientes subsidiarios de tratamiento TAVI mantuvo los mismos criterios durante todo el período del estudio, es posible la existencia de sesgos de selección dada la naturaleza subjetiva de algunas valoraciones. En este sentido, cabe resaltar que no se han empleado sistemáticamente escalas validadas de valoración de fragilidad para pacientes de edad avanzada candidatos a cirugía de RVA.

Asimismo, durante el período de desarrollo del programa CMI-sin sutura, diez pacientes fueron intervenidos mediante esternotomía convencional fundamentalmente debido a que la intervención iba a ser realizada por un cirujano en fases iniciales de formación o bien las características anatómicas eran muy desfavorables para CMI. Dichos pacientes fueron excluidos del análisis estadístico.

En relación a la valoración hemodinámica de ambas prótesis, los resultados obtenidos sugieren un excelente comportamiento de las bioprótesis sin sutura si bien hemos de tener presente que el estudio no está diseñado para realizar comparaciones directas y subanálisis de función valvular. Dado que no se realizó medición preoperatoria del anillo aórtico mediante TC torácico, el tamaño de las prótesis implantadas en ambos grupos se basa exclusivamente en la medición intraoperatoria del anillo aórtico con los dispositivos específicos de cada válvula. Aunque este proceso está estandarizado, puede existir variabilidad entre cirujanos por lo que podría añadir de sesgos de cara al posterior análisis de valoración

hemodinámica. Por otra parte, el hecho de emplear dos modelos diferentes de bioprótesis convencional en el Grupo B añade un potencial sesgo en el análisis hemodinámico de la función valvular.

Son necesarios nuevos estudios aleatorizados, con mayor número de pacientes, comparando a corto y largo plazo las nuevas prótesis sin sutura con las prótesis convencionales así como su aplicación en cirugía combinada o reintervenciones. En la actualidad, se encuentra en fase de reclutamiento el estudio clínico aleatorizado PERSIST-AVR (The Perceval® Sutureless Implant Vs Standard Aortic Valve Replacement, NCT02673697, TPS003), en el que nuestro centro es uno de los participantes (**Anexo F**).

8.3. IMPACTO EN LOS RESULTADOS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDÍACA DEL CHUAC

En los últimos 10 años, el RVA aislado electivo con implante de prótesis biológica supone de un 9% a un 22% de la actividad quirúrgica en el Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC (**Figura 49**). Las prótesis valvulares aórticas metálicas presentan una alternativa para pacientes jóvenes con EA grave con indicación quirúrgica⁶, si bien existe una clara tendencia al empleo de bioprótesis incluso en pacientes por debajo de los 60 años. En nuestro centro, las prótesis valvulares aórticas biológicas son claramente las más utilizadas (**Figura 56**), por encima del porcentaje publicado en el Registro Español de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV), donde las prótesis biológicas suponen un 46 - 55% del total⁴ (**Figura 57**). Existen varios factores que inciden en esta variabilidad como pueden ser la edad de la población intervenida, calidad del control de la anticoagulación, las preferencias del paciente y la experiencia del grupo quirúrgico.

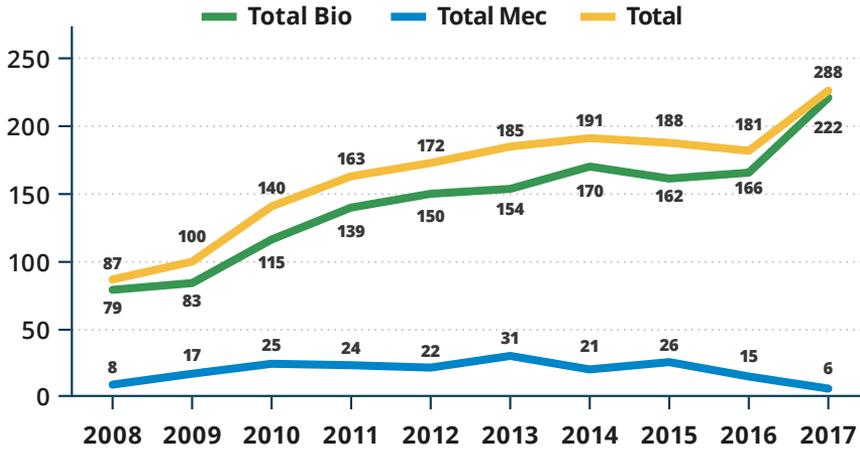


Figura 56: Número total (línea amarilla) de prótesis valvulares aórticas implantadas en el periodo 2008-2017, número de prótesis metálicas (línea azul) y biológicas (línea verde).

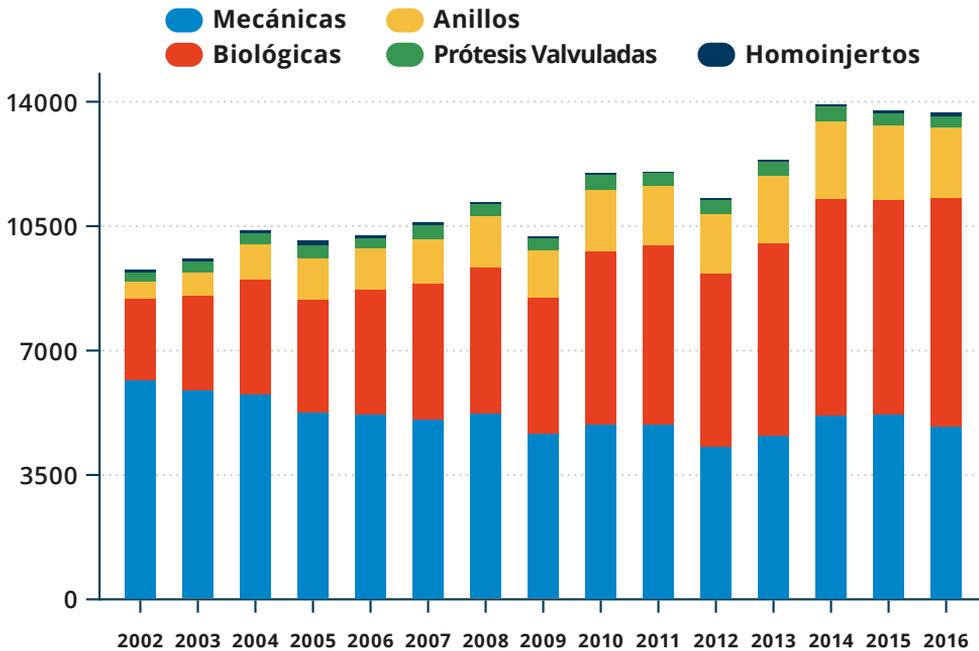


Figura 57: Gráfica del el Registro Español de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV) en la que se muestra la evolución anual del implante de prótesis cardíaca, según el tipo de prótesis empleada.

Adaptada, con permiso, de J. López Menéndez et al⁴.

Los resultados de la cirugía de RVA aislado en el CHUAC, en términos de mortalidad hospitalaria, se muestran en la **Figura 58**. En el año 2008, se observó una mortalidad hospitalaria cercana al 8%, en consonancia con el elevado riesgo quirúrgico

preoperatorio estimado por la escala Euroscore I (> 8%). Hasta esa fecha, la única alternativa para los pacientes con estenosis aórtica severa con indicación quirúrgica era la cirugía convencional (prótesis suturadas mediante esternotomía media convencional). A partir de 2008, comenzó el programa de implante percutáneo de prótesis valvulares aórticas (TAVI), por vía apical y femoral. Los pacientes eran valorados por un Heart Team, derivando a tratamiento TAVI aquellos casos con riesgo quirúrgico elevado, bien por las escalas de riesgo prequirúrgico, mayor fragilidad o complicaciones anatómicas (aorta en porcelana, varias intervenciones previas...). En la **Figura 58**, se aprecia un descenso progresivo del Euroscore I a partir del año 2008, acompañado por un descenso paralelo de la mortalidad hospitalaria observada.

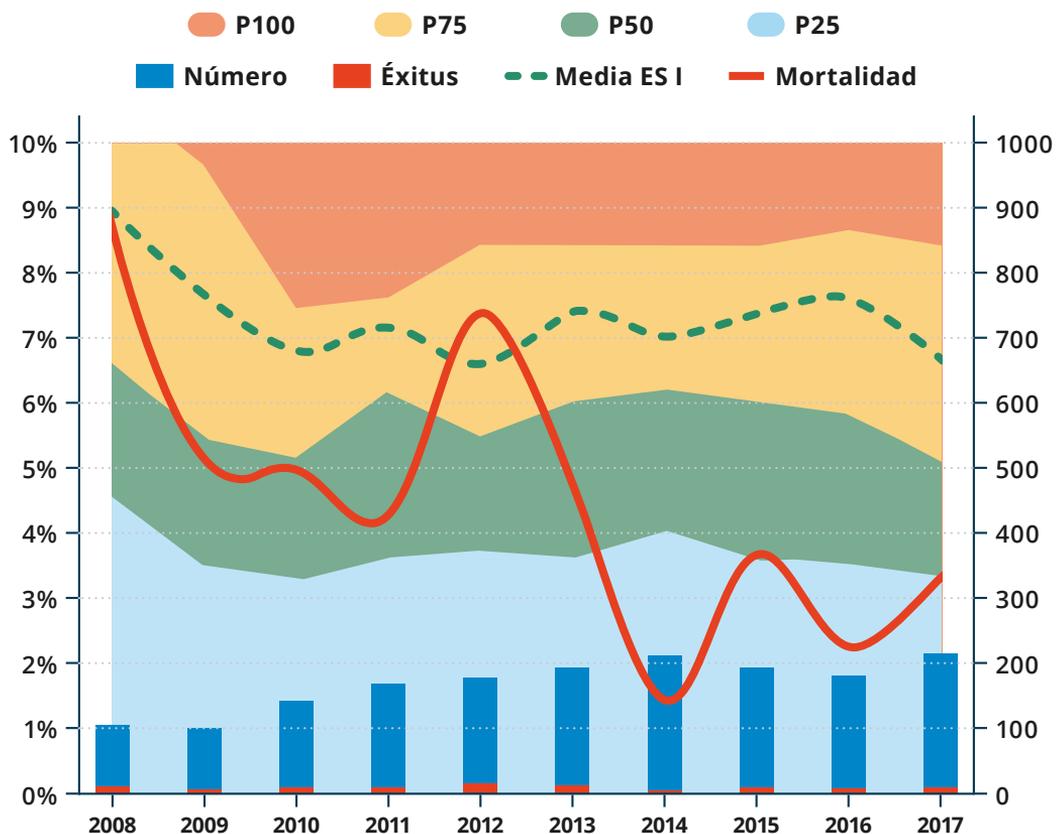


Figura 58: Mortalidad hospitalaria observada (línea roja) en el período 2008-2017 para la cirugía de RVA aislado en el CHUAC. Perfil de riesgo quirúrgico calculado mediante cuartiles de la escala Euroscore I y su valor absoluto (línea punteada verde). Número total de procedimientos anuales (barras azules).

8 DISCUSIÓN

Sin embargo, a partir de año 2011 se evidencia un nuevo repunte de la mortalidad hospitalaria en la cirugía de RVA aislado alcanzando tasas cercanas al 7%. Una posible explicación podría ser el “efecto llamada” provocado por el programa TAVI iniciado los años previos. Esto es, desde el inicio del programa TAVI prácticamente todos los pacientes con EA grave de nuestra área sanitaria independientemente de la edad y las comorbilidades asociadas eran valorados en una sesión semanal específica por el Heart Team. No obstante, debido al elevado coste de la terapia TAVI y al período de recesión económica en ese momento, el número de implantes anuales en los tres centros terciarios gallegos estaba limitado. Por tanto, muchos pacientes al límite de la indicación quirúrgica convencional, fundamentalmente debido a mayor edad y fragilidad, eran finalmente incluidos para dicha intervención. Consecuentemente, el aumento de riesgo preoperatorio observado y los resultados de la cirugía convencional (implante de bioprótesis suturadas mediante esternotomía) en este perfil de pacientes marcaban claramente una oportunidad de mejora.

En el año 2013, introducimos en nuestro centro las bioprótesis valvulares aórticas sin sutura mediante la realización de un estudio aleatorizado (Estudio preliminar, parte de la presente tesis doctoral). Tras los prometedores resultados obtenidos (facilidad de implante mediante CMI, reducción de los tiempos de CEC e isquemia asociados a menor respuesta inflamatoria y buen rendimiento hemodinámico), en el segundo trimestre del año 2014 se inició el programa de implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI.

Los resultados positivos tras la implantación de dicho programa en el período (2014 - 2015), expuestos en la presente tesis doctoral, llevaron a expandir el implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI; siendo éste en la actualidad el abordaje de elección para pacientes con EA grave con indicación quirúrgica de implante de prótesis biológica. Uno de los aspectos más relevantes

de la técnica radica en la seguridad y facilidad de implante (a pesar de tratarse de CMI), hecho que se refleja en la escasa variabilidad de los tiempos quirúrgicos entre todos los cirujanos (**Figura 54**). Inicialmente, todas las intervenciones fueron realizada por el mismo grupo de tres cirujanos y posteriormente se fue ampliando progresivamente a todo el equipo quirúrgico. En la actualidad, y como resultado de la puesta marcha del programa cuyos resultados se exponen en la presente tesis doctoral, nuestro centro figura entre los primeros hospitales nacionales con mayor actividad en CMI para intervenciones de RVA³²⁵.

En la **Figura 51**, se evidencia el progresivo descenso de la mortalidad hospitalaria desde el año 2014 hasta la actualidad, a pesar de mantenerse estable el riesgo quirúrgico estimado mediante la escala Euroscore I. En términos generales, en el período de 2014 - 2017 se realizaron 409 implantes de bioprótesis valvulares aórticas sin sutura mediante CMI en pacientes mayores de 75 años, con una mortalidad hospitalaria de 3.42% (Escala Euroscore I 9.90%; Escala Euroscore II 3.75%). En octogenarios, se realizaron 182 intervenciones de este tipo presentando una mortalidad hospitalaria de 3.84% (Escala Euroscore I 10.95%; Escala Euroscore II 4.01%). Por tanto, estos resultados ponen de manifiesto que la edad per se no debe ser una contraindicación para este tipo de cirugía ya que se trata de una técnica segura para esta perfil de riesgo de pacientes.

Cuando analizamos el riesgo quirúrgico Euroscore I y II de los pacientes intervenidos de RVA a partir el año 2014 (período del que se dispone de 3 opciones de tratamiento: convencional, cirugía mínimamente invasiva y TAVI); se observa con claridad que el perfil de riesgo de los pacientes intervenidos con implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI se sitúa entre la cirugía convencional y el tratamiento TAVI (**Figura 59**).

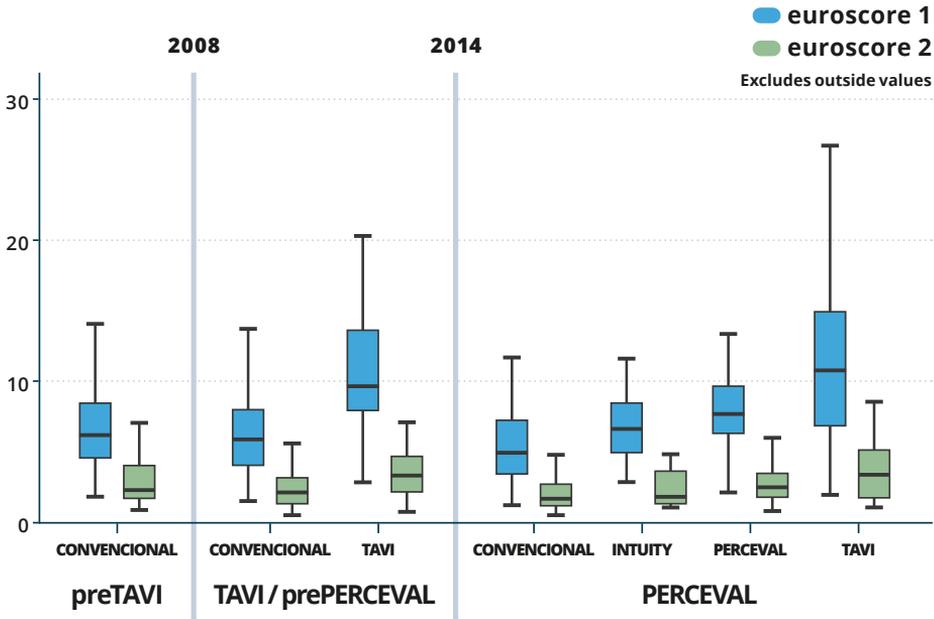


Figura 59: Perfil de riesgo quirúrgico calculado mediante Euroscore I y II de los pacientes sometidos a tratamiento de recambio valvular aórtico en las tres etapas: Período 1 (sólo tratamiento convencional o era PreTAVI), Período 2 (tratamiento convencional o TAVI) y Período 3 (tratamiento convencional, cirugía mínimamente invasiva con prótesis sin sutura y o TAVI).

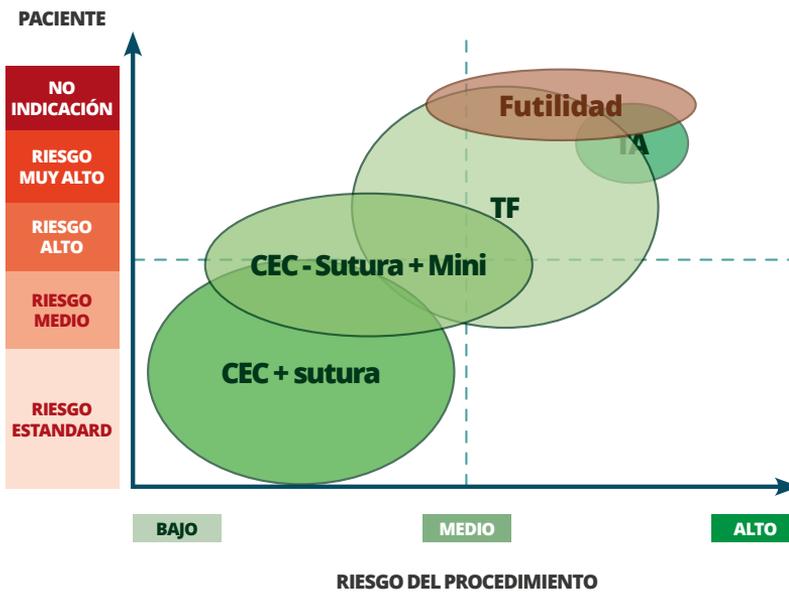


Figura 60: Posicionamiento de las diferentes tecnologías para el tratamiento de la estenosis valvular aórtica severa en función del riesgo del paciente y del propio procedimiento. **CEC:** Circulación extracorpórea; **Mini:** Cirugía mínimamente invasiva; **TF:** Prótesis transcáteter transfemoral; **TA:** Prótesis transcáteter transapical. Fuente: *Elaboración propia.*

En nuestra opinión, el implante de bioprótesis valvulares sin sutura mediante CMI ha de situarse en una zona intermedia de riesgo entre los pacientes intervenidos mediante TAVI y aquellos sometidos a cirugía convencional (**Figura 60**).

En la última década, el tratamiento de la EA mediante TAVI ha experimentado un ascenso progresivo, tal y como se muestra en los registros de actividad de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV) (**Figura 61**)⁴. Además de la constatación del aumento de los procedimientos TAVI, se observa que el número total de procedimientos de RVA quirúrgico se mantienen estables, con una ligera tendencia de aumento.

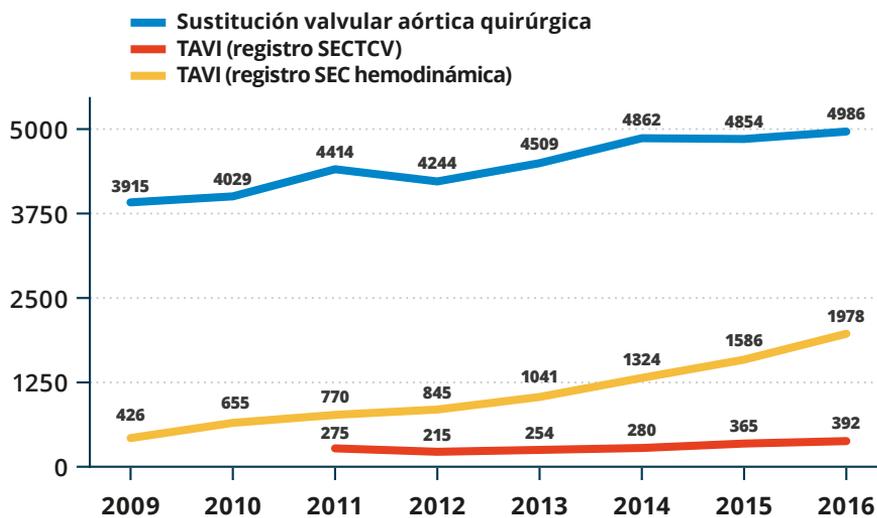


Figura 61: Evolución del número anual de procedimientos en las diferentes alternativas de implante valvular para el tratamiento de la valvulopatía aórtica: Sustitución valvular aórtica quirúrgica Vs TAVI (según registro de la SECTCV y de la SEC).

Adaptado, con permiso, de J. López Menéndez et al⁴.

Si bien los análisis de coste-efectividad y eficiencia del tratamiento TAVI frente a la cirugía convencional no son objeto de la presente tesis doctoral, conviene realizar una reflexión dada su importancia. En los últimos años, se han publicado diversos estudios al respecto con resultados dispares derivados

fundamentalmente de los múltiples sesgos potenciales y a la heterogeneidad de las poblaciones comparadas^{296, 367, 368}. En un reciente metaanálisis realizado por Santarpino et al³⁶⁷, los costes asociados a los 2 procedimientos fueron similares cuando se excluyó el costo del dispositivo ($p = 0.217$). Cuando se incluyó, la cirugía CMI con prótesis sin sutura resultó en un ahorro de costos (22.451 euros frente a 33.877 euros, $p < 0.001$). Los autores concluyen que los pacientes en la “zona gris” (con indicación límite para ambos procedimientos) registran un resultado clínico satisfactorio después de ambos procedimientos. Sin embargo, los pacientes en el grupo de CMI con prótesis sin sutura presentaron más complicaciones hospitalarias frente al grupo TAVI que conlleva una mayor mortalidad al seguimiento. En cuanto a los costos, las tecnologías de TAVI son más caras y se refleja en los mayores costes generales hospitalarios. No obstante, conviene resaltar que en la actualidad no se disponen de estudios clínicos aleatorizados comparativos de ambas técnicas para poder extraer conclusiones en términos de resultados clínicos a corto y largo plazo, así como un análisis robusto de costes.

De forma análoga, las prótesis sin sutura se han comparado en términos de coste-efectividad y eficiencia con las bioprótesis convencionales quirúrgicas. El coste medio de las bioprótesis valvulares aórticas sin sutura en Europa se sitúa en 6303€ frente a 2909€ de coste medio de las prótesis convencionales³⁶⁷. Sin embargo, los estudios de coste-eficiencia más relevantes resaltan que el empleo de bioprótesis sin sutura conlleva beneficios clínicos que se traducen en ventajas económicas comparado con las válvulas tradicionales³⁶⁹⁻³⁷². Al igual que en el presente estudio, las prótesis sin sutura demostraron excelentes resultados en términos de mortalidad, con bajas tasas de complicaciones postoperatoria, que incluyeron la necesidad de implantación marcapasos debido a un bloqueo aurículo-ventricular de nueva aparición. La población de pacientes intervenidos con prótesis sin sutura presentó menores necesidades transfusionales, disminución del tiempo de ventilación mecánica postoperatoria, así como estancias en UCI y hospitalarias más cortas. La reducción de costes

derivada del empleo de prótesis sin sutura se asoció fundamentalmente a la disminución de las estancias hospitalarias y a al menor número de pruebas diagnósticas, radiológicas y de laboratorio³⁶⁹. No obstante, al igual que en el caso del tratamiento TAVI, no existen actualmente estudios clínicos aleatorizados comparativos de ambas técnicas quirúrgicas (prótesis sin sutura vs convencional) para poder extraer conclusiones en términos de resultados clínicos a corto y largo plazo, así como un análisis de costes.

El estudio clínico aleatorizado europeo PERSIST-AVR (Perceval® Sin sutura Implant Vs Standard Aortic Valve Replacement, NCT02673697, TPS003), actualmente en fase de reclutamiento, tratará de arrojar luz en la comparación de las bioprótesis sin sutura frente a las convencionales. La experiencia de nuestro centro así como los resultados expuestos en la presente tesis doctoral nos han permitido participar como co-investigadores en este estudio, cuyos resultados iniciales se esperan a partir del año 2019 (**Anexo F**).

Por último, conviene resaltar el impacto que la adquisición de experiencia con el empleo de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI ha producido en nuestro centro en relación al planteamiento quirúrgico en otras intervenciones cardiovasculares. Los resultados expuestos del programa de CMI con bioprótesis sin sutura favorecieron el inicio del implante de este tipo de prótesis en cirugía combinada (RVA más bypass coronario) desde el último trimestre de 2015. En la **Figura 55**, se representan los resultados en términos de mortalidad hospitalaria de la cirugía combinada realizada en nuestro centro, ajustada por cuartiles de riesgo quirúrgico calculado mediante la escala Euroscore I en el período 2008-2017. Si bien el riesgo quirúrgico de esta población es mayor que en el caso de la cirugía aórtica aislada y son múltiples los factores implicados en la mortalidad hospitalaria, pensamos que el papel de las prótesis sin sutura ha repercutido positivamente en la mejoría de resultados obtenida desde el año 2015.

8 DISCUSIÓN

De forma análoga al RVA aislado, el empleo de las prótesis valvulares aórticas sin sutura en procedimientos combinados y reintervenciones se ha asociado a excelentes resultados postoperatorios^{284, 373-379}. En nuestro centro, el análisis de la repercusión clínica del empleo de bioprótesis valvular aórtica sin sutura en cirugía combinada y reintervenciones es objeto de estudio en la actualidad, siendo los resultados clínicos iniciales prometedores en consonancia con recientes publicaciones^{284, 373-379}.

En este sentido, la adquisición de experiencia con el empleo de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI, favoreció el empleo de estas prótesis en intervenciones quirúrgicas especialmente complejas y de riesgo muy elevado como es el caso de endocarditis protésicas precoces y tardías. Durante el periodo del estudio, se realizaron cuatro implantes de bioprótesis aórticas sin sutura en pacientes intervenidos por endocarditis valvular protésica precoz (uso de “fuera de indicación autorizada”). A nivel nacional se promovió un registro de dicha indicación para su posterior seguimiento y evaluación dado que los resultados iniciales son prometedores y recientemente han sido publicados³²³. El empleo de las prótesis sin sutura en pacientes de alto riesgo con endocarditis infecciosa activa abre una nueva posibilidad de tratamiento en esta patología, si bien se necesitan estudios con más pacientes y seguimiento clínico a largo plazo³⁸⁰.

Conclusiones

9

- ▶ El implante de bioprótesis valvular aórtica sin sutura mediante CMI ha permitido una drástica reducción de los tiempos de pinzamiento aórtico y CEC, que se ha asociado a una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos postoperatorios de IL-6 y a una tendencia a menores niveles de ADNmt y TNF- α . Por tanto, el empleo de esta técnica mínimamente invasiva podría contribuir a disminuir los efectos de la respuesta inflamatoria sistémica postCEC y sus efectos adversos asociados.
- ▶ La elevación significativa de niveles postoperatorios de ADNmt circulante en el postoperatorio de cirugía de RVA con prótesis sin sutura mediante MIS sugiere su importancia como biomarcador temprano de daño tisular en esta población afectada de cardiopatía estructural. Se precisan nuevos estudios para determinar el rol de ADNmt en la respuesta inflamatoria sistémica postCEC así como sus implicaciones pronósticas.
- ▶ La implementación de un programa de RVA con bioprótesis sin sutura mediante CMI para pacientes con EA severa mayores de 75 años ha demostrado seguridad, en términos de mortalidad hospitalaria, y ha mostrado buenos resultados clínicos y ecocardiográficos. Comparado con el procedimiento estándar (prótesis convencional a través de esternotomía completa), este procedimiento mínimamente invasivo ha permitido acortar los tiempos quirúrgicos, favorecer la extubación precoz y disminuir la necesidad de transfusión de hemoderivados. La valoración ecocardiográfica de las prótesis sin sutura a los tres meses de seguimiento mostró un excelente comportamiento hemodinámico especialmente en pacientes con anillo aórtico pequeño, por lo que se ha evitado en nuestra experiencia realizar cirugías de ampliación de anillo en esta compleja población. El empleo de prótesis sin sutura se ha asociado a una mayor tasa de bloqueos aurículo-ventriculares con necesidad de implante de marcapasos postoperatorio, fundamentalmente en la fase inicial del programa.
- ▶ El implante de bioprótesis sin sutura mediante CMI se ha asociado a una menor variabilidad de los tiempos quirúrgicos entre los distintos cirujanos poniendo de manifiesto la reproductibilidad de la técnica quirúrgica independientemente de la experiencia quirúrgica.

9 CONCLUSIONES

- ▶ La puesta en marcha del programa de RVA con bioprótesis sin sutura mediante CMI en el CHUAC ha contribuido a la mejoría de resultados postoperatorios de los pacientes mayores de 75 años con EA grave, a pesar de que el riesgo quirúrgico estimado preoperatorio se ha mantenido constante.
- ▶ La adquisición de experiencia en nuestro centro con el implante de bioprótesis sin sutura en RVA aislado mediante CMI y los buenos resultados asociados favorecieron la expansión del uso de estas nuevas prótesis en cirugía combinada con revascularización miocárdica. Del mismo modo, el implante de bioprótesis sin sutura en pacientes con endocarditis sugiere una nueva posibilidad de tratamiento en cirugías complejas si bien nuevos estudios con seguimiento a largo plazo, actualmente en marcha, contribuirán a definir el papel de estas prótesis en diferentes indicaciones.

Memoria Económica

10

El desarrollo de nuestro estudio se inició gracias a la utilización de los medios materiales y humanos de los que disponemos en los Servicios de Cardiología y de Cirugía Cardíaca de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña y en el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC).

Dado que carecíamos de una parte de los kits de análisis, PALEX MEDICAL® financió económicamente dichos kits para la realización de las determinaciones de marcadores inflamatorios citoquinas (determinaciones seriadas de IL-6 y TNF- α) mediante técnica de ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).

Ni el investigador principal, Dr. Francisco Estévez Cid, ni los investigadores colaboradores (Dr. V. Bautista Hernández y Dr. J. J. Cuenca Castillo), recibieron retribución económica por parte de la industria por la realización del presente estudio.

Por su parte, el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña no recibió retribución económica por parte de la industria.

Bibliografía

11

1. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124(16):1783-91.
2. Piñón Estéban MA, Barreiro Morandeira F (dir), Rodríguez Pascual C (dir). Influencia del fenotipo de fragilidad en los resultados del tratamiento quirúrgico de la estenosis valvular aórtica en el anciano. Tesis doctoral. Universidade de Santiago de Compostela, 2017. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10347/16507>
3. Bishop H, Middleton B. Cardiopulmonary bypass. *Surgery (Oxford)*. 2018;36(2):63-7.
4. López Menéndez J, Polo López L, Silva Guisasola J, Centella Hernández T. Cirugía cardiovascular en España en el año 2016. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cirugía Cardiovascular*. 2018;25(1):381-97.
5. McGuinness J, Bouchier-Hayes D, Redmond JM. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery. *Surgeon*. 2008;6(3):162-71.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):110.
7. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(2):223-31.
8. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565-71.
9. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48.
10. Nakayama H, Otsu K. Mitochondrial DNA as an inflammatory mediator in cardiovascular diseases. *Biochem J*. 2018;475(5):839-52.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
12. Roger VL, Tajik AJ. Progression of aortic stenosis in adults: new insights provided by Doppler echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 1993;2(1):114-8.
13. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J*. 1990;119(2 Pt 1):331-8.
14. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1999;84(9):1044-8.
15. 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):305-10.
16. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1226-31.

11 BIBLIOGRAFÍA

17. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-7.
18. Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Genetic variants of proteins from the renin angiotensin system are associated with pressure load cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(6-7):587-90.
19. West MJ, Summers KM, Wong KK, Burstow DJ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and left ventricular hypertrophy. The case against an association. *Adv Exp Med Biol*. 1997;432:117-22.
20. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7.
21. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
22. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV, et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1421-7.
23. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004;25(3):199-205.
24. Gohlke-Barwolf C, Minners J, Jander N, Gerds E, Wachtell K, Ray S, et al. Natural history of mild and of moderate aortic stenosis-new insights from a large prospective European study. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(9):365-409.
25. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-75.
26. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-92.
27. Evangelista A. Comments on the 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):67-73.
28. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, 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):1002-12.
29. Coffey S, Cox B, Williams MJ. 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):2852-61.
30. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
31. 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):1005-11.

32. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*. 2010;31(6):719-27.
33. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
34. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*. 2012;98 Suppl 4:iv7-13.
35. 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):920-5.
36. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol*. 1986;58(3):304-8.
37. Levitt LC, Thubrikar MJ, Nolan SP. Patterns and pathogenesis of calcification in pathologic human aortic valves. *Curr Surg*. 1984;41(1):17-9.
38. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
39. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):827-34.
40. Rossi A, Bertagnolli G, Cicoira M, Golia G, Zanolla L, Santini F, et al. Association of aortic valve sclerosis and coronary artery disease in patients with severe nonischemic mitral regurgitation. *Clin Cardiol*. 2003;26(12):579-82.
41. Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, Prendergast B, Green J, Engert JC, et al. A Replicated, Genome-Wide Significant Association of Aortic Stenosis With a Genetic Variant for Lipoprotein(a): Meta-Analysis of Published and Novel Data. *Circulation*. 2017. United States 2017. p. 1181-3.
42. Thanassoulis G. Lipoprotein (a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *J Lipid Res*. 2016;57(6):917-24.
43. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *Jama*. 2014;312(17):1764-71.
44. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503-12.
45. 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):844-53.
46. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kilic R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14(2):80-7.

11 BIBLIOGRAFÍA

47. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103(11):1522-8.
48. Torre M, Hwang DH, Padera RF, Mitchell RN, VanderLaan PA. Osseous and chondromatous metaplasia in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(1):18-24.
49. Butany J, Collins MJ, Demellawy DE, Nair V, Israel N, Leong SW, et al. Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves. *Can J Cardiol*. 2005;21(9):747-55.
50. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Pena-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):843-50.
51. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389-97.
52. Gerds E, Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, et al. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1634-9.
53. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
54. Lund O, Erlandsen M. Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(4):583-93.
55. Lund O, Flo C, Jensen FT, Emmertsen K, Nielsen TT, Rasmussen BS, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1977-87.
56. Lund O. Valve replacement for aortic stenosis: the curative potential of early operation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl*. 1993;40:1-137.
57. De Paulis R, Sommariva L, Colagrande L, De Matteis GM, Fratini S, Tomai F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(4):590-8.
58. Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Bautista-Hernandez V, Estevez-Cid F, Herrera-Norena JM, Alvarez-Garcia N, et al. The CarboMedics supra-annular Top Hat valve improves long-term left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2845-53.e1.
59. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017.
60. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(14):1884-90.
61. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*. 2001;86(4):381-6.

62. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017.
63. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
64. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):22-9.
65. Howell NJ, Head SJ, Freemantle N, van der Meulen TA, Senanayake E, Menon A, et al. The new EuroSCORE II does not improve prediction of mortality in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a collaborative analysis of two European centres. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(6):1006-11; discussion 11.
66. Mack MJ. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful? *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(2):107-12.
67. Shih T, Paone G, Theurer PF, McDonald D, Shahian DM, Prager RL. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Version 2.73: More Is Better. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):516-21.
68. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(1):180-7.
69. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R, Schneeweiss S. A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(7):749-59.
70. Gunter RL, Kilgo P, Guyton RA, Chen EP, Puskas JD, Cooper WA, et al. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1322-8.
71. Thourani VH, Chowdhury R, Gunter RL, Kilgo PD, Chen EP, Puskas JD, et al. The impact of specific preoperative organ dysfunction in patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(3):838-45.
72. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, et al. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2685-96.
73. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Hovasse T, Chevalier B, Oguri A, et al. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):869-77.
74. D'Errigo P, Moretti C, D'Ascenzo F, Rosato S, Biancari F, Barbanti M, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 3b to 5. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):540-7.
75. Puri R, Lung B, Cohen DJ, Rodes-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2217-25.

11 BIBLIOGRAFÍA

76. Kataoka Y, Puri R, Pisaniello AD, Hammadah M, Qintar M, Uno K, et al. Aortic atheroma burden predicts acute cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation: insights from volumetric multislice computed tomography analysis. *EuroIntervention*. 2016;12(6):783-9.
77. Dewey TM, Brown DL, Herbert MA, Culica D, Smith CR, Leon MB, et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):758-67; discussion 67.
78. Abdullahi YS, Athanasopoulos LV, Casula RP, Moscarelli M, Bagnall M, Ashrafian H, et al. Systematic review on the predictive ability of frailty assessment measures in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(4):619-24.
79. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(2):222-8.
80. Ad N, Holmes SD, Halpin L, Shuman DJ, Miller CE, Lamont D. The Effects of Frailty in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. *J Card Surg*. 2016;31(4):187-94.
81. Allen KB. Frailty: it's hard to define, but you know it when you see it. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3117-8.
82. Axley MS, Schenning KJ. Preoperative Cognitive and Frailty Screening in the Geriatric Surgical Patient: A Narrative Review. *Clin Ther*. 2015;37(12):2666-75.
83. Fragasso G. 'Heart Team' decision-making for cardiac interventional procedures should take into account patients' cognitive function and frailty. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(12):903-4.
84. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Baz-Alonso JA, Durán-Muñoz D, González-Babarro E, et al. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int J Cardiol*. 2016;224:125-31.
85. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
86. Kearney L, Ord M, Buxton B, Matalanis G, Patel S, Burrell L, et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):695-701.
87. 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):775-81.
88. Une D, Ruel M, David TE. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):825-30.
89. Jamieson WR, David TE, Feindel CM, Miyagishima RT, Germann E. Performance of the Carpentier-Edwards SAV and Hancock-II porcine bioprostheses in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2002;11(3):424-30.
90. Riess FC, Bader R, Cramer E, Hansen L, Schifferlers S, Wallrath J, et al. The Mosaic porcine bioprosthesis: role of age on clinical performance in aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(6):1440-8.e1.

91. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152-8.
92. Holper K, Wottke M, Lewe T, Baumer L, Meisner H, Paek SU, et al. Bioprosthetic and mechanical valves in the elderly: benefits and risks. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(2 Suppl):S443-6.
93. Milano A, Guglielmi C, De Carlo M, Di Gregorio O, Borzoni G, Verunelli F, et al. Valve-related complications in elderly patients with biological and mechanical aortic valves. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(6 Suppl):S82-7.
94. Suri RM, Schaff HV. Selection of aortic valve prostheses: contemporary reappraisal of mechanical versus biologic valve substitutes. *Circulation*. 2013;128(12):1372-80.
95. Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF. Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation*. 2013;128(12):1365-71.
96. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use--an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(4):776-82.e3.
97. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2009;119(21):2844-53.
98. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55(2):552-9.
99. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiere JL, et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(2):469-77.
100. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):232-44.
101. Brocca A, Virzi GM, de Cal M, Giavarina D, Carta M, Ronco C. Elevated Levels of Procalcitonin and Interleukin-6 are Linked with Postoperative Complications in Cardiac Surgery. *Scand J Surg*. 2017;1457496916683096.
102. Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Rohm K, Mengistu A. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation, and kidney integrity in elderly cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):462-70.
103. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*. 2003;75(3):906-12.
104. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(4):1539-47.
105. Knapik P, Ciesla D, Wawrzynczyk M, Knapik M, Borkowski J, Zembala M. Incidence and prediction of permanent neurological deficits after cardiac surgery - are the existing models of prediction truly global? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(3):717-23.
106. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000;31(3):707-13.

11 BIBLIOGRAFÍA

107. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvechio S, de Vincentiis C, Pistuddi V. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(6):732-9.
108. Hasegawa T, Yamaguchi M, Yoshimura N, Okita Y. The dependence of myocardial damage on age and ischemic time in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):192-8.
109. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008;153(1):21-33.
110. Edmunds LH, Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(5 Suppl):S12-6; discussion S25-8.
111. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(5):540-5.
112. Edmunds LH, Jr. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Adv Card Surg.* 1995;6:131-67.
113. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(6):845-57.
114. Rossi M, Sganga G, Mazzone M, Valenza V, Guarneri S, Portale G, et al. Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):612-8.
115. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
116. Landis RC, Arrowsmith JE, Baker RA, de Somer F, Dobkowski WB, Fisher G, et al. Consensus statement: Defining minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum.* 2008;11(5):E316-22.
117. Qin C, Liu R, Gu J, Li Y, Qian H, Shi Y, et al. Variation of perioperative plasma mitochondrial DNA correlate with peak inflammatory cytokines caused by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:85.
118. Boyapati RK, Tamborska A, Dorward DA, Ho GT. Advances in the understanding of mitochondrial DNA as a pathogenic factor in inflammatory diseases. *F1000Res.* 2017;6:169.
119. Anupama N, Sindhu G, Raghu KG. Significance of mitochondria on cardiometabolic syndromes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018.
120. Meyer JN, Leuthner TC, Luz AL. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017.
121. Dyall SD, Brown MT, Johnson PJ. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles. *Science.* 2004;304(5668):253-7.
122. Harrington JS, Chai AMK, Nakahira K. Mitochondrial DNA in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23(4):284-290

123. Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, Jonsson IM, Tarkowski A. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol.* 2004;75(6):995-1000.
124. Pinti M, Cevenini E, Nasi M, De Biasi S, Salvioli S, Monti D, et al. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for “inflamm-aging”. *Eur J Immunol.* 2014;44(5):1552-62.
125. Verschoor CP, Loukov D, Naidoo A, Puchta A, Johnstone J, Millar J, et al. Circulating TNF and mitochondrial DNA are major determinants of neutrophil phenotype in the advanced-age, frail elderly. *Mol Immunol.* 2015;65(1):148-56.
126. Jylhava J, Nevalainen T, Marttila S, Jylha M, Hervonen A, Hurme M. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty. *Aging Cell.* 2013;12(3):388-97.
127. Shockett PE, Khanal J, Sitaula A, Oglesby C, Meachum WA, Castracane VD, et al. Plasma cell-free mitochondrial DNA declines in response to prolonged moderate aerobic exercise. *Physiol Rep.* 2016;4(1).
128. Nasi M, Cristani A, Pinti M, Lamberti I, Gibellini L, De Biasi S, et al. Decreased Circulating mtDNA Levels in Professional Male Volleyball Players. *Int J Sports Physiol Perform.* 2016;11(1):116-21.
129. Marques PE, Amaral SS, Pires DA, Nogueira LL, Soriani FM, Lima BH, et al. Chemokines and mitochondrial products activate neutrophils to amplify organ injury during mouse acute liver failure. *Hepatology.* 2012;56(5):1971-82.
130. Du K, Ramachandran A, McGill MR, Mansouri A, Asselah T, Farhood A, et al. Induction of mitochondrial biogenesis protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2017;108(Pt A):339-50.
131. McGill MR, Staggs VS, Sharpe MR, Lee WM, Jaeschke H. Serum mitochondrial biomarkers and damage-associated molecular patterns are higher in acetaminophen overdose patients with poor outcome. *Hepatology.* 2014;60(4):1336-45.
132. Wang HC, Yang TM, Lin WC, Lin YJ, Tsai NW, Liou CW, et al. The value of serial plasma and cerebrospinal fluid nuclear and mitochondrial deoxyribonucleic acid levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2013;118(1):13-9.
133. Aitken RJ. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. *Mol Reprod Dev.* 2017.
134. Cai Y, Xu MJ, Koritzinsky EH, Zhou Z, Wang W, Cao H, et al. Mitochondrial DNA-enriched micro-particles promote acute-on-chronic alcoholic neutrophilia and hepatotoxicity. *JCI Insight.* 2017;2(14).
135. Chalkia D, Singh LN, Leipzig J, Lvova M, Derbeneva O, Lakatos A, et al. Association Between Mitochondrial DNA Haplogroup Variation and Autism Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry.* 2017.
136. Xie H, Lev D, Gong Y, Wang S, Pollock RE, Wu X, et al. Reduced mitochondrial DNA copy number in peripheral blood leukocytes increases the risk of soft tissue sarcoma. *Carcinogenesis.* 2013;34(5):1039-43.
137. Xu E, Sun W, Gu J, Chow WH, Ajani JA, Wu X. Association of mitochondrial DNA copy number in peripheral blood leukocytes with risk of esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2013;34(11):2521-4.

- 138.** He Y, Gong Y, Gu J, Lee JJ, Lippman SM, Wu X. Increased leukocyte mitochondrial DNA copy number is associated with oral premalignant lesions: an epidemiology study. *Carcinogenesis*. 2014;35(8):1760-4.
- 139.** Chang JC, Hoel F, Liu KH, Wei YH, Cheng FC, Kuo SJ, et al. Peptide-mediated delivery of donor mitochondria improves mitochondrial function and cell viability in human cybrid cells with the MELAS A3243G mutation. *Sci Rep*. 2017;7(1):10710.
- 140.** Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, Gazourian L, Youn S, Massaro AF, et al. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001577; discussion e.
- 141.** Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, et al. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2633-41.
- 142.** Arnalich F, Lopez-Collazo E, Montiel C. Diagnostic potential of circulating cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation: promises and challenges. *Crit Care*. 2011;15(5):187.
- 143.** Arnalich F, Codoceo R, Lopez-Collazo E, Montiel C. Circulating cell-free mitochondrial DNA: a better early prognostic marker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 83. Ireland2012. p. e162-3.
- 144.** Wang L, Xie L, Zhang Q, Cai X, Tang Y, Hang T, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in acute myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis*. 2015;26(4):296-300.
- 145.** Qin C, Gu J, Liu R, Xu F, Qian H, He Q, et al. Release of mitochondrial DNA correlates with peak inflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(3):224-8.
- 146.** Liu J, Zou Y, Tang Y, Xi M, Xie L, Zhang Q, et al. Circulating cell-free mitochondrial deoxyribonucleic acid is increased in coronary heart disease patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):109-14.
- 147.** Liu J, Cai X, Xie L, Tang Y, Cheng J, Wang J, et al. Circulating Cell Free Mitochondrial DNA is a Biomarker in the Development of Coronary Heart Disease in the Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Lab*. 2015;61(7):661-7.
- 148.** Dhondup Y, Ueland T, Dahl CP, Askevold ET, Sandanger O, Fiane A, et al. Low Circulating Levels of Mitochondrial and High Levels of Nuclear DNA Predict Mortality in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016;22(10):823-8.
- 149.** Zhang Y, Guallar E, Ashar FN, Longchamps RJ, Castellani CA, Lane J, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur Heart J*. 2017;38(46):3443-8.
- 150.** Liu LP, Cheng K, Ning MA, Li HH, Wang HC, Li F, et al. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2017;261:105-10.
- 151.** Levitsky S, Laurikka J, Stewart RD, Campos CT, Lahey SJ, McCully JD. Mitochondrial DNA deletions in coronary artery bypass grafting patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(5):777-84.

- 152.** Andres AM, Tucker KC, Thomas A, Taylor DJ, Sengstock D, Jahania SM, et al. Mitophagy and mitochondrial biogenesis in atrial tissue of patients undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass. *JCI Insight*. 2017;2(4):e89303.
- 153.** Qin C, Gu J, Hu J, Qian H, Fei X, Li Y, et al. Platelets activation is associated with elevated plasma mitochondrial DNA during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):90.
- 154.** Qin C, Gu J, Qian H, Meng W. Analysis of circulatory mitochondrial DNA level after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and potential prognostic implications. *Indian Heart J*. 2016;68(3):389-90.
- 155.** Paunel-Görgülü A, Wacker M, El Aita M, Hassan S, Schlachtenberger G, Deppe A, et al. cfDNA correlates with endothelial damage after cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass and amplifies NETosis in an intracellular TLR9-independent manner. *Scientific Reports*. Springer Nature 2017.
- 156.** Sandler N, Kaczmarek E, Itagaki K, Zheng Y, Otterbein L, Khabbaz K, et al. Mitochondrial DAMPs Are Released During Cardiopulmonary Bypass Surgery and Are Associated With Postoperative Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2018;27(1):122-9.
- 157.** Xu F, Liu RQ, Cao R, Guo LT, Zhang N, Huang K, et al. Perioperative plasma mitochondrial DNA dynamics and correlation with inflammation during infantile cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J*. 2017;69(6):797-800.
- 158.** Paunel-Görgülü A, Wacker M, El Aita M, Hassan S, Schlachtenberger G, Deppe A, et al. cfDNA correlates with endothelial damage after cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass and amplifies NETosis in an intracellular TLR9-independent manner. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17421.
- 159.** Yuan S-M, Lin H-Z. Interleukin-6 in cardiac surgery. *Periodicum Biologorum* 2017.
- 160.** Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol*. 2001;115(1):3-12.
- 161.** Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*. 1997;18(9):428-32.
- 162.** Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):Ii95-100.
- 163.** Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):806-11.
- 164.** Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004;45(2):183-93.
- 165.** Kobara M, Noda K, Kitamura M, Okamoto A, Shiraishi T, Toba H, et al. Antibody against interleukin-6 receptor attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):424-30.
- 166.** Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99(16):2079-84.

167. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):62-72.
168. Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest.* 1999;116(4):892-8.
169. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(5 Suppl):S92-6.
170. Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BF, Richter JA, Pfauder M, et al. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):729-36.
171. Meng QH, Zhu S, Sohn N, Mycyk T, Shaw SA, Dalshaug G, et al. Release of cardiac biochemical and inflammatory markers in patients on cardiopulmonary bypass undergoing coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2008;23(6):681-7.
172. Halter J, Steinberg J, Fink G, Lutz C, Picone A, Maybury R, et al. Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2005;37(3):272-7.
173. Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care.* 2009;13(4):R104.
174. Menasche P, Piwnica A. Free radicals and myocardial protection: a surgical viewpoint. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(6):939-45.
175. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(1):184-90.
176. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, Masai T, Fukuda H, Ohata T, et al. Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(1):29-35.
177. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):626-35.
178. Kawahito K, Adachi H, Ino T. Influence of surgical procedures on interleukin-6 and monocyte chemotactic and activating factor responses: CABG vs. valvular surgery. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20(1):1-6.
179. Paparella D, Rotunno C, Guida P, Travascia M, De Palo M, Paradiso A, et al. Minimally invasive heart valve surgery: influence on coagulation and inflammatory response. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(2):225-32.
180. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):527-33.
181. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1396-400.

- 182.** Wan S, DeSmet JM, Antoine M, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL. Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate? *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):674-8.
- 183.** Martinez-Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, Sierra J, Adrio B, Carro JG, et al. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(6):998-1005.
- 184.** Bulow NM, Colpo E, Pereira RP, Correa EF, Waczuk EP, Duarte MF, et al. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(4):e4646.
- 185.** Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015;53(1):23-8.
- 186.** Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs.* 2015;38(2):113-6.
- 187.** Atan R, Crosbie DC, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of human studies. *Ren Fail.* 2013;35(8):1061-70.
- 188.** Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg.* 2004;19(6):481-8.
- 189.** Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 2):R577-95.
- 190.** Qing M, Vazquez-Jimenez JF, Klosterhalfen B, Sigler M, Schumacher K, Duchateau J, et al. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. *Shock.* 2001;15(5):372-7.
- 191.** Starnes HF, Jr., Warren RS, Jeevanandam M, Gabrilove JL, Larchian W, Oettgen HF, et al. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest.* 1988;82(4):1321-5.
- 192.** Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(6):1714-20.
- 193.** Meldrum DR, Meng X, Dinarello CA, Ayala A, Cain BS, Shames BD, et al. Human myocardial tissue TNF α expression following acute global ischemia in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(9):1683-9.
- 194.** Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):269-76.
- 195.** Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, Misko TP, Sullivan PM, Ferguson TB, Jr., et al. TNF- α causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):H2565-74.
- 196.** Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, Youker KA, Bressler RB, Mendoza LH, et al. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF- α , initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation.* 1998;98(7):699-710.
- 197.** Gao M, Xie B, Gu C, Li H, Zhang F, Yu Y. Targeting the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α to alleviate cardiopulmonary bypass-induced lung injury (review). *Mol Med Rep.* 2015;11(4):2373-8.

198. Dauber IM, Parsons PE, Welsh CH, Giclas PC, Whitman GJ, Wheeler GS, et al. Peripheral bypass-induced pulmonary and coronary vascular injury. Association with increased levels of tumor necrosis factor. *Circulation*. 1993;88(2):726-35.
199. Qi D, Gao MX, Yu Y. Intratracheal antitumor necrosis factor-alpha antibody attenuates lung tissue damage following cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2013;37(2):142-9.
200. Yu Y, Gao M, Li H, Zhang F, Gu C. Pulmonary artery perfusion with anti-tumor necrosis factor alpha antibody reduces cardiopulmonary bypass-induced inflammatory lung injury in a rabbit model. *PLoS One*. 2013;8(12):e83236.
201. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(1):52-6; discussion 6-7.
202. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(1):56-9.
203. Schulze C, Conrad N, Schutz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48(6):364-9.
204. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizekis C, et al. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):525-9.
205. Zegarska J, Podrucki W, Kosieradzki M, Malanowski P, Wyzgal J, Senatorski G, et al. [Expression of mRNA for growth factors and cytokines in the renal artery wall of chronically rejected renal allograft]. *Pol Merkur Lekarski*. 2002;13 Suppl 1:33-6.
206. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Banerjee A, Harken AH. Adenosine reduces cardiac TNF-alpha production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. *J Surg Res*. 1998;76(2):117-23.
207. Meldrum DR, Cain BS, Cleveland JC, Jr., Meng X, Ayala A, Banerjee A, et al. Adenosine decreases post-ischaemic cardiac TNF-alpha production: anti-inflammatory implications for preconditioning and transplantation. *Immunology*. 1997;92(4):472-7.
208. Lee BY, Gleason TG, Sonnad SS. Quality of life after aortic valve replacement. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004;4(3):265-75.
209. Cosgrove DM, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(2):596-7.
210. Cohn LH, Adams DH, Couper GS, Bichell DP. Minimally invasive aortic valve replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;9(4):331-6.
211. Byrne JG, Adams DH, Couper GS, Rizzo RJ, Cohn LH, Aranki SF. Minimally-invasive aortic root replacement. *Heart Surg Forum*. 1999;2(4):326-9.
212. Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):670-9.e5.

- 213.** Liu J, Sidiropoulos A, Konertz W. Minimally invasive aortic valve replacement (AVR) compared to standard AVR. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16 Suppl 2:S80-3.
- 214.** Suenaga E, Suda H, Katayama Y, Sato M, Yamada N. [Limited upper sternotomy for minimally invasive aortic valve replacement]. *Kyobu Geka.* 2000;53(12):1028-31.
- 215.** Kuralay E, Demirkiliç U, Oz BS, Cingöz F, Tatar H. Simple de-airing technique for aortic valve replacement with upper ministernotomy. *J Card Surg.* 2001;16(4):310-2.
- 216.** Johnston DR, Roselli EE. Minimally invasive aortic valve surgery: Cleveland Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(2):140-7.
- 217.** Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(6):814-22.
- 218.** Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg.* 2011;9(1):104-9.
- 219.** Walther T, Falk V, Metz S, Diegeler A, Battellini R, Autschbach R, et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1643-7.
- 220.** Detter C, Deuse T, Boehm DH, Reichenspurner H, Reichart B. Midterm results and quality of life after minimally invasive vs. conventional aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;50(6):337-41.
- 221.** Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-185.
- 222.** Chang YS, Lin PJ, Chang CH, Chu JJ, Tan PP. "I" ministernotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):40-5.
- 223.** Bakir I, Casselman FP, Wellens F, Jeanmart H, De Geest R, Degrieck I, et al. Minimally invasive versus standard approach aortic valve replacement: a study in 506 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1599-604.
- 224.** Christiansen S, Stypmann J, Tjan TD, Wichter T, Van Aken H, Scheld HH, et al. Minimally-invasive versus conventional aortic valve replacement--perioperative course and mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(6):647-52.
- 225.** Corbi P, Rahmati M, Donal E, Lanquetot H, Jayle C, Menu P, et al. Prospective comparison of minimally invasive and standard techniques for aortic valve replacement: initial experience in the first hundred patients. *J Card Surg.* 2003;18(2):133-9.
- 226.** De Smet JM, Rondelet B, Jansens JL, Antoine M, De Cannière D, Le Clerc JL. Assessment based on EuroSCORE of ministernotomy for aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2004;12(1):53-7.
- 227.** Doll N, Borger MA, Hain J, Bucerius J, Walther T, Gummert JF, et al. Minimal access aortic valve replacement: effects on morbidity and resource utilization. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):S1318-22.
- 228.** Ehrlich W, Skwara W, Klövekorn W, Roth M, Bauer EP. Do patients want minimally invasive aortic valve replacement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):714-7.

- 229.** Farhat F, Lu Z, Lefevre M, Montagna P, Mikaeloff P, Jegaden O. Prospective comparison between total sternotomy and ministernotomy for aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2003;18(5):396-401; discussion 2-3.
- 230.** Masiello P, Coscioni E, Panza A, Triumbari F, Preziosi G, Di Benedetto G. Surgical results of aortic valve replacement via partial upper sternotomy: comparison with median sternotomy. *Cardiovasc Surg.* 2002;10(4):333-8.
- 231.** Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One thousand minimally invasive valve operations: early and late results. *Ann Surg.* 2004;240(3):529-34; discussion 34.
- 232.** Suenaga E, Suda H, Katayama Y, Sato M, Fujita H, Yoshizumi K, et al. Comparison of limited and full sternotomy in aortic valve replacement. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;52(6):286-91.
- 233.** Szwerc MF, Benckart DH, Wiechmann RJ, Savage EB, Szydlowski GW, Magovern GJ, et al. Partial versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2209-13; discussion 13-4.
- 234.** Vanoverbeke H, Van Belleghem Y, Francois K, Caes F, Bové T, Van Nooten G. Operative outcome of minimal access aortic valve replacement versus standard procedure. *Acta Chir Belg.* 2004;104(4):440-4.
- 235.** Aris A, Cámara ML, Montiel J, Delgado LJ, Galán J, Litvan H. Ministernotomy versus median sternotomy for aortic valve replacement: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1583-7; discussion 7-8.
- 236.** Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(2):460-5; discussion 5-6.
- 237.** Dogan S, Dzemali O, Wimmer-Greinecker G, Derra P, Doss M, Khan MF, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a prospective randomized trial. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(1):76-80.
- 238.** Mächler HE, Bergmann P, Anelli-Monti M, Dacar D, Rehak P, Knez I, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve operations: a prospective study in 120 patients. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):1001-5.
- 239.** Kirmani B, Jones S, Malaisrie S, Chung D, Williams R. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Cochrane Database of Systematic Reviews:* John Wiley & Sons; 2017.
- 240.** Borger MA, Moustafine V, Conradi L, Knosalla C, Richter M, Merk DR, et al. A randomized multicenter trial of minimally invasive rapid deployment versus conventional full sternotomy aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):17-25.
- 241.** Calderon J, Richebe P, Guibaud JP, Coiffic A, Branchard O, Asselineau J, et al. Prospective randomized study of early pulmonary evaluation of patients scheduled for aortic valve surgery performed by ministernotomy or total median sternotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(6):795-801.
- 242.** Moustafa MA, Abdelsamad AA, Zakaria G, Omarah MM. Minimal vs median sternotomy for aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(6):472-5.
- 243.** Merk DR, Lehmann S, Holzhey DM, Dohmen P, Candolfi P, Misfeld M, et al. Minimal invasive aortic valve replacement surgery is associated with improved survival: a propensity-matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(1):11-7; discussion 7.

- 244.** Santarpino G, Pfeiffer S, Concistrè G, Fischlein T, Perceval S. Aortic valve implantation in mini-invasive surgery: the simple sutureless solution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(3):357-60.
- 245.** Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, Dibie A, Bara C, Herregods MC, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *The Journal of heart valve disease.* 2009;18(6):698-702.
- 246.** Barbera MD, Basso C, Valente M, Thiene G. Pre-implantation collapse in the Sorin Perceval S Sutureless prosthesis does not affect pericardial graft structure. *Cardiovascular Pathology.* 22(3):e43.
- 247.** Stefanelli G, Pirro F, Oлару A, Danniballe G, Labia C, Weltert L. Long-term outcomes using the stentless LivaNova-Sorin Pericarbon Freedom valve after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018.
- 248.** Pfeiffer S, Sirch J, Vogt F, Fischlein T, Santarpino G. Implantation of the Sorin Perceval® sutureless aortic valve: a step by step approach. *Minerva Cardioangiol.* 2017;65(2):184-92.
- 249.** Prakash Patil N, Falconieri F, Pepper J, Bahrami T. How to Do It - Implantation Technique for Newer-Generation Sutureless/Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement. *J Heart Valve Dis.* 2016;25(2):227-9.
- 250.** Magovern GJ, Cromie HW. Sutureless prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1963;46:726-36.
- 251.** Magovern GJ, Kent EM, Cromie HW, Cushing WB, Scott S. Sutureless aortic and mitral prosthetic valves. Clinical results and operative technique on sixty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964;48:346-61.
- 252.** Lillehei CW, Lillehei RC, Castaneda AR, Ferlic RM. Aortic valve replacement utilizing the sutureless (Magovern) prosthesis. With particular reference to pathologic anatomy and choice of prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;50(4):482-500.
- 253.** Magovern GJ. Replacement of aortic and mitral valves with the sutureless prosthesis; results in 100 patients. *Dis Chest.* 1966;50(4):415-22.
- 254.** Shrestha M, Khaladj N, Bara C, Hoeffler K, Hagl C, Haverich A. A staged approach towards interventional aortic valve implantation with a sutureless valve: initial human implants. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(7):398-400.
- 255.** Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial) dagger. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015.
- 256.** Shrestha M, Folliguet TA, Pfeiffer S, Meuris B, Carrel T, Bechtel M, et al. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of European trials. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1294-300.
- 257.** Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, et al. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(1):234-41.
- 258.** Meuris B, Flameng WJ, Laborde F, Folliguet TA, Haverich A, Shrestha M. Five-year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(1):84-8.

- 259.** Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, et al. The sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1617-26.e4.
- 260.** Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):978-86.
- 261.** Santarpino G, Pfeiffer S, Concistrè G, Fischlein T. Perceval sutureless aortic valve prosthesis: easy, fast, and safe. *Innovations (Phila).* 2011;6(6):378-81.
- 262.** Baikoussis NG, Dedeilias P, Prappa E, Argiriou M. The perceval S aortic valve implantation in patients with porcelain aorta; is this ideal option? *Ann Card Anaesth.* 2017;20(Supplement):S70-S2.
- 263.** Shalabi A, Raanani E, Shinfeld A, Kuperstein R, Kogan A, Lipey A, et al. Sutureless Aortic Valve: Early and Mid-Term Results at a Single Center. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(2):119-23.
- 264.** Lio A, Miceli A, Solinas M, Glauber M. Initial Experience with Sutureless Sorin Perceval S Aortic Prosthesis for the Treatment of Prosthetic Valve Endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(6):501-3.
- 265.** Raja SG. Sutureless aortic valve replacement using perceval s valve. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2013;8(2):75-80.
- 266.** Zannis K, Joffre J, Czitrom D, Folliguet T, Noghin M, Lansac MN, et al. Aortic valve replacement with the perceval S bioprosthesis: single-center experience in 143 patients. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(6):795-802.
- 267.** Fischlein T, Pfeiffer S, Pollari F, Sirch J, Vogt F, Santarpino G. Sutureless Valve Implantation via Mini J-Sternotomy: A Single Center Experience with 2 Years Mean Follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(6):467-71.
- 268.** Folliguet TA, Laborde F. Sutureless Perceval aortic valve replacement in aortic homograft. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(5):1866-8.
- 269.** Zanobini M, Loardi C, Mammana FL, Kassem S, Alamanni F, DI Minno A, et al. Single-centre early experience with sutureless valve Perceval: focus onto size gaining. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58(6):951-2.
- 270.** Zannis K, Folliguet T, Laborde F. New sutureless aortic valve prosthesis: another tool in less invasive aortic valve replacement. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(2):125-9.
- 271.** Hanedan MO, Mataracı İ, Yürük MA, Özer T, Sayar U, Arslan AK, et al. Early Outcomes of Sutureless Aortic Valves. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;49(3):165-70.
- 272.** Tagliari AP, Moura L, Dussin LH, Saadi EK. Sutureless Aortic Prosthesis Implantation: the First Brazilian Experience with Perceval Device. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016;31(4):334-6.
- 273.** Bitran D, Silberman S. The role of SU-AVR in tomorrow's practice of AVR. *Minerva Cardioangiol.* 2017.
- 274.** Drinkwater DC. Sutureless aortic valves: A game changer, or niche tool in an expanding toolbox? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(2):252-4.

- 275.**Vola M, Campisi S, Gerbay A, Fuzellier JF, Ayari I, Favre JP, et al. Sutureless prostheses and less invasive aortic valve replacement: just an issue of clamping time? *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1518-23.
- 276.**Santarpino G, Kalisnik JM, Fischlein T, Pfeiffer S. What's up on sutureless valves. *Minerva Cardioangiol.* 2016;64(5):552-9.
- 277.**Eichstaedt HC, Easo J, Härle T, Dapunt OE. Early single-center experience in sutureless aortic valve implantation in 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):370-5.
- 278.**Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(1):26-32.
- 279.**Glauber M, Lio A, Miceli A. Sutureless technology for aortic valve replacement: Looking beyond crossclamp time. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1637-8.
- 280.**Chandola R, Teoh K, Elhenawy A, Christakis G. Perceval Sutureless Valve - are Sutureless Valves Here? *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(3):220-8.
- 281.**Di Eusanio M, Phan K, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, Di Bartolomeo R, et al. Sutureless Aortic Valve Replacement International Registry (SU-AVR-IR): design and rationale from the International Valvular Surgery Study Group (IVSSG). *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(2):131-9.
- 282.**Tasca G, Vismara R, Mangini A, Romagnoni C, Contino M, Redaelli A, et al. Comparison of the Performance of a Sutureless Bioprosthesis With Two Pericardial Stented Valves on Small Annuli: An In Vitro Study. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):139-44.
- 283.**Dedeilias P, Baikoussis NG, Prappa E, Asvestas D, Argiriou M, Charitos C. Aortic valve replacement in elderly with small aortic root and low body surface area; the Perceval S valve and its impact in effective orifice area. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11(1):54.
- 284.**Moriggia S, Trumello C, Buzzatti N, Iaci G, Di Giannuario G, Alfieri O. Aortic sutureless Perceval valve for small root in concomitant mitral valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2015;24(2):187-9.
- 285.**Villa E, Messina A, Laborde F, Shrestha M, Troise G, Zannis K, et al. Challenge for perceval: aortic valve replacement with small sutureless valves--a multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1248-54.
- 286.**Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):778-82; discussion 82.
- 287.**Chiariello GA, Villa E, Messina A, Dalla Tomba M, Cirillo M, Brunelli F, et al. Sutureless prosthesis for failed small Mitroflow valves: the Perceval-after-Mitroflow procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018.
- 288.**Belluschi I, Moriggia S, Giacomini A, Del Forno B, Di Sanzo S, Blasio A, et al. Can Perceval sutureless valve reduce the rate of patient-prosthesis mismatch?†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(6):1093-9.
- 289.**Santarpino G, Pfeiffer S, Sirch J, Vogt F, Concistrè G, Fischlein T. Minimally invasive aortic valve replacement with Perceval valves: first clinical experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15(3):230-4.

- 290.**Baikoussis NG, Dedeilias P, Argiriou M. Aortic Root Enlargement or Sutureless Valve Implantation? *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(4):742-3.
- 291.**Gilmanov D, Miceli A, Ferrarini M, Farneti P, Murzi M, Solinas M, et al. Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1585-92.
- 292.**Dalén M, Biancari F, Rubino AS, Santarpino G, Glaser N, De Praetere H, et al. Aortic valve replacement through full sternotomy with a stented bioprosthesis versus minimally invasive sternotomy with a sutureless bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):220-7.
- 293.**D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, Alfieri O, Lorusso R, Salizzoni S, et al. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: what is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(5):1065-70; discussion 70-1.
- 294.**Muneretto C, Bisleri G, Moggi A, Di Bacco L, Tespili M, Repossini A, et al. Treating the patients in the 'grey-zone' with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(1):90-5.
- 295.**Santarpino G, Pfeiffer S, Concistré G, Grossmann I, Hinzmann M, Fischlein T. The Perceval S aortic valve has the potential of shortening surgical time: does it also result in improved outcome? *Ann Thorac Surg*. 2013;96(1):77-81; discussion -2.
- 296.**Meco M, Miceli A, Montisci A, Donatelli F, Cirri S, Ferrarini M, et al. Sutureless aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of comparative matched studies using propensity score matching. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):202-9.
- 297.**Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):732-8.
- 298.**Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42(5):S45-60.
- 299.**Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):253-69.
- 300.**Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Loponen P, Tarkiainen P, et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion*. 2009;24(5):297-305.
- 301.**Sepehripour AH, Harling L, Athanasiou T. What are the current results of sutureless valves in high-risk aortic valve disease patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(5):615-21.
- 302.**Flameng W, Herregods MC, Hermans H, Van der Mieren G, Vercauteren M, Poortmans G, et al. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(6):1453-7.

- 303.** Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, Ghorayeb G, Haverich A, Shrestha M. Sutureless percutaneous aortic valve replacement: results of two European centers. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(5):1483-8.
- 304.** Santarpino G, Pfeiffer S, Schmidt J, Concistre G, Fischlein T. Sutureless aortic valve replacement: first-year single-center experience. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(2):504-8; discussion 8-9.
- 305.** Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, Coca SG, Sint K, Parikh CR. Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):570-6.
- 306.** Hogue CW, Jr., Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(6):642-7.
- 307.** Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119(4):495-502.
- 308.** Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1998;26(2):225-35.
- 309.** Mariani J, Ou R, Bailey M, Rowland M, Nagley P, Rosenfeldt F, et al. Tolerance to ischemia and hypoxia is reduced in aged human myocardium. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;120(4):660-7.
- 310.** Rahmanian PB, Kwicien G, Langebartels G, Madershahian N, Wittwer T, Wahlers T. Logistic risk model predicting postoperative renal failure requiring dialysis in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):701-7.
- 311.** Suzuki K, Sawa Y, Kadoba K, Takahashi T, Ichikawa H, Kagisaki K, et al. Early detection of cardiac damage with heart fatty acid-binding protein after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;65(1):54-8.
- 312.** Tagliari AP, Pivatto Junior F, Valle FH, Sant'anna JR, Prates PR, Nesralla IA, et al. Results of aortic valve surgery in patients over 75 years old, at 4.5 years of follow-up. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):267-74.
- 313.** Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011;97(11):899-906.
- 314.** D'Onofrio A, Messina A, Lorusso R, Alfieri OR, Fusari M, Rubino P, et al. Sutureless aortic valve replacement as an alternative treatment for patients belonging to the "gray zone" between transcatheter aortic valve implantation and conventional surgery: a propensity-matched, multicenter analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(5):1010-6.
- 315.** Eggebrecht H, Schermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention* : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2012;8(1):129-38.
- 316.** Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;143(4):832-43 e13.

- 317.** Neyt M, Van Brabandt H, Devriese S, Van De Sande S. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ open*. 2012;2(3).
- 318.** Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):1134-41.
- 319.** Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(9):975-1014; quiz 82-4.
- 320.** Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-8.
- 321.** van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
- 322.** Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- 323.** Roselló-Díez E, Cuerpo G, Estévez F, Muñoz-Guijosa CC, Tauron M, Cuenca JJ, et al. Use of the Perceval Sutureless Valve in Active Prosthetic Aortic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2017.
- 324.** Berastegui García E, Camara Rosell ML, Estevez Cid F, Sanchez Dominguez E, Rios Barrera R, Sbraga F, et al. Perceval Less Invasive Aortic Replacement Register: multicentric Spanish experience with the Perceval S bioprosthesis in moderate-high-risk aortic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017.
- 325.** Cánovas López SJ, Estevez Cid F, Reyes Copa G, López Gude MJ, Melero Tejedor JM, Badía Gamarra S. Miniaccess Heart Surgery. A Spanish Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017.
- 326.** Baciewicz FA. Applications for Enable sutureless aortic bioprosthesis? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):637.
- 327.** Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(1):64-9.

- 328.**Hedberg M, Boivie P, Engstrom KG. Early and delayed stroke after coronary surgery - an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):379-87.
- 329.**Hubbard RE, Story DA. Patient frailty: the elephant in the operating room. *Anaesthesia.* 2014;69 Suppl 1:26-34.
- 330.**Yamanouchi S, Kudo D, Yamada M, Miyagawa N, Furukawa H, Kushimoto S. Plasma mitochondrial DNA levels in patients with trauma and severe sepsis: time course and the association with clinical status. *J Crit Care.* 2013;28(6):1027-31.
- 331.**Lam NY, Rainer TH, Chiu RW, Joynt GM, Lo YM. Plasma mitochondrial DNA concentrations after trauma. *Clin Chem.* 2004;50(1):213-6.
- 332.**Joseph B, Pandit V, Rhee P, Aziz H, Sadoun M, Wynne J, et al. Predicting hospital discharge disposition in geriatric trauma patients: is frailty the answer? *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(1):196-200.
- 333.**Howell KW, Cleveland JC, Jr., Meng X, Ao L, Su X, Schwartz RS, et al. Interleukin 6 production during cardiac surgery correlates with increasing age. *J Surg Res.* 2016;201(1):76-81.
- 334.**Gueret G, Lion F, Guriec N, Arvieux J, Dovergne A, Guennegan C, et al. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine.* 2009;45(2):92-8.
- 335.**Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg.* 1998;86(1):28-33.
- 336.**Fink-Neuboeck N, Lindenmann J, Bajric S, Maier A, Riedl R, Weinberg AM, et al. Clinical impact of interleukin 6 as a predictive biomarker in the early diagnosis of postoperative systemic inflammatory response syndrome after major thoracic surgery: A prospective clinical trial. *Surgery.* 2016;160(2):443-53.
- 337.**Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):117-23.
- 338.**Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, et al. Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J.* 2001;35(2):142-6.
- 339.**Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
- 340.**Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ribakove GH, Culliford AT, et al. Minimally invasive aortic valve surgery in the elderly: a case-control study. *Circulation.* 2003;108 Suppl 1:II43-7.
- 341.**Tabata M, Umakanthan R, Cohn LH, Bolman RM, Shekar PS, Chen FY, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(4):537-41.
- 342.**Lehmann S, Merk DR, Etz CD, Seeburger J, Schroeter T, Oberbach A, et al. Minimally invasive aortic valve replacement: the Leipzig experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(1):49-56.

- 343.** Attia RQ, Hickey GL, Grant SW, Bridgewater B, Roxburgh JC, Kumar P, et al. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Study From the UK National Data. *Innovations (Phila)*. 2016;11(1):15-23; discussion
- 344.** Guler M, Yamak B, Erdogan M, Aydin U, Kul S, Asil R, et al. Risk factors for gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(4):637-41.
- 345.** Hedberg M, Boivie P, Engström KG. Early and delayed stroke after coronary surgery - an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(2):379-87.
- 346.** Gersak B, Fischlein T, Folliguet TA, Meuris B, Teoh KH, Moten SC, et al. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):709-18.
- 347.** Forcillo J, Bouchard D, Nguyen A, Perrault L, Cartier R, Pellerin M, et al. Perioperative outcomes with sutureless versus stented biological aortic valves in elderly persons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1629-36.
- 348.** Ihsan Parlar A, Onur Hanedan M, Mataraci I, Ali Yuruk M, Sayar U, Kemal Arslan A, et al. Immediate Outcomes of Aortic Valve Replacement with Sutureless versus Stentless Bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 2016;25(1):21-7.
- 349.** Dalen M, Biancari F, Rubino AS, Santarpino G, Glaser N, De Praetere H, et al. Aortic valve replacement through full sternotomy with a stented bioprosthesis versus minimally invasive sternotomy with a sutureless bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):220-7.
- 350.** Bouhout I, Mazine A, Rivard L, Ghoneim A, El-Hamamsy I, Lamarche Y, et al. Conduction Disorders After Sutureless Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(4):1254-60.
- 351.** Bagur R, Manazzoni JM, Dumont É, Doyle D, Perron J, Dagenais F, et al. Permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement in a large cohort of elderly patients with severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97(20):1687-94.
- 352.** Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
- 353.** Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):55-61.
- 354.** Toledano B, Bisbal F, Camara ML, Labata C, Berastegui E, Gálvez-Montón C, et al. Incidence and predictors of new-onset atrioventricular block requiring pacemaker implantation after sutureless aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(6):861-8.
- 355.** Vogt F, Pfeiffer S, Dell'Aquila AM, Fischlein T, Santarpino G. Sutureless aortic valve replacement with Perceval bioprosthesis: are there predicting factors for postoperative pacemaker implantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(3):253-8.
- 356.** Miceli A, Lio A, Glauber M. Size, position, and timing: A mixture of success. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):633-4.
- 357.** Yanagawa B, Cruz J, Boisvert L, Bonneau D. A simple modification to lower incidence of heart block with sutureless valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):630-2.

- 358.**Ensminger S, Fujita B, Bauer T, Mollmann H, Beckmann A, Bekeredjian R, et al. Rapid Deployment Versus Conventional Bioprosthetic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(13):1417-28.
- 359.**Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, et al. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patientsdagger. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015.
- 360.**Rubino AS, Biancari F, Caruso V, Lavanco V, Privitera F, Rinaldi I, et al. Hemodynamic assessment of Perceval sutureless bioprosthesis by dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography.* 2018;35(1):64-70.
- 361.**Repossini A, Fischlein T, Solinas M, Di Bacco L, Passaretti B, Grubitzsch H, et al. Stentless sutureless and transcatheter valves: a comparison of the hemodynamic performance of different prostheses concept. *Minerva Cardioangiol.* 2017.
- 362.**Ghoneim A, Bouhout I, Demers P, Mazine A, Francispillai M, El-Hamamsy I, et al. Management of small aortic annulus in the era of sutureless valves: A comparative study among different biological options. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(4):1019-28.
- 363.**Amabile N, Zannis K, Veugeois A, Caussin C. Early outcome of degenerated self-expandable sutureless aortic prostheses treated with transcatheter valve implantation: A pilot series. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(6):1635-7.
- 364.**Beckmann E, Martens A, Alhadi F, Hoeffler K, Umminger J, Kaufeld T, et al. Aortic valve replacement with sutureless prosthesis: better than root enlargement to avoid patient-prosthesis mismatch? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(6):744-9.
- 365.**Wang N, Tsai YC, Niles N, Tchantchaleishvili V, Di Eusanio M, Yan TD, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus sutureless aortic valve replacement (SUAVR) for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis of matched studies. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3283-93.
- 366.**D'Onofrio A, Salizzoni S, Rubino AS, Besola L, Filippini C, Alfieri O, et al. The rise of new technologies for aortic valve stenosis: A comparison of sutureless and transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(1):99-109.e2.
- 367.**Santarpino G, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila A, Vogt F, von Wardenburg C, et al. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1737-43.
- 368.**Chevreur K, Brunn M, Cadier B, Haour G, Eltchaninoff H, Prat A, et al. Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(4):209-19.
- 369.**Laborde F, Folliguet T, Ghorayeb G, Zannis K. Sutureless Valves Reduce Hospital Costs Compared to Traditional Valves. *J Heart Valve Dis.* 2017;26(1):1-8.
- 370.**Beletsky L. Using Choice Architecture to Integrate Substance Use Services with Primary Care: Commentary on Donohue et al. *J Addict Med.* 2018;12(1):1-3.
- 371.**Minami T, Sainte S, De Praetere H, Rega F, Flameng W, Verbrugghe P, et al. Hospital cost savings and other advantages of sutureless vs stented aortic valves for intermediate-risk elderly patients. *Surg Today.* 2017.

- 372.** Ghanta RK, Lapar DJ, Kern JA, Kron IL, Speir AM, Fonner E, et al. Minimally invasive aortic valve replacement provides equivalent outcomes at reduced cost compared with conventional aortic valve replacement: A real-world multi-institutional analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1060-5.
- 373.** Concistrè G, Chiaramonti F, Bianchi G, Cerillo A, Murzi M, Margaryan R, et al. Aortic Valve Replacement With Perceval Bioprosthesis: Single-Center Experience With 617 Implants. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):40-6.
- 374.** Bechtel M, Schlömicher M, Moustafine V, Strauch JT. Rapid deployment aortic valve replacement in the setting of concomitant mitral valve procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(4):792-3.
- 375.** Čanádyová J, Mokráček A, Kurfirst V. Sutureless aortic valve and mitral valve repair in redo cases - really an off-label approach? *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13(4):366-7.
- 376.** Lio A, Scafuri A, Nicolò F, Chiariello L. Valve Replacement with a Sutureless Aortic Prosthesis in a Patient with Concomitant Mitral Valve Disease and Severe Aortic Root Calcification. *Tex Heart Inst J.* 2016;43(2):186-8.
- 377.** Akca F, Lam K, Özdemir I, Tan E. Sutureless aortic valve replacement in a calcified homograft combined with mitral valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):82.
- 378.** Vola M, Gerbay A, Campisi S, Thulane C, Fuzellier F. Aortic sutureless bioprosthesis implantation following degeneration of a SOLO stentless valve. *J Heart Valve Dis.* 2015;24(2):214-6.
- 379.** Takagi H, Umemoto T. A Meta-Analysis of Sutureless or Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(5):400-9.
- 380.** Dohmen PM. Use of the Perceval Sutureless Valve in Active Prosthetic Aortic Valve Endocarditis (Commentary). *Ann Thorac Surg.* 2017.
- 381.** Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1(7905):480-4.
- 382.** Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289(22):2983-91.
- 383.** Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(4):S1-44.

Índice de tablas y figuras



12

Figura 1:	Supervivencia de pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave comparada con la supervivencia poblacional de referencia	11
Figura 2:	Algoritmo para la graduación de la estenosis valvular aórtica considerando el área valvular, el volumen de flujo y la fracción de eyección	13
Figura 3:	Representación del estrés hemodinámico a nivel valvular aórtico	16
Figura 4:	Algoritmo de tratamiento de la estenosis aórtica grave propuesto por la ESC/EACTS 2017	19
Figura 5:	Principales modelos de prótesis valvulares cardíacas	27
Figura 6:	Prótesis biológicas de implantación quirúrgica de última generación	29
Figura 7:	Principales vías de abordaje para el implante de prótesis transcáteter	29
Figura 8:	Esquema básico del circuito de circulación extracorpórea (CEC)	31
Figura 9:	Esquema de los mecanismos de respuesta inflamatoria asociados a la CEC	32
Figura 10:	ADN mitocondrial en la patogenia del proceso inflamatorio no infeccioso cardíaco	37
Figura 11:	Evolución temporal de los niveles plasmáticos de biomarcadores de respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca (TNF- α , IL-6, C3a y endotoxina), extrapolada de múltiples estudios clínicos	45
Figura 12:	Representación esquemática del abordaje mediante miniesternotomía superior en "J" frente al abordaje convencional por esternotomía media longitudinal completa	49
Figura 13:	Imagen intraoperatoria de una cirugía de RVA mediante abordaje por miniesternotomía superior con canulación central y por esternotomía completa convencional	49
Figura 14:	Herida quirúrgica tras reemplazo valvular aórtico mediante miniesternotomía superior y tras esternotomía convencional	50
Figura 15:	Bioprótesis valvular sin sutura Perceval®	54
Figura 16:	Imagen de la bioprótesis sin sutura Perceval® colapsada y acoplada en el vástago de implante	55
Figura 17:	Ilustración comparativa de la adaptación a la raíz aórtica de la bioprótesis convencional y la bioprótesis sin sutura	56
Figura 18:	Imagen obtenida mediante ecocardiografía transesofágica (eje largo medioesofágico) de la bioprótesis valvular aórtica Perceval	56
Figura 19:	Aproximación de la bioprótesis Perceval® colapsada a la raíz aórtica e ilustración la adaptación anatómica de la bioprótesis una vez desplegada	57
Figura 20:	Publicaciones indexadas en PUBMED en relación a la bioprótesis Perceval, desde el año 2008 al 2017 y desglose por las principales revistas con mayor impacto en el área quirúrgica cardiovascular	59
Figura 21:	Esquema de los estudios realizados para la presente tesis doctoral	73
Figura 22:	Diseño del estudio aleatorizado (estudio preliminar)	74
Figura 23:	Cronograma de recogida de la información durante el estudio	100
Figura 24:	Tamaños valvulares en ambos grupos	110
Figura 25:	Tiempo (min) de circulación extracorpórea (CEC) en ambos grupos ($p < 0.001$)	110
Figura 27:	Niveles seriados de Troponina I (ng/dl) en el total de pacientes y desglosados por grupos	113
Figura 28:	Niveles seriados de CK-MB (ng/ml) en el total de pacientes y desglosados por grupos	113
Figura 29:	Niveles seriados de DNA mitocondrial (copias/ μ L) en el total de pacientes y desglosado por grupos	114
Figura 30:	Relación entre los valores de DNA mitocondrial (copias/ μ L) en T2 y los niveles de CKMB (UI/L) a las 6h postcirugía	115
Figura 31:	Niveles seriados de IL-6 (pg/ml) en el total de pacientes y desglosado por grupos	116
Figura 32:	Relación entre los valores de IL-6 (pg/ml) en T2 y el tiempo de isquemia (min)	117
Figura 33:	Relación entre los valores de IL-6 (pg/ml) en T2 y el tiempo (min) de circulación extracorpórea (CEC)	118
Figura 34:	Niveles seriados de TNF- α (pg/ml) en el total de pacientes y desglosado por grupos	119
Figura 35:	Relación entre los valores de TNF- α (pg/ml) en T2 y el tiempo (min) de circulación extracorpórea (CEC)	120
Figura 36:	Relación entre los valores de TNF- α (pg/ml) en T2 y los niveles de troponina I (ng/dl) a las 6 horas postcirugía	121
Figura 37:	Relación entre los valores de TNF- α (pg/ml) en T2 y los niveles de CkMB (UI/L) a las 6 horas postcirugía	121
Figura 38:	Coefficientes de la regresión logística del modelo empleado para calcular la puntuación de propensión	124
Figura 39:	Comparación del logit de la puntuación de propensión en ambos grupos, antes y después de realizar el emparejamiento	124
Figura 40:	Tiempo de isquemia (min) en ambos grupos pareados ($p < 0.001$)	126
Figura 41:	Tiempo de circulación extracorpórea (min) en ambos grupos pareados ($p < 0.001$)	126
Figura 42:	Tamaño de las bioprótesis en el grupo A (Prótesis sin sutura) y en el grupo B (prótesis convencionales)	127
Figura 43:	Tipo de bioprótesis empleada en cada grupo Grupo A (prótesis sin sutura) y Grupo B (prótesis convencionales)	127
Figura 44:	Estancia hospitalaria posquirúrgica (días) en ambos grupos emparejados	129
Figura 45:	Requerimiento de transfusión de hemoderivados en ambos grupos. Resultados expresados en valor absoluto	129
Figura 46:	Porcentaje acumulado de necesidad de implante de marcapasos en el total de pacientes del grupo A (n = 108)	130
Figura 47:	Clase funcional NYHA (en números absolutos) a los tres meses de seguimiento, comparando ambos grupos emparejados	131
Figura 48:	Comparación del gradiente aórtico máximo (mmHg) pre y postoperatorio en las prótesis más pequeñas de cada grupo emparejado	132

Figura 49: Número de intervenciones de recambio valvular aórtico aislado electivo con implante de prótesis biológica frente a la actividad quirúrgica programada total en los quirófanos de Cirugía Cardíaca del CHUAC en los últimos 10 años	134
Figura 50: Número de implantes de bioprótesis valvulares anuales desglosadas por modelo: convencional, sin sutura/liberación rápida y TAVI apical.....	134
Figura 51: Mortalidad hospitalaria observada en el período 2012-2017 para la cirugía de recambio valvular aórtico aislado en el CHUAC frente a la esperada, calculada mediante escala de riesgo Euroscore I y II	135
Figura 52: Mortalidad hospitalaria observada (línea roja) en el período 2008-2017 para la cirugía de recambio valvular aórtico aislado en el CHUAC	136
Figura 53: Perfil de riesgo quirúrgico calculado mediante Euroscore I y II de los pacientes sometidos a tratamiento de recambio valvular aórtico en las tres etapas.....	137
Figura 54: Tiempos de isquemia (tisq) y de circulación extracorpórea (tcec), desglosados por cirujano (C1, C3, C6, C7, C8 y R), en ambos grupos	139
Figura 55: Mortalidad hospitalaria de la cirugía combinada (valvular aórtica y bypass coronario), ajustada por la escala de riesgo Euroscore I en el período 2008-2017	158
Figura 56: Número total de prótesis valvulares aórticas implantadas en el periodo 2008-2017, número de prótesis metálicas y biológicas	158
Figura 57: Gráfica del el Registro Español de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV) en la que se muestra la evolución anual del implante de prótesis cardíaca, según el tipo de prótesis empleada.	158
Figura 58: Mortalidad hospitalaria observada (línea roja) en el período 2008-2017 para la cirugía de RVA aislado en el CHUAC.	159
Figura 59: Perfil de riesgo quirúrgico calculado mediante Euroscore I y II de los pacientes sometidos a tratamiento de recambio valvular aórtico en las tres etapas:	162
Figura 60: Posicionamiento de las diferentes tecnologías para el tratamiento de la estenosis valvular aórtica severa en función del riesgo del paciente y del propio procedimiento	162
Figura 61: Evolución del número anual de procedimientos en las diferentes alternativas de implante valvular para el tratamiento de la valvulopatía aórtica	163
Tabla 1: Graduación de la estenosis valvular aórtica mediante ecocardiografía	12
Tabla 2: Indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica.	23
Tabla 3: Recomendaciones a considerar por el equipo multidisciplinar en la toma de decisiones entre tratamiento quirúrgico (RVA) y percutáneo (TAVI) para pacientes con riesgo quirúrgico elevado	24
Tabla 4: Factores que favorecen la elección de una prótesis mecánica.	26
Tabla 5: Factores que favorecen la elección de una prótesis mecánica.	26
Tabla 6: Estudios comparativos de bioprótesis Perceval® frente a bioprótesis convencional.....	60
Tabla 7: Grado de afectación funcional según la escala de Rankin modificada	94
Tabla 8: Variables preoperatorias en ambos grupos (P y C)	109
Tabla 9: Variables postoperatorias en ambos grupos (P y C)	111
Tabla 10: Clase funcional según la escala New York Heart Association a los tres meses de seguimiento en ambos grupos (P y C) ..	112
Tabla 11: Valoración ecocardiográfica a los tres meses de seguimiento en ambos grupos (P y C)	112
Tabla 12: Análisis bivariado de factores preoperatorios (variables dicotómicas) y niveles de ADNmt (copias/ μ L) en T2	115
Tabla 13: Correlación de los niveles de ADNmt (copias/ μ L) en T2 y las variables de interés	115
Tabla 14: Análisis bivariado de factores preoperatorios (variables dicotómicas) y niveles de IL-6 (pg/ml) en T2	117
Tabla 15: Correlación de los niveles de IL-6 (pg/ml) en T2 y las variables de interés.....	117
Tabla 16: Regresión lineal múltiple ajustada por tiempo de CEC, estatinas, género (mujer), aclaramiento de creatinina y edad, para valorar su influencia sobre los niveles de IL-6	118
Tabla 17: Análisis bivariado de factores preoperatorios (variables dicotómicas) y niveles de TNF- α (pg/ml) en T2	119
Tabla 18: Correlación de los niveles de TNF- α (pg/ml) en T2 y las variables de interés.....	120
Tabla 19: Comparación de las variables preoperatorias en ambos grupos sin realizar emparejamiento	123
Tabla 20: Comparación de las variables preoperatorias en ambos grupos tras realizar emparejamiento por puntuación de propensión	125
Tabla 21: Variables postoperatorias comparadas en ambos grupos emparejados.....	128
Tabla 22: Parámetros ecocardiográficos pre y postoperatorios en ambos grupos pareados	131
Tabla 23: Parámetros ecocardiográficos desglosados según el tamaño de prótesis implantada en ambos grupos emparejados .	133
Tabla 24: Resultados de mortalidad hospitalaria para los pacientes intervenidos con bioprótesis valvular aórtica sin sutura en el período 2014-2017.....	136
Tabla 25: Listado de cirujanos que realizaron estancias formativas durante el período del estudio sobre la técnica de implante de bioprótesis valvular Perceval® mediante abordaje mínimamente invasivo (miniesternotomía superior en "J")	214

Publicaciones y difusión científica

13

Los resultados de la presente tesis doctoral han generado las siguientes publicaciones:

- ▶ **Estevez-Cid F**, Bautista-Hernández V, Velasco García de Sierra C, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero E, Muñiz J, García-Vieites M, Fernandez-Arias L, Cuenca-Castillo J. Setting up a minimally invasive surgery program: the sutureless solution.
 - Revista: *The Journal of Heart Valve Disease*
 - Ref.: 00000973
 - Status (21 de mayo de 2018): Aceptado para publicación (Anexo G)

- ▶ **Francisco Estevez-Cid**, MD, Maria E. Serrano-Teruel, MSc, Fernando Fernandez-Rodriguez, MD, Alberto Bouzas-Mosquera⁴, Mercedes Fernandez-Moreno MD, PhD, Ignacio Rego-Perez MD, PhD, Jose J Cuenca-Castillo, MD, Victor Bautista-Hernandez, MD, PhD. Perioperative plasma mitochondrial and cytokine profiles in minimally invasive aortic valve replacement in the elderly.
 - Revista: *Journal of Cardiovascular Translational Research*
 - Ref.: CATR-D-18-00085
 - Status (13 de mayo de 2018): En revisión.

Los resultados parciales o totales del presente estudio han contribuido de forma muy relevante a las publicaciones y comunicaciones que se referencian a continuación. En todos los casos, el autor de esta tesis doctoral figura como coautor en calidad de segundo o tercer firmante.

- ▶ Cánovas López SJ, **Estevez Cid F**, Reyes Copa G, López Gude MJ, Melero Tejedor JM, Badía Gamarra S. Miniaccess Heart Surgery. A Spanish Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Jun 7. pii: S1885-5857(17)30291-8. doi: 10.1016/j.rec.2017.05.020. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 28601411.

- ▶ Vásquez Echeverri D, **Estévez-Cid F**, Cuenca Castillo JJ. Tratamiento de la estenosis valvular aórtica severa degenerativa: Actualidad y futuro. Perspectiva del cirujano cardíaco. *Galicia Clin* 2015; 76 (1): 13-18.

13 PUBLICACIONES Y DIFUSIÓN CIENTÍFICA

- ▶ Roselló-Díez E, Cuerpo G, **Estévez F**, Muñoz-Guijosa CC, et al. Use of the Perceval Sutureless Valve in Active Prosthetic Aortic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2018. pii: S0003-4975(17)31606-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.031. [article in press] PubMed PMID: 29233766.
- ▶ Berastegui García E, Camara Rosell ML, **Estevez Cid F**, Sanchez Dominguez E, Rios Barrera R, Sbraga F, et al. Perceval Less Invasive Aortic Replacement Register: multicentric Spanish experience with the Perceval S bioprosthesis in moderate-high-risk aortic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Dec 8. doi: 10.1093/icvts/ivx384. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29237015.

13.1. PONENCIAS EN CURSOS DE FORMACIÓN

- ▶ Estévez Cid F. ***Evolución y resultados de la cirugía valvular en octogenarios.*** Ponencia en el Curso de Formación Continuada en Cardiología 2016-2017 (desde el 3 de octubre de 2016 hasta el 26 de junio de 2017). Curso organizado por el Servicio de Cardiología del CHUAC y el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). A Coruña, 22 de mayo de 2017.
- ▶ Estévez Cid F. ***Recambio valvular aórtico con prótesis sin sutura.*** Ponencia en el Curso de Formación Continuada en Cardiología 2013-2014 (desde el 30 de septiembre de 2013 hasta el 30 junio de 2014). Curso organizado por el Servicio de Cardiología del CHUAC y el Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidade da Coruña. A Coruña, 28 de abril de 2014.
- ▶ Estévez Cid F. ***Recambio valvular aórtico por miniesternotomía. Resultados del CHUAC y opciones futuras.*** Ponencia en el Curso de Formación Continuada en Cardiología 2013 (desde el 21 de enero de 2013 hasta el 17 junio de 2013). Curso organizado por el Servicio de Cardiología del CHUAC y el Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidade da Coruña. A Coruña, 22 de abril de 2013.

13.2. COMUNICACIONES EN CONGRESOS MÉDICOS

- ▶ Reyes Copa G, **Estevez-Cid F**, Canovas López S et al. *Resultados quirúrgicos del primer registro español de cirugía cardíaca mínimamente invasiva (RECAMI)*. Sociedad Española de Cardiología (SEC). El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, 27 al 29 de octubre de 2016.
- ▶ Badía S, **Estevez F**, Canovas S et al. *Minimally invasive aortic valve surgery. Multicenter Registry. Initial Experience*. European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 30th Annual Meeting. 2-5 October. 2016.
- ▶ **Estévez-Cid F**. Ponente invitado a la Mesa Científica: *Perceval, la válvula del cambio: Mejores resultados con menor riesgo. Abordaje del implante sin sutura vía MICS*. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid, 22 al 25 de junio de 2016.
- ▶ Bautista Hernandez V, **Estévez Cid F**, García Vieites M et al. *Resultados contemporáneos del reemplazo valvular aórtico aislado en pacientes ancianos: ¿está justificada la expansión de la TAVI a esta población?* XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid, 22 al 25 de junio de 2016.
- ▶ **Estévez-Cid F**, Bautista Hernandez V, Bouzas Mosquera A et al. *Reemplazo valvular aórtico mediante miniesternotomía superior con bioprótesis sin sutura en pacientes mayores de 75 años: ¿hacia un nuevo gold-standard?* XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid, 22 al 25 de junio de 2016.
- ▶ Fernández Arias L, García Vieites M, **Estévez-Cid F** et al. *La prótesis sin sutura Perceval facilita y mejora el recambio valvular aórtico en pacientes de talla baja*. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid, 22 al 25 de junio de 2016.
- ▶ Reyes Copa G, **Estevez-Cid F**, Canovas López S et al. *Registro multicéntrico español de cirugía cardíaca mínimamente invasiva: Resultados iniciales*. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid, 22 al 25 de junio de 2016.

13.3. ACTIVIDAD FORMATIVA RELACIONADA CON EL PROGRAMA DE BIOPRÓTESIS SIN SUTURA MEDIANTE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

Durante el periodo del estudio de la fase de desarrollo del programa de CMI e implante de bioprótesis sin sutura, varios equipos quirúrgicos nacionales realizaron estancias formativas en el Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUAC para observar in situ el procedimiento quirúrgico e incorporarlo progresivamente en sus centros (**Tabla 25**). Sus visitas han supuesto, para todo el equipo de Cirugía Cardíaca del CHUAC, no solo un honor sino un fuerte estímulo para continuar en el interminable y apasionante camino de la búsqueda de la excelencia de resultados en beneficio de la cantidad y calidad de vida de los pacientes que tratamos.

Cirujano	Centro de procedencia
Dr. Mario Castaño Ruíz	Hospital de León
Dr. José Martínez Comendador	Hospital de León
Dr. Luis Fernando López Almodóvar	Hospital Universitario de Toledo
Dr. Salvatore Di Stefano	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dr. José ramón Echevarría Uribarri	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dra. Yolanda Carrascal Hinojal	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dra. Nuria Arce Ramos	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dña. M ^a Jesús Hernando Gómez (Perfusionista)	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Dr. Carlos Morales Pérez	Hospital Universitario Central de Asturias
Dr. José López Menéndez	Hospital Universitario Central de Asturias
Dr. Juan Luis Sierra Quiroga	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dr. José Luis Fernández Rodríguez	Hospital de Navarra
Dr. J. Ramón Sánchez Quintana	Hospital de Navarra
Dr. Stefano Urso	Hospital Universitario Gran Canaria

Tabla 25: Listado de cirujanos que realizaron estancias formativas durante el período del estudio sobre la técnica de implante de bioprótesis valvular Perceval® mediante abordaje mínimamente invasivo (miniesternotomía superior en “J”).

Datos Administrativos

14

TÍTULO:

Recambio valvular aórtico aislado en pacientes mayores de 75 años mediante abordaje mínimamente invasivo y bioprótesis sin sutura: impacto en la respuesta inflamatoria postoperatoria y en los resultados clínicos y ecocardiográficos.

DOCTORANDO:

D. Francisco Estévez Cid, Facultativo Especialista de Área, Servicio de Cirugía Cardíaca, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC) - Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

DIRECTOR DE TESIS:

D. Víctor Bautista Hernández, Facultativo Especialista de Área, Servicio de Cirugía Cardíaca, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC) - Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

TUTOR DE TESIS:

D. Javier Muñiz García, Catedrático de Universidad de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidade da Coruña (UDC).

DIRECCIÓN DE CENTRO DE TRABAJO:

Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)-Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), C/As Xubias s/n 15006. A Coruña.

CENTROS EN LOS QUE SE HA REALIZADO EL ESTUDIO:

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC).

D. Francisco Estévez Cid

D. Víctor Bautista Hernández

D. Javier Muñiz García

Anexos

15

15.1.ANEXO A: PROTOCOLO PERIOPERATORIO DE IMPLANTE DE BIOPRÓTESIS VALVULAR AÓRTICA SIN SUTURA MEDIANTE CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

15.1.1. Preoperatorio

El manejo preoperatorio del paciente candidato a RVA mediante CMI se ajusta básicamente al protocolo estándar de ingreso hospitalario en la planta de cirugía cardíaca, resaltando los siguientes puntos:

- A)** Protocolo habitual de ingreso en CCA de Enfermería, procedente de la lista de espera quirúrgica para recambio valvular aórtico.
- B)** Revisión y actualización de la Historia Clínica del paciente en IANUS.
- C)** Revisión y actualización del tratamiento farmacológico prequirúrgico habitual (suspensión de antiagregación plaquetaria y anticoagulación).
- D)** Documentos de Consentimientos Informados de ANESTESIA GENERAL y de CIRUGÍA DE RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO.

15.1.2. Intraoperatorio

A) PROTOCOLO ANESTÉSICO

- ▶ **VALORACIÓN PREANESTÉSICA.** Antecedentes personales. Alergias. Tratamiento farmacológico. Pruebas complementarias preoperatorias. Valoración de la vía aérea.
- ▶ **PREINDUCCIÓN**
 - Identificación del paciente y pulsera de banco de sangre.
 - Monitorización básica: pulsioximetría, ECG basal V5, II. Monitorización neurológica: Índice biespectral (BIS).
 - Acceso venoso periférico.
 - Premedicación. Ansiolisis: benzodiazepina (midazolam 3-5 mg) asociada a perfusión continua de remifentanilo a dosis de 0.1 µg/Kg/min.
 - Monitorización de presión arterial invasiva (PAI): canalización de arteria radial izquierda u otros accesos (humeral, femoral). Extracción de muestras para el control basal ordinario de la coagulación del paciente. En este momento, parte de esa muestra (T1) se recogerá para enviar Biobanco y su posterior análisis de citoquinas.

▶ INDUCCIÓN

- Proximidad del cirujano, perfusionista y bomba de CEC preparada.
- Fármacos anestésicos:
 - Opiáceo: fentanilo (2-3 µg/kg), remifentanilo (perfusión continua 1 µg/kg/min);
 - Hipnótico: etomidato (0.2 mg/kg), propofol (2-3 mg/kg);
 - Relajante neuromuscular: succinilcolina (1 mg/kg), rocuronio (0.6 mg/kg), cisatracurio (0.15 mg/kg).
- Intubación y manejo de la vía aérea. Conexión a ventilación con presión positiva.
- Otras medicaciones preparadas: atropina, fenilefrina, efedrina, adrenalina, noradrenalina.
- Canalización de vía central con introductor 8.5F: vena yugular interna derecha. Si imposibilidad: vena contralateral u otro acceso.
- Termómetro: temperatura faríngea.
- Colocación del paciente, atención a malposiciones y zonas de apoyo.
- Extracción de muestras sanguíneas: gasometría arterial.

▶ MANTENIMIENTO ANESTÉSICO

- Opiáceos: perfusión continua de remifentanilo 0.1-0.5 µg/kg/min.
- Fármacos inhalatorios: sevoflurane o desflurane.
- Relajantes neuromusculares: rocuronio o cisatracurio.

▶ MONITORIZACIÓN EN CIRUGÍA DE RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO

- HEMODINÁMICA: Curva de presión arterial, Presión Venosa Central (PVC), diuresis horaria, índice cardíaco, variación de volumen sistólico (Vigileo®, Edwards®).
- RESPIRATORIA: presiones respiratorias, etCO₂, curvas P-V.
- NEUROLÓGICA: BIS.

▶ PERIODO PRE-CEC

- Estabilidad hemodinámica: Mantener presión arterial media (+/- 20 mmHg de la basal) y frecuencia cardíaca (40-80 lpm).
- Restricción hídrica: evitar hemodilución (no administrar más de 500ml de cristaloideos).

- Esternotomía: nivel anestésico adecuado, detener ventilación y reiniciar una vez abierto el esternón.
- Canulación: mantener Presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg. Manejo de la hipotensión y trastornos del ritmo por hemorragia y/o manipulación del corazón.
- Heparinización: heparina no fraccionada, 300 UI/kg o 3 mg/kg. Comprobación del Tiempo de Coagulación Activado (TCA) (400 s). Si TCA inadecuado administrar más heparina a dosis de 500-1000 UI.

▶ **PERIODO DE CEC**

- Detener ventilación y cierre del vaporizador de gases anestésicos.
- Detener infusión de fluidos.
- Administración de hipnóticos, relajantes neuromusculares y opiáceos (intravenoso iv y/o a través de bomba de CEC) para mantener un BIS adecuado.
- Mantener hemodinámica adecuada: Presión arterial media (PAM) 40-80 mmHg durante periodo de hipotermia y 60-80 mmHg durante calentamiento. PAM más altas si enfermedad carotídea o insuficiencia renal crónica.
- Diuresis > 1 mg/Kg/h.

▶ **SALIDA DE CEC**

- Reinstaurar ventilación inicialmente con oxígeno al 100%. Reinicio de administración de anestésicos inhalatorios.
- Normotermia.
- Hemodinámica:
 - Valorar ritmo y frecuencia cardíaca: desfibrilación y necesidad de marcapasos.
 - Valorar precarga e índice cardíaco.
 - Mantener PAM > 60 mmHg e Índice Cardíaco (IC) > 2.
 - ▣ Soporte inotrópico:
 - Si tensión arterial baja con IC normal el fármaco de elección será la nora-drenalina. Inicio de perfusión continua a dosis de 0.05-0.1 µg/kg/min y ajustar para normalizar TA.
 - Si IC bajo el fármaco de elección será adrenalina. Inicio de perfusión a dosis de 0.05 µg/Kg/min y ajustar según respuesta.
 - Si disfunción severa de VI preoperatoria (FEVI < 30%) se considerará la utilización de Levosimendan (inicio de administración en el periodo pre-CEC).

- Manejo de fluidos según precarga, hemorragia intraoperatoria y fluidos administrados incluyendo hemoderivados. Reinfundir volumen de la máquina de CEC.
- Reversión de la heparina: sólo tras estabilización hemodinámica y previo acuerdo con el cirujano. Protamina a dosis de 1-1.3 mg. por 1 mg. de heparina.
- Extracción de muestra sanguínea: hematocrito y necesidad de transfusión, potasio, glucosa, gasometría. TCA y coagulación. En este momento se retira parte de esa muestra (T2) para su envío al Biobanco y posterior análisis de citoquinas.
- Sangrado post-CEC: revisión de TCA, si retirada de antiagregación reciente administrar plaquetas, revisión de campo quirúrgico riguroso.
- Reentrada en CEC si hipotensión arterial severa y/o IC muy bajo a pesar de inotrópicos, sangrado. Si dificultad de salida por disfunción ventricular: dispositivos de asistencia.
- Valorar extubación en quirófano en relación con estabilidad hemodinámica durante intervención, normotermia y analgesia administrada.

▶ **TRASLADO**

- Monitorización continua del paciente: ECG, pulsioximetría, PAI.
- Comprobar respirador de transporte y FiO₂ 100%. Verificar ventilación y oxigenación del paciente. En caso de extubación en quirófano, traslado con oxígeno suplementario.
- Medicaciones preparadas: hipotensores (urapidilo, esmolol) o inotrópicos (fenilefrina, noradrenalina, adrenalina). Hipnóticos (midazolam) y analgésicos (fentanilo).
- Asegurar adecuada sedación y analgesia del paciente.

B) PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Se empleara el mismo sistema de circulación extracorpórea en todos los pacientes, con un descenso de la temperatura sistémica a 34°C, y se recogerán los parámetros habituales de control de anticoagulación y tiempos de pinzamiento aórtico, de CEC y de cirugía total (desde la incisión quirúrgica hasta su cierre). Si bien el procedimiento y material empleado del RVA mediante CMI coincide en su mayor parte con el RVA estándar, existen una serie de consideraciones a tener en cuenta en este abordaje mini-invasivo:

- Colocación de parches de desfibrilación externa.
- Tras la inducción anestésica, se procederá a la colocación de la sonda de ecocardiografía transesofágica, para posterior control tras la salida de CEC.
- Disponibilidad de PALAS INTERNAS de desfibrilador PEQUEÑAS.
- Disponibilidad de regla y rotulador estériles al inicio de la intervención.
- Sierra eléctrica de apertura esternal QUE PERMANECERÁ DISPONIBLE A LO LARGO DE TODA LA INTERVENCIÓN, hasta que el paciente salga de quirófano.
- Separador torácico de abordaje transapical.
- Separador Finocchietto pequeño.
- Empleo sistemático de CO₂: Se introducirá un tubo de drenaje torácico al inicio de la intervención (empleando un TUNELIZADOR SUBCUTÁNEO o una PINZA DECALCIFICADORA ANGULADA) a través del cual se infundirá CO₂ en el campo quirúrgico. Se configurará el caudalímetro de CO₂ a 2 - 4 lpm en el momento que se administre la heparina IV. previo a la canulación.
- Una vez colocado el tubo de drenaje, a continuación se tunelizarán a través del tejido subcutáneo los 2 o 4 electrodos epicárdicos (según proceda).
- Tras la colocación de los puntos de tracción de pericardio, se procederá al control de la aorta mediante CINTA vascular y empleando una pinza SENN (tener disponible la de mayor tamaño).
- Empleo de sutura tipo Ethibond® 2/0 para la sutura de doble bolsa de tabaco en aorta ascendente. La segunda bolsa se reforzará con DOBLE TEFLÓN.
- Empleo de sutura Prolene® 4/0 para la bolsa de tabaco en vena cava superior reforzada con DOBLE TEFLON.
- Empleo de sutura tipo Ethibond® 2/0 para bolsa de tabaco para la cánula larga de cardioplejia, reforzada con DOBLE TEFLON.
- La canulación se realizará según la técnica habitual, asegurándose de mantener una presión arterial sistólica menor de 100 mmHg durante la canulación aórtica.
- Para la canulación venosa se empleará la cánula Edwards® 29/29/29. Durante la maniobra se debe asegurar la disponibilidad rápida de una pinza tipo PEAN para facilitar el avance y dirección adecuada de la cánula hacia la aurícula derecha.

- En caso de que se indique la colocación de un VENT en ventrículo izquierdo, se realizará con el paciente asistido totalmente en CEC y según la técnica habitual. Se puede implantar el catéter habitual o bien una cánula Medtronic® DLP 13 Fr.
- Clamp de aorta tipo miniesternotomía.
- La prótesis Mitroflow® se implantará mediante puntos sueltos de Tycron® 2-0 con pledget posicionados en el lado ventricular (implantación supra-anular), según técnica estándar, tras resección de la válvula patológica y decalcificación del anillo. Para el tamaño de prótesis se utilizarán los medidores correspondientes.
- Para la prótesis Perceval® se realizará una aortotomía transversa y alta (mínimo 3.5 cm por encima del anillo). La válvula nativa será resecada y se procederá a decalcificación del anillo aórtico dejando un remanente homogéneo. Tras la medición del anillo se decidirá el tamaño a implantar: Small (S) 19-21 mm, Medium (M) 21-23 mm, Large (L) 23-25 mm o ExtraLarge 25-27 mm. Se utilizarán tres suturas temporales de prolene 3.0 situadas en el nadir de cada uno de los velos como guía para bajar y posicionar la prótesis. La prótesis colapsada será implantada y posteriormente se realizará valvuloplastia para completar el posicionamiento y óptimo anclaje del anillo de entrada protésico.
- Se administrará cardioplegia hemática fría anterógrada directa con cánulas de ostia coronaria cada 20-30 min.
- Previo a la maniobra de despinzamiento aórtico se procederá al implante de los dos electrodos epicárdicos de ventrículo derecho.
- Las maniobras de decanulación se realizarán según la técnica habitual, teniendo disponibles un clamp lateral y tipo Derra para control vascular en caso de necesidad de refuerzo hemostático.
- Previo al cierre esternal, si el paciente no es portador de catéter epidural, se procederá a la realización de bloqueo costal con anestésico local, según el protocolo anestésico.
- Se realizarán 2 o 3 líneas de sutura intradérmica con Vicryl® 0, según proceda.
- Cierre con sutura intradérmica con Vicryl Rapid® 3/0 y colocación de Steri-stips®. Se adecuará la longitud del apósito de la cura a la longitud de la incisión.

15.1.3. Postoperatorio

A) POSTOPERATORIO INMEDIATO EN UCI

I. Monitorización:

- Intercambio gaseoso:
 - Monitorización continua de la oxigenación mediante pulsioximetría considerándose opcional la monitorización mediante capnografía.
 - Gasometría arterial al ingreso, previa a la extubación, una hora tras la extubación, a las 24hs y en caso de detectarse hipoxia mediante la pulsioximetría.
- Control analítico ordinario: Analítica sanguínea a la llegada a UCI (M1), a las 6 horas (M2), 12 horas (M3) y 24 horas (M4): Troponina I, CK-MB y CPK. Creatinina y Hematocrito a las 24 horas de la cirugía.
- ECG:
 - Monitorización continua del ritmo cardíaco mediante registro de una derivación bipolar (de elección la derivación II) en el monitor de cabecera con capacidad de detectar y registrar la presencia de arritmias según parámetros prefijados.
 - Realización ECG de 12 derivaciones al ingreso, a las 12hs y cada 24hs durante su estancia en la unidad. Así como cuando se detecte la presencia de arritmias o modificaciones en el trazado de la monitorización continua.
- Monitorización hemodinámica:
 - Presión arterial: Monitorización continua de la presión arterial invasiva mediante catéter intraarterial a nivel de la arteria radial, preferentemente, o femoral. Previo a su retirada a las 24 horas, se recoge una muestra para envío al Biobanco (T3) y posterior análisis de citoquinas.
 - Monitorización de las precargas: Presión venosa central: Se monitorizará a todos los pacientes como una aproximación inicial a la precarga del ventrículo derecho (VD), no debe ser considerada de manera aislada para la valoración de la respuesta a la administración de volumen. En caso de inestabilidad hemodinámica debe valorarse la respuesta a volumen mediante parámetros dinámicos (VPP o VVS) en los pacientes sedados en ventilación mecánica o evaluando las modificaciones en el gasto cardíaco tras la realización de la maniobra de elevación pasiva de las piernas. En caso de disfunción de VD monitorizaremos la precarga del ventrículo izquierdo (VI) mediante catéter de arteria pulmonar.
 - Monitorización del Gasto cardíaco (GC) y cálculo de postcarga: Indicado en los casos de disfunción ventricular izquierda (FEVI < 40%) y/o inestabilidad

hemodinámica; definida por hipotensión arterial (TAS < 90 o TAM < 65) que precise soporte vasoactivo a una dosis superior a 5 equivalentes inotrópicos o por la presencia de hipoperfusión tisular (datos clínicos de bajo gasto cardíaco), a pesar de mantener una adecuada presión de perfusión. La monitorización del GC se realizará preferentemente de forma continua, mediante los sistemas Vigileo[®], Picco[®] o Swan-Ganz[®], siendo este último el sistema de elección en caso de presentar arritmias, precisar BIACP, HTAP o disfunción de VD.

- Perfusión tisular:
 - ▣ Monitorización horaria de la diuresis
 - ▣ Determinación del equilibrio ácido-base mediante gasometría arterial al ingreso, a las 6hs y a las 24hs. En caso de inestabilidad hemodinámica se realizará una determinación de lactato y gasometría arterial cada 6 h para evaluar la respuesta al tratamiento.
 - ▣ Monitorización de la Saturación venosa distal o venosa mixta en caso de inestabilidad hemodinámica como indicador del balance entre aporte y consumo de oxígeno.
- ETT/ETE
 - ▣ ETE intraoperatorio: Evaluación prótesis (gradiente valvular, insuficiencia valvular, fuga paravalvular) y hemodinámica (contractilidad, obstrucción del tracto de salida del VI)
 - ▣ ETE/ETT postoperatorio: en caso de inestabilidad hemodinámica se realizará un ecocardiograma que descarte la presencia de disfunción protésica, complicaciones mecánicas, taponamiento y evaluará la situación hemodinámica (contractilidad, evaluación de precargas y respuesta a volumen).
- Sangrado postoperatorio
 - Registro horario del débito por drenajes torácicos así como la presencia de fuga aérea. En caso de sangrado excesivo, definido como un débito superior a 7 ml/Kg/h en la primera hora, 6 ml/Kg/h en la segunda hora, 5 ml/Kg/h en la tercera hora o 4 ml/Kg/h a partir de la cuarta hora, se registrará el débito cada 15 minutos.
- Monitorización neurológica:
 - Tamaño y reactividad pupilar, escala de coma de Glasgow³⁸¹ y escala de RASS³⁸² horaria durante las primeras 24hs o durante el período de ventilación mecánica, según la práctica habitual.

II. Manejo hemodinámico:

El manejo hemodinámico en el postoperatorio inmediato debe ser un continuo del manejo intraoperatorio, por lo tanto, a su llegada a la unidad se continuarán las medidas de soporte previamente iniciadas, evitando las perturbaciones que pueda suponer el cambio en la infusión de inotropos y aminas vasoactivas. Se registrarán el tipo de aminas y su dosis máxima las primeras 24 horas postoperatorias. Posteriormente realizaremos un análisis sistemático de la situación hemodinámica del paciente atendiendo a los siguientes protocolos:

- Hipertensión arterial:
 - Control del dolor y la ansiedad: Administración de cloruro mórfico en bolo a una dosis de 0.1-0.2 mg/Kg asociado a midazolam (bolo 0.1 mg/Kg + perfusión) si presenta ansiedad o mientras persista efecto curarizante.
 - Control de la hipertensión postoperatoria: Administración de urapidilo (bolo 10 mg/5 min hasta un máximo de 100 mg, puede continuarse con una perfusión entre 9-30 mg/h). En pacientes con cardiopatía isquémica utilizaremos como primera elección los nitratos iv.
 - Control de la hipertensión arterial crónica: Reintroducción del tratamiento antihipertensivo previo tan pronto sea posible. En caso hipertensión previamente no tratada iniciaremos tratamiento con IECAs y betabloqueantes. En caso de contraindicación añadiremos calcioantagonistas.

- Hipotensión arterial:
 - Ajuste de volemia: Primera medida en caso de hipotensión en el postoperatorio inmediato. Administraremos 500 cc de coloide o hemoderivados en caso de sangrado (débito mayor 400cc) o anemia (Hematocrito < 25%). Posteriormente administraremos fluidos en aquellos pacientes con hipotensión o bajo gasto que presenten buena respuesta a la administración de los Mismos, basándonos en parámetros dinámicos: VVS (> 15%) o VPP (> 13%) en pacientes sedados y en ventilación mecánica o evaluando las modificaciones en el gasto cardíaco tras la maniobra de elevación pasiva de las piernas.
 - Resistencias vasculares y postcarga: En caso de vasoplejia (Resistencia Vasculares Sistémicas < 800 dynas) en relación con la circulación extracorpórea, sedación, etc. utilizaremos como amina vasoactiva de elección la noradrenalina (0.01 - 2 mcg/Kg/min), manteniendo como objetivo una TAm > 65 mmHg.

- Optimización de la contractilidad y frecuencia cardíaca: Ante una situación de hipoperfusión tisular (acidosis metabólica, retardo relleno capilar, oliguria) y bajo gasto cardíaco (IC < 2.2) iniciaremos perfusión de dobutamina (3 - 20 mcg/Kg/min) manteniendo una frecuencia cardíaca en torno a 80 lpm, utilizando estimulación epicárdica si es preciso. Debemos mantener la sincronía AV, mediante control de las arritmias (reversión farmacológica o eléctrica en caso de inestabilidad hemodinámica) y estimulación bicameral en caso de necesidad de marcapasos.
- Asistencia circulatoria mecánica (BIACP o sistema de oxigenación shipoperfusión y disfunción orgánica a pesar de la optimización del tratamiento médico.

III. Manejo respiratorio:

- Programación inicial de la ventilación mecánica: Volumen corriente 8 ml/Kg, Frecuencia respiratoria 14 resp/min, PEEP 5 y FiO₂ 50%. Posteriormente se realizará un ajuste de la ventilación mecánica atendiendo a los resultados de la gasometría manteniendo como objetivos: pCO₂ 35-45, relación pO₂/FiO₂ > 200, evitando el barotrauma (Presión pico < 35 y Presión meseta <30) y el volutrauma. En caso de hipoxia, tras descartar la presencia de neumotórax / hemotórax mediante la exploración física y la realización de una radiografía de tórax, se procederá a la elevación gradual de la PEEP realizando una ventilación protectora.
- Desconexión de la ventilación mecánica:
 - Requisitos para la realización de una prueba de desconexión:
 - ▣ Estabilidad hemodinámica: TAm >65 mmHg con soporte inotrópico < 15 equivalentes/h.
 - ▣ Recuperación del nivel de consciencia y control de la ansiedad. Capacidad para toser.
 - ▣ Normotermia
 - ▣ PaFi > 200 con pCO₂ y pH normal
 - ▣ Sangrado con un débito inferior a 100 ml/h
 - Prueba de ventilación espontánea: Se realizará mediante la modalidad de presión soporte. La programación inicial de la presión soporte se basará en la mecánica pulmonar del paciente durante la ventilación mecánica en modalidad controlada, de tal modo que calcularemos la Psoporte como la relación entre el volumen corriente objetivo y la Compliance.
 - ▣ $P_{sop} = V_c / C$

Posteriormente ajustaremos la Psoporte manteniendo como objetivos un Vol corriente 6-8 ml/Kg y una FR 12 - 24 resp/min. Realizaremos un descenso progresivo de la PEEP, manteniendo como objetivo una PaFi > 200.

- Criterios para la extubación: Paciente que cumple los criterios de prueba espontánea tras 30' en ventilación espontánea con Psoporte < 10 y PEEP < 5, presentando una capacidad vital forzada 12 - 15 ml/Kg.

IV. Función renal, balance hidroelectrolítico y equilibrio ácido-base:

- Oliguria: Definimos oliguria como una diuresis inferior a 0.5 ml/Kg/h en 2 horas consecutivas. La oliguria en el postoperatorio inmediato debe ser considerada como un signo de alarma de hipovolemia o hipoperfusión tisular, por lo tanto, no realizaremos un tratamiento sintomático, si no etiológico mejorando la precarga (administración de fluidos) o la perfusión tisular (optimización del gasto cardíaco). Iniciaremos la administración de diuréticos del ASA única y exclusivamente como tratamiento de la sobrecarga hídrica una vez optimizada la perfusión tisular.
- Indicaciones de hemodiafiltración venovenosa continua: deterioro de la función renal que cursa con trastornos electrolíticos (fundamentalmente hiperkalemia), acidosis metabólica con déficit de bicarbonato, sobrecarga hídrica o síndrome urémico.

V. Control del sangrado y hemostasia:

- Reversión del efecto heparínico: administración de 25 mg de protamina
- Transfundir plaquetas (1 unid/10 Kg de peso) en caso de trombopenia (< 100.000) o administración de antiagregantes en los 7 días previos a la intervención.
- Administración de complejo protrombínico (15 - 40 UI/Kg) ante la presencia de prolongación del tiempo de protrombina, administración previa de acenocumarol o la presencia de congestión hepática.
- Transfundir 1 concentrado de hematíes por cada 400 cc de sangre drenado, manteniendo como objetivo una hemoglobina > 7 g/dl en los

paciente valvulares y >9 g/dl en los coronarios. Control estricto de la calcemia en pacientes que requieran transfusión >4 concentrados de hematíes y reponer calcio si es preciso (Gluconato cálcico 2.3 mmol Ca).

- Transfundir PFC (0.1 unidades de PFC/10 Kg peso) en los pacientes que precisen transfusión >4 concentrados de hematíes.
- Criterios de REDO:
 - Sangrado excesivo: definido como un débito superior a 7 ml/Kg/h en la primera hora, 6 ml/Kg/h en la segunda hora, 5 ml/Kg/h en la tercera hora, 4 ml/Kg/h a partir de la cuarta hora o aquel sangrado que conlleva inestabilidad hemodinámica.
 - Taponamiento cardíaco

VI. Sedoanalgesia:

- Analgesia combinada: opiáceos en el postoperatorio inmediato, pacientes con sangrado o inestabilidad hemodinámica. Seguimiento de analgesia con AINEs y Paracetamol.
- Sedación: Mantener sedación mientras persista el efecto curarizante, durante el recalentamiento y en los pacientes inestables o con sangrado postoperatorio. Utilizaremos como fármaco de primera elección el propofol en los pacientes hemodinámicamente estables y sin contraindicaciones. Alternativa midazolam.

VII. Profilaxis antibiótica:

Cefazolina 2 gr en la inducción anestésica seguido de 1 gr a las 4, 10 y 16hs de la primera dosis. En alérgicos a beta-lactámicos utilizaremos Vancomicina 1gr en la inducción anestésica seguido de 1 gr a las 12hs de la primera dosis.

VIII. Profilaxis de la FA:

Se iniciará profilaxis de fibrilación auricular a todos los pacientes sin antecedentes de fibrilación auricular y que no la hayan desarrollado en las primeras 24hs. Utilizaremos amiodarona 1 amp iv durante el primer día y

se continuará con 1 comp de 200 mg/ 8 h del postoperatorio, con objetivo de minimizar el desarrollo de FA postquirúrgica. En caso de contraindicación para amiodarona o en pacientes que vayan a requerir anticoagulación oral con Sintrom® (pacientes en los que se ha implantado una prótesis metálica o el que tenga antecedentes de FA crónica u otra causa médica), los fármacos elegidos para la profilaxis/tratamiento de la FA serán los beta-bloqueantes (Preferentemente Bisoprolol: dosis inicial de 2.5 mg/24hs).

B) POSTOPERATORIO EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN DE CIRUGÍA CARDÍACA

Se realizarán las pautas de vigilancia cuidados habituales del paciente postoperado durante su estancia en la planta de Cirugía Cardíaca. La estancia mínima postoperatoria nunca será inferior a 3 días, repartidos en al menos 1 día en la unidad de postoperados (UCI o reanimación) y 2 días en la planta de hospitalización. En el caso de que el paciente desarrollo una FA en el postoperatorio, la estancia mínima se prolongará hasta el 5º día para asegurar unos niveles adecuados de anticoagulación. No obstante, pueden existir complicaciones postoperatorias que puedan modificar la estancia hospitalaria.

Previo al alta, se valorara en todos los pacientes y de manera individualizada su lugar de residencia, de tal modo que se eviten posibles inconvenientes de un alta precoz en los pacientes que vivan en áreas con más dificultades para el acceso a un centro hospitalario. En los pacientes del área de A Coruña también se estudiara la posibilidad de hospitalización a domicilio (HADO) en caso que se estime conveniente.

Describimos el proceso de manejo hospitalario y durante el seguimiento de estos pacientes tras la cirugía de reemplazo valvular aórtico por miniesternotomía superior. Estas directrices, complementan -que no sustituyen- nuestro protocolo habitual de manejo postquirúrgico, para esta población específica de pacientes ("Protocolo de estudio y seguimiento del paciente ingresado en planta de cirugía cardiaca", disponible en el sitio web colaborativo del Servicio de Cirugía Cardíaca).

- Tubos de drenaje y cables de marcapasos. Se retiraran según protocolo habitual. No es necesario realizar radiografía de control, salvo que se

sospechen complicaciones. En estos pacientes los cables de MP salen a través del esternón y suelen mostrar mayor resistencia cuando se procede a extraerlos.

- Manejo de la FA. No se administraran fármacos preoperatorios a este respecto. En planta de hospitalización se seguirá con la dosis correspondiente de amiodarona, salvo en los casos en que se indique beta-bloqueantes (ver manejo de UCI/Reanimación). Se realizara ECG diario y previo al alta.
- Anticoagulación. Siguiendo las guías actuales de la ESC/EACTS 2012³⁸³ se administrará ácido acetil-salicílico AAS (150 mg/24h) de primera elección en todos los paciente portadores de bioprótesis. En los casos en que exista FA crónica preoperaotoria u otra causa médica se administrará sintrom según hematología. En este último caso, se pedirá alta de anticoagulación y niveles desde el primer día, siempre que la condición clínica del paciente no contraindique el alta hospitalaria a las 72 horas de la cirugía.

Al alta, el paciente debe ser auscultado para valorar posibles derrames pleurales y/o pericárdicos, también se debe valorar el estado de cicatrización de la herida quirúrgica y la estabilidad esternal. Además el paciente debe tener un ECG de control y una analítica general con hemograma y bioquímica ordinaria (glucosa, creatinina, urea, iones). Se le realizará un control ecocardiográfico al alta hospitalaria con los parámetros habituales y se registrará cualquier complicación postoperatoria producida durante todo el período de postoperatorio hospitalario.

En el informe de alta y en la base de datos del Servicio de Cirugía Cardíaca se incluirá en la intervención el abordaje por MINIESTERNOTOMIA SUPERIOR para facilitar su seguimiento. Para minimizar los síntomas típicos de los primeros días del postoperatorio, en el tratamiento se incluirá, salvo contraindicación formal, PAUTADOS analgésicos al menos los primeros 5 días (paracetamol 500 mg/8 h e ibuprofeno 500 mg/8h alternos), laxantes (lactitol 10mg/día por la mañana) y benzodiazepinas (lorazepam 1mg/24 h tras la cena).

Todos los pacientes serán citados al alta para revisión en el primer trimestre en la consulta externa de Cirugía Cardíaca). En esta visita se valora, principalmente,

la herida quirúrgica, la estabilidad esternal, el ritmo cardiaco mediante EKG, el grado funcional clínico de la NYHA y se registrará cualquier complicación potencialmente relacionada con la intervención (necesidad de reingreso hospitalario, accidente cerebrovascular (stroke), tromboembolia, reintervención quirúrgica, necesidad de marcapasos, necesidad de anticoagulación).

En esta visita, los pacientes aportarán ecocardiograma de control postquirúrgico y analítica sanguínea ordinarias (glucosa, urea, creatinina e iones), para los que se les entrega cita en el momento del alta hospitalaria.

Posteriormente, se realizará por parte del Servicio de Cirugía Cardíaca o Cardiología, el seguimiento clínico ordinario de cualquier paciente sometido a cirugía de recambio valvular aórtico con arreglo a las guías clínicas EACTS³⁸³.

15.2. ANEXO B:



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia,

CERTIFICA

Que este Comité evaluó en su reunión del día 27/06/2013 la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código del promotor: PerMs

Reg. CEIC: 2013/267

Versión/fecha del protocolo y Hoja de Información al Paciente: versión 2 de 29 de mayo de 2013 y HIP/CI de la misma fecha

Título: Bioprótesis sin sutura versus bioprótesis convencional para recambio valvular aórtico mediante miniesternotomía superior en pacientes mayores de 75 años: Impacto en el tiempo de circulación extracorpórea y en el síndrome de respuesta inflamatoria. Ensayo Clínico Aleatorizado

Promotor: Francisco Estévez Cid

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios y demás normas que los desarrollan.
- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- El seguro o la garantía financiera previstos.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, el plan de reclutamiento de sujetos y las compensaciones previstas para los sujetos, el plan de reclutamiento de los mismos y las compensaciones previstas para ellos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización de dicho ensayo en los centros y por los investigadores principales siguientes

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	Francisco Estévez Cid

En Santiago de Compostela, a 04 de julio de 2013

La Secretaria

Paula M. López Vázquez



15.3. ANEXO C:



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. José Manuel Vázquez Rodríguez, Coordinador de Docencia e I+D+i del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

C E R T I F I C A

Que conoce la propuesta realizada por el Promotor e Investigador Principal, D. Francisco Estévez Cid, del Servicio de Cirugía Cardíaca, para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico con código de protocolo **PerMS**, y versión 2 de 29 Mayo 2013, titulado **"BIOPRÓTESIS SIN SUTURA VS BIOPRÓTESIS CONVENCIONAL PARA RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO MEDIANTE MINIESTERNOTOMÍA SUPERIOR EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS: IMPACTO EN EL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y EN EL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO."**

Que acepta la realización de dicho estudio clínico en este Centro, el cual no comenzará a ejecutarse hasta que se disponga de la correspondiente autorización del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Lo que firma en A Coruña, a 8 Julio de 2013



Fdo.: D. José Manuel Vázquez Rodríguez
Coordinador de Docencia e I+D+i

Xerencia de Xestión Integrada

www.galiciasaude.es
Tel. 981 178 000
Xubias de Arriba, 84
15006 A Coruña

15.4. ANEXO D:

HOJA DE INFORMACIÓN AL/A LA PARTICIPANTE EN UN ENSAYO CLÍNICO

Título del ensayo clínico: BIOPRÓTESIS SIN SUTURA VERSUS BIOPRÓTESIS CONVENCIONAL PARA RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO MEDIANTE MINIESTERNOTOMÍA SUPERIOR EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS: IMPACTO EN EL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y EN EL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO.

Investigador principal – promotor: Dr. Francisco Estévez Cid. Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Universitario A Coruña (HUAC) - Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC).

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** de tipo experimental (ensayo clínico) en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Hospital Universitario A Coruña (HUAC) de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC) y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Usted (Vd.) puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El estudio pretende evaluar los resultados obtenidos de las operaciones que es necesario realizar a pacientes que tienen la misma enfermedad que usted, para colocarles en el corazón una válvula (prótesis). Hay diferentes modelos de válvula autorizados para su uso en este tipo de operaciones por la autoridad sanitaria competente, y en este estudio queremos observar los resultados de dos de ellos, la denominada *Perceval S* y la *Mitroflow*.

¿CÓMO SE LLEVARÁ A CABO LA INVESTIGACIÓN?

Este ensayo clínico tiene un diseño aleatorizado. Esto significa que en este estudio la decisión acerca de qué modelo de prótesis se coloca en el paciente, se toma al azar, como si para decidirlo tiráramos una moneda al aire, teniendo un 50% de posibilidades de recibir una u otra prótesis.

Si usted da su consentimiento para participar en este ensayo, comprobaremos que cumple con todos los requisitos necesarios para participar en el mismo y seleccionaremos al azar, que modelo de prótesis le será implantado.

¿POR QUÉ ME OFRECEN PARTICIPAR A MÍ?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación y autorizados por el Comité de Ética competente. Estos criterios sirven para seleccionar a la población objeto de la investigación de entre los posibles candidatos. Vd. es invitado a participar porque cumple dichos criterios. Se espera que participen en total 40 personas en este estudio.

¿EN QUÉ CONSISTE MI PARTICIPACIÓN?

Su participación consiste en obtener de usted dos cosas:

- Por un lado, muestras de su sangre en tres momentos diferentes (antes, durante y después de la cirugía) para analizar posteriormente con unas técnicas determinadas y ver su evolución clínica.
- Por otro lado, datos clínicos derivados de su atención sanitaria en este centro. Estos datos, si usted nos autoriza, los obtendremos de su Historia Clínica.

Su participación durará desde el momento de la firma de la hoja de consentimiento que se le entrega al final de este documento, durante este ingreso hospitalario y hasta la revisión postoperatoria ordinaria, que tiene lugar en los tres primeros meses tras la cirugía, en las Consulta Externas de Cirugía Cardíaca. El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad o por incumplimiento de los procedimientos del estudio. En todo caso, Vd. será informado/a de los motivos de la interrupción de su participación.

¿QUÉ RIESGOS O INCONVENIENTES TIENE?

No existen riesgos añadidos al de la propia cirugía que se le debe realizar dentro de su atención sanitaria en este centro, por emplear un tipo u otro de prótesis. No existe ningún riesgo por obtener las muestras de sangre indicadas anteriormente, dado que ambas se obtendrán durante las analíticas de rutina que se le deben efectuar por la cirugía a la que debe ser sometido.

Si durante el transcurso del estudio se conoce información relevante que afecte a la relación entre el riesgo y el beneficio de la participación, se le transmitirá para que pueda decidir abandonar o continuar.

¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR?

No se puede asegurar que Vd. obtenga beneficio clínico directo por participar en el estudio. Se desconoce si el implante de un tipo u otro de bioprótesis tiene repercusión en el síndrome inflamatorio postoperatorio y por eso se quiere investigar. El único beneficio buscado, por lo tanto, es descubrir si el empleo de estos diferentes tipos de prótesis reduce o no la respuesta inflamatoria, con la esperanza de que en el futuro pueda favorecer el empleo de estrategias clínicas para reducir el síndrome inflamatorio postoperatorio.

¿QUÉ ALTERNATIVAS HAY A ESTE TRATAMIENTO?

Su participación o no participación en este estudio no variará el hecho de que a causa de la patología que usted padece debe ser intervenido quirúrgicamente, usted será sometido igualmente a la cirugía de recambio valvular, y se le aplicará el protocolo clínico establecido en el servicio responsable de su atención sanitaria en este Centro. Su médico le informará detalladamente al respecto.

¿RECIBIRÉ LA INFORMACIÓN QUE SE OBTENGA DEL ESTUDIO?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos o grado de insuficiencia cardíaca) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

Usted debe saber que, en cumplimiento de la legislación vigente, tiene derecho a conocer o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras. En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.

¿SE PUBLICARÁN LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO?

Los resultados de este estudio serán publicados en publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento de desarrollo (RD 1720/2007).

Puede ejercer los **DERECHOS DE ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y/O OPOSICIÓN (DERECHOS ARCO)**, que le reconoce la normativa española de protección de datos antes indicada, dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la persona autorizada para ello) a:

- ENTREGA EN PERSONA, en la Secretaría de Cirugía Cardíaca, a la atención del Dr. Francisco Estévez Cid.
- CORREO POSTAL: Dr. Francisco Estévez Cid. Cirugía Cardíaca.Planta 8ª, Hospital Universitario A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña. As Xubias, 84. A Coruña. 15006.
- CORREO ELECTRÓNICO: francisco.estevez.cid@sergas.es

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar a la Secretaría de Cirugía Cardíaca, a la atención del Dr. Francisco Estévez Cid, su solicitud de revocación de cualquiera de las maneras descritas anteriormente.

Sus datos llevarán un código que no permite identificarlos directamente. La relación entre los códigos y su identidad será custodiada por el investigador. Sólo el equipo investigador, los monitores del estudio en representación del promotor, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. En situaciones de urgencia médica o requerimiento legal las personas indicadas podrán consultarlos. Se podrá transmitir a terceros relacionados con el promotor información codificada, que no pueda ser identificada, exclusivamente para los fines del estudio. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Su médico de familia puede, si Vd. lo desea, recibir información sobre su participación en este estudio.

Si Vd. decide interrumpir su participación, puede ser importante seguir utilizando los datos recogidos hasta ese momento para disponer de la mayor información posible sobre la seguridad y la eficacia de las prótesis investigadas.

En esta circunstancia, se le pedirá autorización para utilizar estos datos.

¿EXISTEN INTERESES ECONÓMICOS EN ESTE ESTUDIO?

Esta investigación es promovida por Palex Medical® que aporta financiación para la realización de los análisis de las muestras de sangre, para evaluar la respuesta inflamatoria.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

El centro sanitario tampoco recibirá aportaciones económicas por la realización del ensayo.

Vd. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Vd. no participará de los beneficios económicos originados.

Las condiciones de suscripción de seguros privados (como seguros de vida) pueden verse afectadas por participar en un ensayo clínico.

¿QUÉ OCURRIRÁ CON LAS MUESTRAS OBTENIDAS?

Los responsables de la custodia de las muestras son el **Dr. Víctor Bautista Hernández y el Dr. Francisco Estévez Cid**, y serán almacenadas en el Biobanco A Coruña del propio Centro Sanitario.

En el supuesto en que no se agoten con la realización del estudio todas las muestras obtenidas para el desarrollo del mismo y siempre que usted nos lo autorice en la hoja de firma del consentimiento, las muestras que sobren, serán depositadas y conservadas en la "Colección de muestras para la investigación de la insuficiencia cardíaca", también ubicada en el indicado Biobanco, para ser utilizadas en futuros estudios de investigación sobre la insuficiencia cardíaca, que realice el Servicio de Cirugía Cardíaca del HUAC-XXIAC sólo o en colaboración con investigadores de otros centros, nacionales y/o internacionales. En todo caso, le informamos que dichas cesiones siempre se efectuarán de un modo no identificable, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos (sexo, patología, peso, edad,...) y codificados, que evitarán que el receptor de la muestra pueda conocer su identidad. A

todos ellos se les exigirá información referente a la trazabilidad de la muestra y que nos notifiquen la destrucción o devolución de la muestra sobrante, una vez finalizados los estudios que a ellos les correspondan hacer.

Estos estudios deberán también ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación oficialmente acreditado para su realización.

Esta Colección ha sido autorizada por el [CEIC de Galicia](#) con [Código Registro CEIC 2012/194](#) y Registrada con [Código C.0000221](#), en la [Sección de Colecciones del Registro Nacional de Biobancos](#) del Instituto de Salud Carlos III. Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada con un código.

En una segunda fase, cuando lo estimen conveniente los investigadores responsables de la custodia de sus muestras, y siempre en el supuesto de que las muestras no se hubiesen agotado, el remanente será almacenado como muestras del Biobanco A Coruña del HUAC-XXIAC.

El Biobanco es un banco de almacenamiento de muestras de origen humano bajo criterios de calidad, para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas, tal y como establece la LIBM y la normativa que la complementa.

Las muestras establecidas en régimen de Biobanco tienen como finalidad ser cedidas a los investigadores que pasen la aprobación del Comité de Ética y del Comité Científico del Biobanco. A los estudios de investigación para los que se quieran utilizar las muestras almacenadas en el Biobanco, se les exigirá tener la aceptación del Comité de Ética correspondiente, tal y como se establece en la normativa aplicable. Las cesiones de muestras para su utilización en un proyecto de investigación internacional, se realizarán siguiendo las pautas establecidas para estos supuestos, en la normativa de protección de datos antes indicada.

Para garantizar la confidencialidad de su identidad, su muestra sólo irá identificada con un código, tal y como se ha descrito con anterioridad en este documento.

Usted debe saber que todo el personal de investigación que tenga acceso a sus muestras e información está sujeto al deber legal de guardar secreto, garantizando en todo momento la confidencialidad de su información.

La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles.

¿PUEDO ESTABLECER RESTRICCIONES EN EL USO DE MIS MUESTRAS?

Sí, puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados estudio de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

¿QUIÉN ME PUEDE DAR MÁS INFORMACIÓN?

Puede contactar con el [Dr. Francisco Estévez Cid \(Servicio de Cirugía Cardíaca\)](#) en el teléfono [981178000 Ext.298814] o en el correo electrónico francisco.estevez.cid@sergas.es para más información, o en caso de emergencias.

El Biobanco y/o la persona responsable de la investigación tendrán a disposición de los participantes la información sobre los estudios de investigación en los que se utilicen las muestras y datos. En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada. De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web del HUAC www.hospitalcoruna.es y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), con página web www.isciii.es, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

Muchas gracias por su colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE

TÍTULO: BIOPRÓTESIS SIN SUTURA VERSUS BIOPRÓTESIS CONVENCIONAL PARA RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO MEDIANTE MINIESTERNOTOMÍA SUPERIOR EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS: IMPACTO EN EL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y EN EL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO.

Código del ensayo: PerMS

Yo, _____

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con _____ y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- **Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.**
- Autorizo a que obtengan las muestras antes indicadas y a que consulten y obtengan información de mis datos clínicos tal y como se indica en la Hoja de Información que me han facilitado: **NO SI**
- Acepto que contacten conmigo cuando sea necesario: **NO SI TELÉFONO:.....**
- Quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud: **NO SI TELÉFONO:.....**
- Autorizo a que mis muestras y datos sean cedidas, en las condiciones indicadas, a centros colaboradores: Nacionales **NO SI** Internacionales **NO SI**
- Autorizo a que el remanente de mis muestras sea depositado en la **Colección de Muestras para la Investigación de la Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cirugía Cardiovascular de la XXIAC**: **NO SI**
- Autorizo a que el remanente de mis muestras sea depositado en el **Biobanco A Coruña de la XXIAC** cuando lo considere oportuno el investigador responsable de mis muestras: **NO SI**
- **RESTRICCIONES DE USO:** No autorizo a utilizar mis muestras en investigaciones que

En,.....a..... de..... de.....

Firma participante

Sr. /Sra.....

Firma Responsable Investigación

Sr. /Sra.....

Firma del tutor o representantes legales

(Tachar lo que no proceda)

Sr. /Sra.....

Firmar en aquellos casos en los que el participante no tenga capacidad legal.

Sr. /Sra.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE ANTE TESTIGOS

TÍTULO: BIOPRÓTESIS SIN SUTURA VERSUS BIOPRÓTESIS CONVENCIONAL PARA RECAMBIO VALVULAR AÓRTICO MEDIANTE MINIESTERNOTOMÍA SUPERIOR EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS: IMPACTO EN EL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA Y EN EL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO.

Código del ensayo: PerMS

Yo, _____ con DNI _____ y en calidad de _____ certifico que a _____.

- Se le ha leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, ha podido hablar con _____ y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprende que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- **Presta libremente su conformidad para participar en el estudio.**
- Autoriza a que obtengan las muestras antes indicadas y a que consulten y obtengan información de sus datos clínicos tal y como se indica en la Hoja de Información que le han facilitado: **NO SI**
- Acepta que contacten con ella/él cuando sea necesario: **NO SI TELÉFONO:.....**
- Quiere ser informada/o de los resultados de las investigaciones que sean de interés para su salud: **NO SI TELÉFONO:.....**
- Autoriza a que sus muestras y datos sean cedidas, en las condiciones indicadas, a centros colaboradores: **Nacionales NO SI Internacionales NO SI**
- Autoriza a que el remanente de sus muestras sea depositado en la **Colección de Muestras para la Investigación de la Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cirugía Cardiovascular de la XXIAC**: **NO SI**
- Autoriza a que el remanente de sus muestras sea depositado en el **Biobanco A Coruña de la XXIAC** cuando lo considere oportuno el investigador responsable de sus muestras: **NO SI**
- **RESTRICCIONES DE USO:** No autoriza a utilizar sus muestras en investigaciones que

Me autoriza a firmar en su nombre.

En,..... a..... de..... de.....

Firma testigo
Sr. /Sra.....

Firma Responsable Investigación
Sr. /Sra.....

15.5. ANEXO E:

E. Consentimiento informado

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE AL QUE SE LE VA A REALIZAR UN RECAMBIO VALVULAR
AÓRTICO MEDIANTE PRÓTESIS SIN SUTURA**

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente y afecta al 2% de la población mayor de 65 años. El tratamiento habitual en estos pacientes, cuando presentan síntomas, consiste en sustituir la válvula dañada por otra biológica (prótesis).

Hay distintos modelos de prótesis para este uso, pero recientemente el *Servicio Galego de Saúde* ha autorizado unas nuevas prótesis que no necesitan sutura para pacientes que presentan mayor riesgo quirúrgico. Para ver la repercusión que tienen se va a realizar un seguimiento del procedimiento por la *Axencia de Avaliación de Tecnoloxía Sanitarias de Galicia* (avalia-t).

¿Qué es el recambio valvular aórtico mediante prótesis sin sutura? Consiste en implantar una prótesis biológica a través de una intervención de corazón para reemplazar una válvula existente dañada.

Beneficios del procedimiento, el recambio valvular aórtico mediante prótesis sin sutura, es un procedimiento que pretende reducir el tiempo que se detiene el corazón y la sangre se deriva a una máquina de circulación extracorpórea respecto a otras prótesis y esto podría repercutir en menos complicaciones graves para el paciente.

Efectos adversos (riesgos). No existen importantes riesgos añadidos al de la propia cirugía, aunque no se descarta que puedan ocasionar un mayor número de fugas o bloqueos que requiere de implantación de marcapasos permanente.

Alternativas a este tratamiento. Por la patología que usted padece debe ser intervenido quirúrgicamente, si usted no quiere este tipo de prótesis, usted será sometido igualmente al recambio valvular y se le aplicará el protocolo habitual del servicio.

El **seguimiento** consiste en la valorar los resultados del procedimiento, siguiendo un protocolo específico diseñado para las prótesis sin sutura. Esto implica que usted debe acudir a revisiones periódicas durante el primer año (1, 6 y 12 meses).

Confidencialidad de los datos. El uso y análisis de los datos registrados mismos se ajusta a los principios de confidencialidad establecidos por la ley 15/1999 de protección de datos personales.

Abandono del seguimiento. Usted puede decidir no continuar el seguimiento en el momento que lo considere oportuno. El *Servicio Galego de Saúde* garantiza que se le continuará prestando la misma calidad en la atención.

Si tiene alguna duda o necesita alguna aclaración al respecto de cualquier aspecto del mismo, puede ponerse en contacto con su médico.

avalia-t

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Art. 10 de la Ley General de Sanidad (25/4/1986).

D..... mayor de edad, con D.N.I.
, vecino de
 calle.....nº.....
 teléfono.....

MANIFIESTO

Que he sido informado por el Dr/Dra..... en fecha de sobre la indicación del procedimiento **recambio valvular aórtico sin sutura** con los beneficios que se esperan y los riesgos que comporta su realización y su no realización, así como de las posibles alternativas según los medios asistenciales de este Centro.

He comprendido toda la información que se me ha proporcionado y mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente.

CONSIENTO

Al equipo asistencial a que me practiquen el procedimiento de **recambio valvular aórtico sin sutura** y los procedimientos complementarios que sean necesarios para ello. Soy conocedor de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse las actuaciones médicas necesarias.

Sé que en cualquier momento puedo **revocar** mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisiones del paciente: persona que autoriza (familiar o tutor legal)
 D/Dña.....
 Con DNI.....en calidad de.....

Firmo dos ejemplares en....., el..... de.....de 2013

Firma paciente

Firma del representante
 legal (o persona autorizada)

Firma del facultativo legal

El día decidí **REVOCAR** el consentimiento para la realización del procedimiento referido en este documento.

Firma paciente

Firma del representante
 legal (o persona autorizada)

Firma Facultativo

15.6. ANEXO F:



Barcelona, 02 de Marzo de 2018

Estimado/a Sr/a:

La presente es para notificar que el Dr. Francisco Estévez ha colaborado en los siguientes ensayos clínicos internacionales promovidos por Sorin Group Italia Srl, que se han llevado a cabo en el **Hospital Juan Canalejo de A Coruña** (España):

Código del estudio: **TPS003**

Título del estudio: Implante sin sutura Perceval frente a recambio valvular aórtico estándar (Perceval Sutureless Implant Vs Standard Aortic Valve Replacement) Estudio PERSIST AVR.

Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado (1:1), estratificado, abierto, internacional. Estudio aprobado el 10/05/2016 por el Sergas, con dos años de inclusión competitiva o hasta alcanzar los 1234 pacientes incluidos, con 5 años de seguimiento por paciente.

El objetivo principal del estudio verificar la seguridad y eficacia de la válvula Perceval en comparación con las bioprótesis valvulares aórticas soportadas con sutura estándar en la población del estudio.

Por todo ello, tengo a bien certificar la participación del Dr. Francisco Estévez en los citados estudios promovidos por Sorin Group Italia, Srl (Sorin Group - LivaNova) como Co Investigador.

Quedo a su disposición para más información,

Aina Barcelo Cuerda
Clinical Country Manager
Spain and Portugal
M +34 619 492 730
aina.barcelo@livanova.com



LivaNova España, S.L.
Avenida Diagonal, 123, planta 10
08005 Barcelona
NIF B-28544161

T +34 935442244
Fax +34 936752252
www.livanova.com

1

15.7. ANEXO G:



Manuscript Accepted for Publication

Manuscript Title: Setting up a minimally invasive surgery program: the sutureless solution

Thank you again for submitting the above manuscript to The Journal of Heart Valve Disease. It has been reviewed, and I am pleased to inform you that it has been accepted for publication. It will now begin the process of being published, which will begin with a decision on publication date. In due course you will receive another email informing you that the process of preparing your manuscript for publishing has begun.

You can log in to your account at any time to see the reviewer's comments and review the progress of your manuscript, and please feel free to contact me if you have any queries by email to "editor@icr-heart.com".

Thank you for your continuing support for The Journal of Heart Valve Disease.

Kind regards,

Elaine Tseng
Editor, The Journal of Heart Valve Disease

