

**Análisis de supervivencia en pacientes con prótesis valvular biológica,
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Colombia, 2005-2013**

Gabriel Santiago Medina García

**Trabajo Final de investigación para optar al título de
Cirugía Cardiovascular**

**Tutor Científico
Dr. Jaime Camacho Mackenzie
Tutor Metodológico
Dra. Marisol Carreño.**

**Universidad del Rosario
Facultad de Medicina
Bogotá, D.C. Colombia
Noviembre 26 de 2015**

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“la Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Claudia Vélez.

Stella Hidalgo.

Tabla de contenido

	Pág.
Resumen.....	8
1. Planteamiento del problema.....	9
2. Justificación.....	12
3. Marco teórico.....	13
4. Objetivos.....	27
4.1 Objetivo general.....	27
4.2 Objetivos específicos.....	27
5. Metodología.....	28
5.1 Tipo de estudio.....	28
5.2 Ubicación.....	28
5.3 Población y muestra.....	28
5.3.1 Universo.....	29
5.3.2 Marco muestral.....	29
5.3.3 Muestra.....	29
5.3.4 Criterios de inclusión.....	29
5.3.5 Criterios de exclusión.....	29
5.4 Variables a estudio.....	30
5.5 Técnicas y procedimiento para la recolección de información.....	32
5.6 Control de sesgos.....	33
5.7 Instrumento.....	33
5.8 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	34
5.8.1 Plan de procesamiento.....	34
5.8.2 Plan de análisis de los datos.....	34
5.9 Consideraciones éticas.....	35
6. Resultados.....	36
7. Discusión.....	44

8. Conclusiones.....	49
9. Fuentes de Financiación.....	50
10. Referencias.....	51

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Variables a estudio: definición operativa de las variables, naturaleza, nivel de medición y nivel operativo	30
Tabla 2. Características preoperatorias de los pacientes.....	36
Tabla 3. Características operatorias.....	37
Tabla 4. Desenlaces.....	38
Tabla 5. Sobrevida y tiempo personas/año.....	38
Tabla 6. Libertad de reoperación y tiempo personas/año.....	40
Tabla 7. Sobrevida por tipo de válvula.....	41
Tabla 8. Libertad de reoperación por tipo de válvula.....	42
Tabla 9. Sobrevida por tipo de válvula en posición Aortica.....	43
Tabla 10. Libertad de reoperación por tipo de prótesis en posición Aortica.....	43

Lista de Figuras

Figura 1. Sobrevida global.....	39
Figura 2. Libertad de reoperación.....	40
Figura 3. Sobrevida y libertad de reoperación por tipo de Válvula.....	41
Figura 4. Subanálisis por tipo de prótesis en posición Aortica.....	42

Resumen

Introducción: A partir de la década de los cincuenta el manejo de la enfermedad valvular presenta cambios significativos cuando se incorporan los reemplazos valvulares tanto mecánicos como biológicos dentro de las opciones de tratamiento quirúrgico (1). Las válvulas biológicas se desarrollaron como una alternativa que buscaba evitar los problemas relacionados con la anticoagulación y con la idea de utilizar un tejido que se comportara hemodinámicamente como el nativo. Este estudio está enfocado en establecer la sobrevida global y la libertad de reoperación de la válvula de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico y mitral biológicos en la Fundación Cardioinfantil - IC a 1, 3, 5 y 10 años.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectiva de supervivencia de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico y/o mitral biológico intervenidos en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013.

Resultados: Se obtuvieron 919 pacientes incluidos en el análisis general y 876 (95,3%) pacientes con seguimiento efectivo para el análisis de sobrevida. La edad promedio fue 64 años. La sobrevida a 1, 3, 5 y 10 años fue 95%, 90%, 85% y 69% respectivamente. El seguimiento efectivo para el desenlace reoperación fue del 55% y se encontró una libertad de reoperación del 99%, 96%, 93% y 81% a los 1, 3, 5 y 10 años. No hubo diferencias significativas entre la localización de la válvula ni en el tipo de válvula aórtica empleada.

Conclusiones: La sobrevida de los pacientes que son llevados a reemplazo valvular biológico en este estudio es comparable a grandes cohortes internacionales. La sobrevida de los pacientes llevados a reemplazo valvular con prótesis biológicas en posición mitral y aórtica fue similar a 1, 3, 5 y 10 años.

Palabras clave. Cirugía cardiovascular, Prótesis valvular, Epidemiología clínica, Estudio analítico, Análisis de Supervivencia

1. Planteamiento del problema

El manejo de la enfermedad valvular cardiaca tuvo un cambio significativo a partir de la década de los cincuenta cuando se incorporan los reemplazos valvulares tanto mecánicos como biológicos dentro de las opciones de tratamiento (1). Las válvulas biológicas se desarrollaron como una alternativa que buscaba evitar los problemas relacionados con la anticoagulación y con la idea de utilizar un tejido que se comportara hemodinámicamente como el nativo. Hoy en día son reemplazadas aproximadamente 250.000 válvulas alrededor del mundo cada año y de estas cerca del 45% son de tipo biológico (2).

Las válvulas biológicas que inicialmente fueron extraídas de cadáveres y trasplantadas como homoinjertos se vieron complementadas posteriormente con el desarrollo industrial de válvulas porcinas y de pericardio bovino sometidas a procesos de preservación química (3,4). El implante de válvulas cardiacas ha mostrado una tasa de crecimiento de 5-7% por año y especialmente en los países industrializados las válvulas biológicas vienen presentando una más rápida aceptación que las mecánicas (incremento de 8-11% por año frente a 3-5% respectivamente) (5).

La principal ventaja de las prótesis valvulares biológicas es que no requieren anticoagulación a largo plazo debido a su bajo riesgo trombogénico (0,87% año frente a 1,4% de las mecánicas) (6) y con ello generan un menor riesgo de complicaciones relacionadas con sangrado, sin embargo su mayor desventaja es una menor durabilidad. El proceso de deterioro es estructural, progresivo y dependiente del tiempo, llevando finalmente a la disfunción valvular protésica. En términos generales hoy en día menos del 1% de las válvulas biológicas porcinas implantadas en adultos muestran disfunción estructural dentro de los primeros cinco años, pero este porcentaje se eleva al 30% a los 10 años y hasta el 50% dentro de los 12 a 15 años post implante (7).

Varios factores influyen en la durabilidad de las válvulas protésicas. Se ha encontrado que el riesgo de falla estructural es inversamente proporcional con la edad, con niños y adolescentes mostrando la más alta tasa de disfunción, manteniéndose constante a los 5 años

en menores de 35 años y presentándose solo un 10% de fallas dentro de los 10 años luego de los 65 años de edad (7). Al tener en cuenta el tipo de tejido biológico se ha descrito una mayor durabilidad in vitro de las válvulas construidas con tejido pericárdico pero los estudios observacionales no han logrado demostrar una absoluta superioridad (8). Cabe resaltar que no existen estudios aleatorizados y son necesarios una mayor cantidad de años de seguimiento para establecer una conclusión en cuanto al tejido protésico biológico ideal.

El problema de la disfunción valvular biológica protésica radica en las consecuencias de la necesidad de re operaciones con mortalidades descritas de hasta el 7,1% de los pacientes con disfunción valvular mitral protésica biológica (9) y 6,8% de los pacientes con disfunción de la prótesis biológica en posición aortica (10); su aparición es un punto de corte necesario en los estudios que miden la durabilidad de las válvulas cardiacas protésicas y sustenta la generación de análisis de supervivencia.

En Norteamérica los estudios de la durabilidad de válvulas biológicas han llegado a seguimientos de hasta 25 años con válvulas porcinas, mostrando tasas de supervivencia global a los 20 años, con reemplazos valvulares aórticos, de 54.9% \pm 6.4% en pacientes menores de 60 años, 22,7% \pm 3.3% en aquellos de 60 a 70 años y 2.4 \pm 1.9% en mayores de 70 años (11). Los análisis enfocados en poblaciones jóvenes han reportado supervivencias de hasta 57 \pm 6.1% y libertad de re operaciones en reemplazos valvulares aórticos biológicos con prótesis porcinas, de 25.4 \pm 4.7% a los 20 años de seguimiento (12). Al tener en cuenta las válvulas manufacturadas con pericardio bovino, en poblaciones asiáticas se ha descrito una libertad de re operación por disfunción valvular del 99.5%, 96.7% y 87.5% a los 5,10 y 15 años de seguimiento respectivamente (13). En cuanto a la válvula Mitral se describen supervivencias con válvulas porcinas del 83% \pm 3% a los 5 años, 77.78 \pm 3.36% a los 13 años y libertad de re operación por deterioro estructural de hasta 76.82% \pm 7.91% a los 14 años de estudio posteriores al reemplazo (14).

En Argentina, 256 pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico biológico, intervenidos entre 1996 y 2005, con edad promedio de 74,6 años tuvieron una tasa de supervivencia global del 94,8%, 88,6%, 85% y 82,4% a 1, 3, 5 y 7 años, respectivamente(15). En Chile la

probabilidad actuarial de estar vivo a 1, 3 y 5 años fue de 94%, 88% y 80%, respectivamente en pacientes con edad promedio de 74,7 años, sometidos a reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica por estenosis aórtica, entre 1990 y 2007 (16).

Tras una búsqueda en las bases de datos y motores de literatura médica no se encontraron estudios relacionados con el tema en Colombia, por tanto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la tasa de supervivencia en pacientes sometidos a reemplazo valvular de tipo biológico aórtico y/o mitral intervenidos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología (FCI-IC) entre 2005 y 2013?

2. Justificación

Las válvulas biológicas cardíacas pueden tener una durabilidad de hasta 15 años, sin embargo se ha observado que en algunos pacientes puede presentarse una disfunción más temprana. Por tanto, determinar los patrones de disfunción de las prótesis biológicas implantadas en posición mitral y aortica es relevante en nuestro medio ya que no se conoce si la durabilidad reportada por los fabricantes y en otros centros de atención en el mundo pueda comportarse en forma diferente dadas las condiciones clínicas de nuestro país.

Así pues, el primer paso consiste en documentar la supervivencia global de los pacientes intervenidos en el servicio de Cirugía Cardiovascular de la fundación cardio infantil (FCI-IC), así como establecer en el grupo indicado de nuestros pacientes el periodo libre de re operación, y contrastarla o compararla con las previsiones de durabilidad de las válvulas hechas por el fabricante. De otro lado, se buscara valorar si existen posibles factores de riesgo que favorezcan esta situación. El estudio puede aportar información para apoyar la toma de decisiones de tratamiento médico o quirúrgico por parte de la reunión conjunta de servicios de cardiología y cirugía cardiovascular; además, servir de elemento de prospección para otras investigaciones hechas en la FCI-IC relativas al tema.

3. Marco teórico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2008 murieron 17,3 millones de personas -30% de todas las muertes registradas en el mundo- por causa de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (17); entre ellas, la enfermedad valvular cardíaca. Ésta es una patología frecuente, compleja, que demanda normas claras de evaluación y seguimiento, además de criterios adecuados para llevar al paciente a cirugía en el momento más oportuno, seleccionar el tipo de prótesis que mejor se ajuste a la edad y sopesar el riesgo de anticoagulación (18).

3.1 Clasificación de las Válvulas Bioprotésicas.

Las prótesis valvulares biológicas se clasifican según su tejido de origen y la presencia o no de stent metálico en su base. Según su origen pueden ser derivadas de tejidos humanos o animales. Las de tejido humano pueden ser de tipo aloinjerto u homoinjerto, cuando son obtenidas de un donante cadavérico de la misma especie, o de tipo autoinjerto cuando es utilizada la misma válvula del paciente la cual se ubica en otra posición. El ejemplo de esta última es el procedimiento de Ross en el que se reemplaza la válvula aortica traslocando la válvula pulmonar (3,4).

Las derivadas de tejido animal (Xenoinjerto), a su vez pueden ser de origen porcino o de pericardio bovino y aunque hoy en día el principio de funcionamiento es el mismo de las válvulas originales, a lo largo de los años la industria ha buscado generar modificaciones a la simple fijación en glutaraldehido hacia la adición de tratamientos anti calcificación con el fin de mejorar su durabilidad y esto ha permitido progresar hacia las que se conocen hoy en día como las válvulas de nueva generación (3,19).

Las válvulas sin stent se han desarrollado en la búsqueda de un mejor perfil hemodinámico al proporcionar mayores orificios efectivos y una menor capacidad trombogénica, en ellas se pueden encontrar válvulas de tipo porcino como la Medtronic Freestyle® que permite el reemplazo de toda la raíz aortica en bloque (20) o las derivadas de pericardio bovino como

la válvula auto expandible Corevalve ® o la Carpentier Edwards® expandible con balón empleadas principalmente en reemplazos valvulares transcater (21).

3.1.2 Homoinjertos.

Se han empleado en el campo de la cirugía cardíaca como sustitutos valvulares desde la década de los 60. Los métodos de obtención y preservación han cambiado a lo largo de los años y esto ha influido y mejorado de forma directa su durabilidad. Los protocolos de los bancos de tejidos, hoy en día, buscan que sean obtenidos con donantes de menos de 24 horas de fallecidos, disecados bajo estrictas medidas de asepsia y antisepsia y criopreservados en nitrógeno líquido a temperaturas estándar para evitar el daño celular hasta su uso (22).

Los homoinjertos en posición mitral han sido empleados con una menor frecuencia que en posición aórtica y reportes de pequeñas series de casos en poblaciones jóvenes han encontrado porcentajes de reoperación de hasta 54% dentro de los primeros siete años, lo cual habla de su pobre durabilidad a corto plazo y es este el principal argumento en contra del empleo en esta ubicación (23).

En posición aórtica, series como la de O'Brien y colaboradores en Brisbane, Australia, han reportado seguimientos de hasta 29 años luego del implante de más de mil aloinjertos aórticos con un porcentaje de explante del 13% (24). Estudios europeos con experiencias de más de 20 años han descrito una libertad de reoperación del 94% a 5 años, 87% a 10 años, 76% a 15 años y 49% a 20 años (25).

Más recientemente se ha publicado una supervivencia del 71% y una libertad de reoperación del 77% entre los pacientes de una cohorte holandesa a quienes se les colocó un homoinjerto aórtico luego de 12 años de seguimiento (26) y una supervivencia del 77% a 10 años y del 65% a los 14 años, con una libertad de reoperación del 82% y 55% respectivamente en esa misma institución (27).

Cabe mencionar que a lo largo de los años en todos los estudios se ha encontrado el deterioro estructural como la principal causa de disfunción del injerto, con bajas tasas de endocarditis protésicas. Esto ha llevado a considerar que los homoinjertos podrían tener una mayor resistencia frente a la infección (28) y por ello su uso ha sido ampliamente descrito

dentro de las alternativas quirúrgicas útiles para tratar casos de endocarditis compleja de la raíz aortica (29). Flameng y cols en Bélgica reportaron una incidencia de reinfección del 7% y una libertad de reoperación de 60% a 10 años dentro de una cohorte de 69 pacientes con esta patología (30).

De la misma manera el uso de homoinjertos criopreservados también ha sido recomendado para el tratamiento de la endocarditis de válvulas protésicas. Series como la de Cleveland Clinic ha encontrado una sobrevida del 56% a 10 años, con libertad de reinfección del 95% e identificando el corto tiempo entre la cirugía previa y la cirugía por endocarditis protésica así como la presencia de fistulas como los principales factores asociados con la mortalidad temprana y la mayor edad y los altos niveles de creatinina como los factores asociados a la mortalidad general (31)

Estudios que comparan los homoinjertos frente a las prótesis mecánicas o conductos valvulados biológicos para el manejo de la endocarditis de la raíz aortica no han encontrado diferencias en cuanto a sobrevida o libertad de reoperación a cinco años (32). En Francia el estudio multicéntrico de Nguyen tampoco había encontrado diferencias en la sobrevida de los homoinjertos o las prótesis mecánicas en casos de endocarditis activa, pero si hay diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida de las válvulas mecánicas frente a las biológicas en pacientes menores de 65 años durante este mismo periodo de seguimiento (33)

En la patología congénita los resultados de los homoinjertos frente a los autoinjertos tampoco han encontrado diferencias en cuanto a estos dos desenlaces en pacientes adultos jóvenes. La Universidad Erasmus en Rotterdam, Holanda, reporto una sobrevida a los 13 años de 97% para autoinjertos y 93% para aloinjertos y libertad de reoperación del 63% y 69% respectivamente, sin diferencias significativas desde el punto de vista estadístico (34).

Al comparar de forma prospectiva y aleatorizada el homoinjerto versus la bioprótesis porcina sin stent Freestyle® como el sustituto de la raíz aortica para todos los tipos de patología valvular, no se han encontrado diferencias frente a la sobrevida pero si se ha identificado una mayor libertad de reoperación (100% vs 90%) para la bioprótesis luego de ocho años de seguimiento (35).

En la búsqueda por encontrar una mayor durabilidad se han estudiado los resultados luego de una preparación con Dodecil Sulfato de Sodio (SDS) al 0,1% que permite decelularizar los homoinjertos. Los resultados en Brasil en 41 pacientes a quienes se les implantaron muestran una libertad de reoperación del 96% a 3 años, con insuficiencia aortica solo catalogada trivial y menor tendencia a la calcificación; sin embargo son necesarios estudios a más largo plazo para considerarlo un sustituto valvular útil y generalizable (36).

Se ha estudiado también si la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO puede tener impacto en la durabilidad de los homoinjertos a largo plazo. Los resultados luego de 17 años de seguimiento no han encontrado diferencias en cuanto a sobrevida o libertad de reoperación entre el grupo compatible y no compatible (37).

De la misma manera al estudiar la compatibilidad de genero entre el donante y receptor tampoco se han identificado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a sobrevida o desempeño hemodinámico (38).

3.1.3 Bioprotesis con Stent.

Las empleadas hoy en día son de tipo porcino o pericardio bovino. Ambas se caracterizan por estar montadas sobre un anillo metálico o de plástico con una cobertura sintética y son sometidas a procesos de preservación con glutaraldehido, son poco trombogénicas y no tienen necesidad de anticoagulación. A lo largo de la historia se han comercializado diversas marcas pero las implantadas con mayor frecuencia en nuestro medio hoy en día son la Hancock® por Medtronic (Minneapolis, MN, USA) y CE Perimount® (Edwards Life Sciences LLC).

La válvula Hancock® estándar fue la inicialmente empleada desde la década de los setentas. Se caracteriza por tener una configuración intra anular y un anillo radio opaco valvular flexible. Debido a problemas de calcificación y flexión a nivel de los postes del stent fue reemplazada por el modelo Hancock II® el cual emplea un homopolímero de acetato (Derlin) como stent de bajo perfil que le permite tener una pared más delgada y

adicionalmente es tratada con un agente surfactante que busca disminuir la progresión de la calcificación de su superficie. Este modelo de bioprótesis porcina tiene una disposición supra anular y menor gradiente de presión transvalvular comparada con el modelo inicial (5).

La válvula CE Perimount® de pericardio bovino es fabricada con un stent compuesto por una aleación de metal llamado Elgiloy que le permite tener una mayor flexibilidad y elasticidad, su marco está rodeado por un parche de PTFE y es tratada con Xenologix que es un proceso que busca reducir el contenido de fosfolípidos previniendo la calcificación. Radiológicamente muestra un alambre continuo con tres asas dobladas en forma de “U” (5).

El proceso de fabricación de las válvulas bioprotésicas hace que se alteren las propiedades estructurales celulares. El glutaraldehído empleado para la fijación elimina la capacidad que tienen las células intersticiales de las válvulas porcinas y los fibroblastos de las válvulas de pericardio de regenerar el colágeno, genera daños sobre la matriz extracelular, favorece la aparición de núcleos de calcio sobre fragmentos desvitalizados y aumenta la permeabilidad del tejido. Todos estos son factores que afectan la durabilidad de estos injertos a largo plazo (39).

3.2 Disfunción Valvular no Estructural

3.2.1 Pannus

Las bioprótesis cardiacas pueden presentar diferentes mecanismos de disfunción. La de tipo valvular no estructural se da debido a la interacción de las prótesis con su entorno y está representada por la formación de pannus y la fuga para valvular principalmente (40).

El pannus es la formación de un tejido fibroso que se desarrolla como respuesta normal del huésped al trauma quirúrgico y hace parte del proceso inicial de cicatrización. Se localiza principalmente sobre el anillo, pero cuando la reacción es exagerada altera el funcionamiento valvular protésico bien sea por obstrucción subvalvular o por insuficiencia al restringir el movimiento de las valvas (41).

Butany y colaboradores han reportado porcentajes de disfunción valvular por pannus de hasta 18,4% y 20,0% al comparar los hallazgos de la patología entre las prótesis porcinas de segunda generación Hancock II® y CE Edwards supra anular® (CE-SAV) ® explantadas en un periodo de 10 años en el Hospital general de Toronto en Canadá (42).

3.2.2 Parafugas

La fuga para valvular se define como el paso de sangre a través de una separación del anillo nativo con el protésico. Puede presentarse de forma aguda, relacionada principalmente con fallas en la técnica de implante, o de forma tardía por dehiscencia de la sutura bien sea por infección, degeneración mixomatosa o reabsorción de fragmentos de calcio en el anillo. De la misma manera puede ser leve o severa.

Sus manifestaciones clínicas son la falla cardiaca hasta en el 90% de los pacientes o la anemia hemolítica en hasta las tres cuartas partes de los mismos y se considera un importante factor de riesgo para el desarrollo de endocarditis. El diagnóstico definitivo es ecocardiográfico y en su gran mayoría deben ser llevadas a corrección quirúrgica ya que el tratamiento médico es simplemente paliativo, aunque en años recientes se han reportado pequeñas series tratadas mediante el implante de dispositivos tipo amplatzer, pero esta es una técnica compleja y que tiene morbilidades importantes (43).

En Norteamérica el reporte final de veteranos que aleatorizó 575 pacientes que fueron llevados a implante de válvula mecánica versus biológica encontró una mayor frecuencia de fuga paravalvular luego del reemplazo mitral mecánico ($17\% \pm 5\%$ vs $7\% \pm 4\%$) con el seguimiento a 15 años. Al tener en cuenta solo las bioprótesis se identificó una incidencia del $2\% \pm 1\%$ para las válvulas aórticas y $7\% \pm 4\%$ para las mitrales. Es necesario destacar que en esta cohorte de pacientes se utilizaron válvulas biológicas porcinas Hancock® de primera generación (44).

En el reino unido al tener en cuenta tanto válvulas biológicas como mecánicas dentro de una cohorte de 360 pacientes (44 biológicas, 316 mecánicas) se ha reportado una incidencia de fuga paravalvular postoperatoria inmediata del 6% para la posición aórtica y del 32% para la

posición mitral y que bajan al 10% y 15% respectivamente con el seguimiento ecocardiográfico transesofágico a los 6-12 meses de la cirugía inicial; En este estudio no se encontraron diferencias en cuanto a fuga paravalvular entre las válvulas colocadas con pledget en ninguna de las dos localizaciones pero si hay una mayor incidencia de escape peri protésico tanto inicial como al seguimiento en las válvulas aórticas de localización supra anular. En las válvulas mitrales el 41% de las válvulas implantadas con sutura continua presentaron parafugas frente a solo el 7% de aquellas que se fijaron con suturas interrumpidas y es la razón por la cual hoy en día esta última es la técnica recomendada (45). Los resultados del estudio inglés difieren en gran medida de uno más reciente en el que se comparó la presencia de parafugas luego del reemplazo valvular aórtico o mitral convencional. Se estudiaron 1774 pacientes entre el 2004 y 2012 de los cuales 1244 fueron llevados a reemplazo valvular aórtico (98% biológico, 2% mecánico) y 386 (94% biológico 6% mecánico) a reemplazo mitral y 144 pacientes a reemplazo valvular combinado. En posición aórtica se encontró una incidencia de fuga paravalvular intraoperatoria del 0,8% y 2,2% en el seguimiento promedio de $2,4 \pm 2,2$ años (rango 0 – 9,4 años) mediante ecocardiograma transtorácico y en posición mitral los resultados mostraron una incidencia de regurgitación peri protésica intraoperatoria del 2,1% y del 2,9% con el seguimiento a $2,3 \pm 2,1$ años (rango 0 – 8,9 años) (46).

En Asia se llevó a cabo un estudio que evaluó la incidencia de parafugas luego del reemplazo valvular mitral y se buscaron los factores asociados a su presentación temprana y tardía luego de 20 años de seguimiento. La cohorte de 1202 pacientes llevados a cirugía entre 1992 y 2008 estuvo representada por 1035 pacientes a quienes se les implanto una válvula mitral mecánica (84,1%) y 167 pacientes (15,9%) con reemplazo valvular mitral biológico (Carpentier-Edwards Perimount; Edwards Lifesciences y LLC, Irvine, CA; y Hancock II; Medtronic Inc, Minneapolis, MN). Se definió la parafuga severa como aquella que causaba hemolisis, con la necesidad de múltiples transfusiones, o falla cardíaca. Se reportó una libertad de parafuga tardía del 96,2% y 86,9% a los 10 y 20 años de seguimiento y una libertad de parafuga mitral severa del 98,0% y 89,3% para estos mismos intervalos de tiempo. Con el análisis logístico se identificó la mayor edad, el sexo masculino y la

reoperación como los principales factores que se asociaron a la aparición de parafugas durante el seguimiento (47).

3.3 Deterioro Estructural

Es la causa más frecuente de disfunción de las bioprótesis valvulares cardiacas. Está dado por procesos de calcificación de las cúspides que pueden generar estenosis valvular o desgarros secundarios que llevan a la insuficiencia y se considera como principal factor desencadenante al glutaraldehído o formaldehído, empleados normalmente para mejorar la durabilidad del tejido valvular protésico.

Los sitios de intensa deformación mecánica como los puntos de flexión de las valvas a nivel de las comisuras de las cúspides y las bases, son los más propensos a la nucleación de los minerales de fosfatos de calcio en un proceso en el cual el pretratamiento con glutaraldehído deja desvitalizadas las células del tejido conectivo. En células sanas bombas de calcio en las membranas celulares normalmente permiten su salida para mantener bajas concentraciones citoplasmáticas, sin embargo en las bioprótesis este mecanismo está alterado permitiendo la unión del calcio con los fosfolípidos de la membrana celular lo que promueve sus depósitos. Una vez iniciado el proceso los núcleos de calcio crecen y coalescen formando nódulos mineralizados que a largo plazo llevan a la disfunción protésica (48).

Se considera la hipercolesterolemia como un factor de riesgo en la calcificación y a las lipoproteínas de alta densidad como inhibidores específicos de la nucleación (48). Las investigaciones han demostrado que el síndrome metabólico es un importante factor de riesgo para el desarrollo de disfunción valvular en las bioprótesis. Estudios como el de Briand y colaboradores en el instituto del corazón de Quebec han identificado una mayor progresión de los gradientes transvalvulares, mayor progresión de la regurgitación y finalmente mayor deterioro de la función valvular entre los pacientes que fueron llevados a reemplazo valvular aórtico y que cumplen los criterios para su diagnóstico (Tres de los siguientes: Índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m², glicemia ≥ 110 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres y presión sanguínea $\geq 130/85$ mm Hg) con resultados estadísticamente significativos. En esta misma investigación

también se estableció la diabetes, la falla renal y los altos gradientes basales como factores independientes para el desarrollo de deterioro estructural de las válvulas cardíacas protésicas de tipo biológico (49).

De manera contraria estudios enfocados en la válvula mitral no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de falla de la válvula biológica protésica entre los paciente que tienen síndrome metabólico, pero si una mayor progresión de los gradientes transprotésicos que inicia desde los dos años de seguimiento entre los pacientes de este grupo (50).

El reconocimiento de la calcificación como factor principal para el desarrollo de deterioro estructural de las bioprótesis, ha llevado al desarrollo de tratamientos anti calcificación en la manufactura de las válvulas. Seguimientos a largo plazo de nuevas prótesis porcinas como la Epic™ (St Jude Medical, St Paul, MN, USA), sometidas a tratamiento con Etanol han encontrado libertad de deterioro estructural del $96.3 \pm 0.6\%$, $93.8 \pm 2.4\%$ y $92.8 \pm 2.2\%$ a los 10 años de seguimiento para los reemplazos valvulares aórticos, mitrales o combinados respectivamente (51).

Es tal la importancia de la calcificación, que el tratamiento anti mineralización junto con el mismatch, han llegado a reconocerse como determinantes independientes del comienzo y la progresión del deterioro estructural. Flameng y colaboradores tomaron una cohorte de 648 pacientes a quienes se les reemplazo la válvula aortica por una bioprótesis porcina o de pericardio bovino de diversas marcas. Al realizar un análisis de regresión comparando las válvulas sometidas a tratamiento anti cálcico encontraron una libertad de deterioro estructural valvular del $90,9\% \pm 3,6\%$ frente a $70,1\% \pm 4,3\%$ en las que no lo tenían con un seguimiento a 10 años. Los resultados son estadísticamente significativos y concluyen que el tratamiento anti cálcico demora la aparición del deterioro estructural tanto de tipo estenosis como insuficiencia (52).

3.4 Trombosis

La incidencia de trombosis valvular protésica varía según tipo de válvula y posición. Para válvulas aorticas y mitrales porcinas de primera generación se reportó una incidencia del 1%

en cada una de ellas con el seguimiento a 15 años (44). Al tener en cuenta solo la válvula aortica, un meta análisis encontró una incidencia del 0,03% por paciente/año con válvulas porcinas de primera y segunda generación (53) y un estudio más reciente enfocado en la disfunción valvular aortica protésica llevada a reoperación dentro de los dos primeros años post implante, estableció una incidencia global de trombosis del 0,55% para las válvulas porcinas St Jude Biocor (St Jude Medical, Inc, St Paul, Minn), Medtronic Hancock (Medtronic Inc, Minneapolis, Minn) y Medtronic Mosaic (Medtronic Inc), sin encontrar casos de trombosis de válvulas de pericardio bovino dentro de los 3031 pacientes que recibieron esta prótesis en una cohorte total de 4568 pacientes (54).

La mayor incidencia de trombosis en las válvulas porcinas también fue comprobada por Jander y colaboradores en Alemania. En su centro se llevó a cabo un seguimiento de 1751 pacientes quienes fueron sometidos a reemplazo valvular aórtico biológico y dentro de los cuales un 43% recibieron válvulas porcinas. En este único grupo de pacientes se encontraron todos los casos de trombosis valvular protésica, para una incidencia del 2,3% y sus hallazgos los llevaron a considerar a la válvula aortica porcina como un factor independiente para la aparición de esta clase de disfunción. Es necesario aclarar que las válvulas empleadas en esta investigación fueron la St. Jude Medical Epic (St. Jude Medical, St. Paul Minnesota) o la Medtronic Mosaic (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) (55).

Algunos autores consideran que la trombosis valvular protésica es un evento sub diagnosticado para válvulas biológicas en cualquier posición y por ello plantean que debe ser llevado a cabo un seguimiento clínico y ecocardiográfico más estricto para su correcta identificación. Se ha establecido que la disfunción por trombos que requiere re intervención se presenta a un promedio de 24 meses post implante, antes que el deterioro estructural y se han propuesto tres predictores ecocardiográficos: Incremento en el grosor de las cúspides, disminución en la movilidad de las valvas y aumento mayor al 50% en el gradiente transvalvular con respecto al basal luego del implante, junto con la presencia de fibrilación auricular paroxística o un INR subterapéutico para pacientes con indicación de anticoagulación, como predictores de trombosis bioprotésica. Hoy en día se piensa que la búsqueda activa y el adecuado diagnostico puede permitir que algunos pacientes tengan la

opción de ser manejados medicamente con anticoagulación, con resultados satisfactorios, evitando así ser sometidos a una reoperación valvular (56).

En la válvula mitral protésica biológica también se ha encontrado disfunción por trombos en un grupo de pacientes, con preservación de la válvula nativa, llevados a reemplazo por prótesis porcina o de pericardio bovino. Pequeñas series informan corrección de la disfunción con el tratamiento anticoagulante (57).

3.5 Endocarditis de Válvula Protésica Biológica

Es una entidad que tiene una alta morbilidad y mortalidad. La colaboración internacional en el estudio de endocarditis, cohorte prospectiva que involucra 61 instituciones en 28 países, ha reportado una incidencia de endocarditis de válvula protésica de 20,1% dentro de una cohorte de 2670 pacientes. El microorganismo causal más frecuentemente identificado es el *Staph aureus*, con una mortalidad intrahospitalaria del 22,8% e identifica a la falla cardiaca, los abscesos intracardiacos, la bacteremia persistente y el evento cerebrovascular como predictores de mortalidad. La incidencia reportada de infección en la prótesis aortica es del 69,1% y de la válvula protésica mitral de 50,4%, pero no se especifica la diferencia entre las válvulas biológicas y mecánicas (58).

En España Alonso-Valle identifico 122 pacientes con endocarditis de válvula protésica en un periodo de 20 años. Las válvulas biológicas representaron el 52% de los casos y el patógeno principal fue el *Staph epidermidis*. La mortalidad intrahospitalaria fue del 29% y estuvo principalmente relacionada con pacientes en falla cardiaca, falla renal, trombocitopenia, cirugía de urgencia y absceso en la ecografía como predictores de este desenlace (59).

Se ha propuesto que el tratamiento multidisciplinario de la endocarditis protésica mejora la mortalidad intrahospitalaria y dentro de los tres primeros años luego del evento al permitir llevar a cabo diagnósticos más tempranos, disminuir la aparición de falla cardiaca y abscesos y permitir un menor deterioro de la función renal. De la misma manera permite que los pacientes sean llevados más tempranamente a cirugía una vez se identifican factores ecocardiográficos de mal pronóstico como insuficiencia masiva, fistula aortocavitaria, falla

cardiaca refractaria, balanceo de la prótesis o vegetaciones mayores a 10mm, o cuando hay presencia de condiciones en las cuales se conoce existe poco beneficio de la terapia medica como la bacteremia persistente con fiebre y leucocitosis luego de una semana de tratamiento antibiótico, la endocarditis fúngica, el absceso del anillo o la presencia de pseudoaneurismas (60).

Un reporte más reciente de la colaboración internacional en endocarditis toma una cohorte de 4166 pacientes con endocarditis definitiva, derecha o izquierda de los cuales 1025(24,6%) corresponden a endocarditis de válvula protésica. El 70,1%(719 pacientes) se presentaron en válvulas aorticas y de estas el 49,1% fueron biológicas. En la válvula mitral se encontró una incidencia del 46,1%(473 pacientes) dentro de las cuales 18,2% (86 pacientes) fueron biológicas y 17,8% (84 pacientes) sobre anillos de reparo valvular; En este nuevo informe se buscó establecer el impacto de la cirugía temprana (definida dentro de la hospitalización inicial) frente al manejo médico. En este nuevo informe se encontró un beneficio inicial en la mortalidad con la cirugía temprana frente al manejo médico, pero al realizar un ajuste en los sesgos de selección del modelo, este no se mantuvo y deja al mismo grupo de pacientes ya conocidos (fistulas, abscesos, insuficiencia severa, etc.) como los que realmente tienen indicación para ser llevados a un manejo quirúrgico inicial (61).

3.6 Desproporción Paciente Prótesis (Mismatch)

Todas las válvulas protésicas generan algo de gradiente residual. El mismatch hace referencia a la condición en la cual el flujo generado a través de la válvula es insuficiente para el gasto cardiaco requerido por el paciente. Esto conlleva a incremento en las presiones ventriculares, hipertrofia ventricular y puede generar falla cardiaca. Para la válvula aortica hoy en día se clasifica como leve cuando se calcula por doppler ecocardiográfico un área del orificio efectivo valvular indexado según el peso y la talla del paciente (EOAi) mayor a $0,9\text{cm}^2/\text{m}^2$, moderada entre $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ y $0,9\text{cm}^2/\text{m}^2$ y como severa cuando es menor a $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ (62).

Con respecto a la válvula aortica protésica Flameng y colaboradores estudiaron una cohorte de 564 pacientes llevados a implante de bioprótesis con y sin stent. Sus resultados muestran una menor proporción de mismatch entre las prótesis sin stent y establece en el análisis multivariado que la desproporción paciente prótesis, junto con la falta de tratamiento anti cálcico y el implante de válvulas de menos de 21mm, son predictores independientes para el desarrollo de deterioro estructural. Concluye que los pacientes con mismatch desarrollan más rápidamente deterioro estructural, el cual comienza desde los dos años post implante y es principalmente tipo estenosis (63).

Estudios enfocados en el mismatch de la válvula mitral son menos abundantes en la literatura, se define como un área indexada del orificio efectivo (EOAi) $\leq 1,2\text{cm}^2/\text{m}^2$ de superficie corporal. Algunos autores han podido establecer una mayor proporción de esta entidad en pacientes llevados a reemplazo valvular de tipo biológico frente al mecánico y han encontrado que el mismatch de la válvula protésica mitral, se asocia con una menor sobrevida a corto, mediano y largo plazo (64).

3.7 Supervivencia

La supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. En las enfermedades crónicas, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico (65).

Se denomina análisis de supervivencia al conjunto de técnicas que permiten estudiar la variable “tiempo hasta que ocurre el evento” y su dependencia de otras posibles variables explicatorias (66). Para cada paciente que participa en el estudio, el investigador registra el tiempo total (en meses, días, años u otra unidad de tiempo) transcurrido entre el momento en que el paciente ingresa al estudio y el momento en que el paciente experimenta uno de los eventos de terminación, conocido como tiempo de supervivencia (67). Uno de los aspectos básicos al analizar la supervivencia es la estimación de la probabilidad de un individuo de sobrevivir un cierto tiempo a partir del diagnóstico de una enfermedad o a partir de un determinado tratamiento (68).

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la supervivencia y la libertad de disfunción de prótesis en los pacientes sometidos a reemplazo valvular de tipo biológico en posición aortica y mitral intervenidos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología entre Enero 2005 y Diciembre 2013.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar las características clínicas en la población a estudio.
- Determinar la supervivencia global, a 1, 3, 5 y 10 años de pacientes con cambio valvular biológico.
- Estimar las tasas de disfunción de prótesis medida como reintervención de pacientes con cambio valvular biológico.
- Determinar los factores asociados a la disfunción de las prótesis valvulares cardíacas en la población a estudio

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Estudio de cohorte retrospectiva de supervivencia de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico y/o mitral biológico intervenidos en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013.

5.2 Ubicación

La Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología es una institución privada sin ánimo de lucro constituida en 1973, dirigida principalmente a la atención de niños con problemas cardiovasculares. En octubre de 1993 extiende la atención cardiológica a pacientes de todas las edades, dada la magnitud de los problemas cardiovasculares en otros grupos generacionales. La Fundación recibe aproximadamente un millón de visitantes al año, prestando atención mensualmente a un promedio de 1.100 pacientes hospitalizados, 9.000 consultas de urgencia, 9.500 consultas ambulatorias especializadas, cerca de 12.000 exámenes diagnósticos y 8.600 cirugías (de las cuales 1.200 corresponden a cirugías cardíacas), convirtiéndose así en uno de los complejos médicos de cuarto nivel más importantes del país y de Latinoamérica (69).

5.3 Población y muestra

Pacientes que fueron sometidos a cirugía de implante de válvula biológica en posición aórtica y/o mitral, con una fecha de implantación entre 10 y 3 años, asumiendo como fecha de evaluación el año 2015. Lo que implica que solo se seleccionaron pacientes operados entre los años 2005 y 2013.

5.3.1 Universo

Pacientes que se sometieron a reemplazo valvular aortica y/o mitral en la FCI-IC.

5.3.2 Marco muestral

Todos los pacientes sometidos a implante de prótesis biológica en posición mitral, aórtica o mitro-aórtica que cumplieron los criterios de inclusión.

5.3.3 Muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra teniendo en cuenta la fórmula de tiempo a evento para estudios de cohorte con los siguientes parámetros: error tipo I 0.05, error tipo II 0.2, tasa de riesgo para muerte 1%, tasa de riesgo para disfunción de prótesis (definida como reintervenciones sobre la válvula) 2.5%, tiempo al evento 5 años con censura. El total de pacientes que se incluyó fue de 919.

5.3.4 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con reemplazo valvular aórtico, mitral o mitral-aórtico de tipo biológico.

5.3.5 Criterios de exclusión

Pacientes con:

- Pacientes con procedimientos asociados para ablación de fibrilación auricular.
- Pacientes con cirugía valvular combinada con revascularización.
- Pacientes con disecciones aorticas.
- Pacientes con procedimientos de emergencia.
- Pacientes con implante de válvula aortica transcater.

5.4 Variables a estudio

Las variables a estudio serán: variables preoperatorias, intraoperatorias y posoperatorias (tabla 1).

Tabla 1. Variables a estudio: definición operativa de las variables, naturaleza, nivel de medición y nivel operativo

Nombre de la variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Nivel operativo
Preoperatorias			
Sexo	Condición biológica que clasifica a la población en hombres y mujeres	Cualitativa nominal	Masculino (1) Femenino (2)
Edad	Años cumplidos desde su nacimiento	Cuantitativa ordinal	Edad en años
Superficie corporal			
Antecedentes			
Hipertensión	Registro de HTA en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Dislipidemias	Registro de Dislipidemia en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Tabaquismo	Registro de Tabaquismo en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Enfermedad del colágeno.	Registro de antecedentes en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Diabetes	Registro de Diabetes en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Infarto previo	Registro de infarto previo en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Insuficiencia renal previa	Registro de insuficiencia renal en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Registro de EPOC en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Accidente Cerebrovascular (ACV) previo	Registro de ACV en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Cirugía valvular previa	Registro de cirugía valvular previa en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Tipo de Válvula		Cualitativa Nominal	Biológica (1) Marca Mecánica (2) Marca Homoinjerto (3) Biológica sin stent (4).

Nombre de la variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Nivel operativo
Cuadro clínico			
Angina crónica	Registro en la historia clínica de presencia y tipo de Angina crónica	Nominal	No (0) Estable (1) Inestable (2)
Infarto agudo de miocardio (IAM) menos de 7 días	Registro de IAM en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)	Registro de ICC en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Disnea CF	Registro en historia clínica de Clase funcional de disnea según la NYHA	Ordinal	I (1) II (2) III (3) IV (4)
Síncope	Registro de síncope en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Endocarditis infecciosa (EI)	Registro de EI en historia clínica	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Función sistólica del ventrículo Izquierdo (FSVI)	Registro de FSVI en historia clínica	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Características ecocardiográficas			
Volumen diastólico del ventrículo izquierdo (VDVI)	Volumen en mm del VI	Cuantitativa Continua	Milímetros
Volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VSVI)	Volumen en mm del VI	Cuantitativa Continua	Milímetros
Intraoperatorias			
Tipo de válvula biológica	Válvula reemplazada	Nominal	Aórtica (1) Mítral (2) Combinación (3)
Marca de válvula	Razón social de la empresa fabricante	Nominal	Marca
Tiempo Clamp	Tiempo en minutos en el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa Continua	Minutos
Tiempo Circulación Extracorpórea (CEC)	Tiempo en minutos en el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa Continua	Minutos
Cirugía			
Fecha de cirugía	Día, mes y año de cirugía de reemplazo valvular	Cualitativa Nominal	DD/MM/AÑO
Posoperatorias			
Complicaciones mayores	Listado de complicaciones hasta 30 días	Nominal	Neurológicas Infecciosa Reoperación causa no cardíaca Complicación vascular Complicación Pulmonar Renales Causa Cardíaca

Nombre de la variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Nivel operativo
Tiempo de estadía	Tiempo en días de hospitalización luego de cirugía	Cuantitativa Discreta	Número de días
Eventos ambulatorios			
Reintervención	Nuevo procedimiento quirúrgico	Nominal Dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha de reintervención	Día, mes y año de la reintervención	Cualitativa Nominal	DD/MM/AÑO
Desenlace			
Estado vital	Condición de vivo o muerto del paciente	Nominal Dicotómica	Vivo (1) Muerto (2)
Fecha de fallecimiento	Día, mes y año de fallecimiento del paciente		DD/MM/AÑO

5.5 Técnicas y procedimiento para la recolección de información

Los datos de las variables a estudio se obtuvieron a partir de la base de datos de cirugía cardiovascular adultos la cual es de recolección prospectiva y bajo los estándares de The Society of Thoracic Surgeons. Los datos fueron complementados para las variables fuera del estándar mediante la evaluación de la historia clínica de los pacientes intervenidos quirúrgicamente para reemplazo valvular cardíaco de tipo biológico entre 2005 y 2013 en la FCI-IC.

Los pacientes fueron contactados vía telefónica para determinar su estado vital y así evaluar el primer desenlace que es sobrevida y se les interrogó sobre reintervenciones de la válvula implantada para evaluar el segundo desenlace que fue disfunción de prótesis que para este estudio se definió como la reoperación de la misma válvula.

El seguimiento telefónico fue realizado entre julio y octubre de 2015, adicionalmente para el desenlace de sobrevida se consultaron las bases de datos del Registro Único de Afiliados al Sistema de Salud (RUAF), la base de datos del Fosyga y la base de datos del SISBEN, las cuales fueron consultadas de forma online, gratuita, son de acceso público. La fecha de corte de actualización de los datos para el RUAF fue de 21 de octubre de 2015, para el Fosyga de 15 de octubre de 2015 y para el SISBEN de 15 de septiembre de 2015.

5.6 Control de Sesgos

En este estudio observacional analítico la muestra fue tomada a partir de la base de datos del departamento de Cirugía cardiovascular de la Fundación Cardioinfantil-IC la cual es alimentada de manera rigurosa y dinámica por el grupo de epidemiología y esto permitió controlar el sesgo de selección con respecto a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión tanto para el desenlace sobrevida como libertad de reoperación. Esta misma base de datos permitió controlar sesgos del análisis con respecto a las variables preoperatorias e intraoperatorias.

Frente al desenlace mortalidad los datos se obtuvieron del Registro único de afiliados al sistema de salud con lo cual se buscó tener la certeza del estado de supervivencia de la población estudiada y así controlar los sesgos del observador y los posiblemente derivados de la información suministrada por los sujetos contactados.

Los mayores sesgos estuvieron derivados en la pérdida de la información con respecto al seguimiento para el desenlace libertad de reoperación. Se revisaron las historias clínicas y se buscó contactar telefónicamente los pacientes, sin embargo una gran proporción de ellos y por razones administrativas propias del sistema de salud colombiano, no continuaron sus controles en la Fundación Cardioinfantil-IC lo que no permitió alcanzar el mismo porcentaje de seguimiento frente al desenlace sobrevida y por ello tampoco se logró llevar a cabo el modelo de regresión logística planteado con el fin de determinar los factores asociados a la disfunción protésica, objetivo secundario de esta investigación

5.7 Instrumento

Los datos recolectados a partir de la base de datos y las historias clínicas fueron sistematizados en una hoja de cálculo en Microsoft Office® Excel 2010, de acuerdo con las variables a estudio.

5.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

5.8.1 Plan de procesamiento

Se hizo una auditoría con muestreo aleatorio sistemático del 10% de los registros y revisión de validez y consistencia contra registros de la base de datos de cirugía vs los registros en la hoja cálculo.

5.8.2 Plan de análisis de los datos

Se realizó una descripción de cada una de las variables del paciente teniendo en cuenta características demográficas, clínicas y del estado general, se describieron las variables relacionadas con la patología valvular de base, el procedimiento de implante de la válvula, el cuidado postoperatorio, las complicaciones intrahospitalarias y el seguimiento telefónico de control para todos los pacientes que ingresaron al estudio.

Las variables continuas se describieron en medias o medianas con su respectiva medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartil) según la evaluación de la distribución de cada una de ellas obtenida según la prueba de Shapiro - Wilk. Las variables categóricas se describieron en frecuencias relativas y absolutas.

Para determinar la supervivencia libre de disfunción de prótesis se realizó un análisis de Kaplan Meier, este estimador no paramétrico permitió incluir la información disponible, casos censurados y no censurados para realizar la evaluación de supervivencia, lo que significa que predijo cuan probable fue que la válvula se encontraba funcionando adecuadamente

Se consideró un intervalo de confianza (IC) del 95% y un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los análisis se realizaron en STATA 10.0

5.9 Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta los principios fundamentales de toda investigación: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia los cuales están consagrados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (WMA) (70) y en la Resolución 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, literal a) del artículo 11, esta investigación se clasifica sin riesgo puesto que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio puesto que se basaron en revisión de historias clínicas y entrevistas (71).

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil – IC, mediante acta N 476 del 25 de marzo 2015 y por el comité de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – IC, con código AN-803-2015.

6. Resultados

Entre enero de 2005 y diciembre de 2013 se realizaron 6069 procedimientos de cirugía cardiaca en adultos, de estos 2134 (35,2%) fueron procedimientos valvulares. Una vez se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión del estudio se obtuvieron 919 pacientes, incluidos en el análisis general y 876 (95,3%) pacientes con seguimiento efectivo para el análisis de sobrevida.

A continuación se describen las características preoperatorias de la población en la tabla 2, intraoperatorias en la tabla 3, y en la tabla 4 los desenlaces; estos resultados se presentan en relación a su estado de supervivencia.

Tabla 2. Características preoperatorias de los pacientes

Nombre de la variable	Total N=919	Sobrevivientes N= 699	Fallecidos N= 177	Valor p
Sexo Masculino n (%)	557 (60,6)	430 (61,5)	102 (57,6)	0,344
Edad Años media \pm DS	64 \pm 14	59,4 \pm 14,3	64,1 \pm 13,9	0,0001
Hipertensión n (%)	497 (54,1)	350 (50,1)	120 (67,8)	0,0001
Dislipidemias n (%)	159 (17,3)	111 (15,9)	34 (19,2)	0,283
Tabaquismo n (%)	239 (26)	180 (25,7)	51 (28,8)	0,273
Diabetes n (%)	81 (8,8)	51 (7,3)	20 (11,3)	0,081
Infarto previo n (%)	40 (4,3)	26 (3,7)	11 (6,2)	0,14
Diálisis n (%)	54 (5,9)	30 (4,3)	20 (11,3)	0,0001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) n (%)	63 (6,9)	39 (5,6)	19 (10,7)	0,014
Accidente Cerebrovascular (ACV) previo, n (%)	49 (5,3)	30 (4,3)	15 (8,5)	0,024
Cirugía valvular previa n (%)	93 (10,1)	67 (9,6)	24 (13,6)	0,122
Infarto agudo de miocardio (IAM) menos de 7 días n (%)	2 (5,5)	1 (4,2)	1 (11,1)	0,082
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) n (%)	152 (16,5)	100 (14,3)	48 (27,1)	0,0001
Disnea NYHA>II n (%)	491 (86,8)	364 (84,7)	101 (92,7)	0,0001
Endocarditis infecciosa (EI) n (%)	87 (9,5)	57 (8,1)	22 (12,4)	0,076
Función sistólica del ventrículo Izquierdo (FSVI) Mediana (RIC)	58,4 (46-63)	58 (47-64)	55 (45-62)	0,555
Volumen diastólico del ventrículo izquierdo (VDVI) ml Mediana (RIC)	120 (79-174)	119 (76-174)	139 (89-198)	0,173
Volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VSVI) ml Mediana (RIC)	52 (27-84)	53 (28-140)	52 (26-80)	0,986

RIC: Rango intercuartil. DS: Desviación standard. NYHA: New York Heart Association

De los 919 pacientes operados la mayoría fueron hombres y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. El promedio de edad fue de 64 años y los resultados mostraron que los fallecidos presentaban un promedio de edad mayor con una diferencia estadísticamente significativa. Factores como el tabaquismo, la dislipidemia o la diabetes no mostraron diferencias entre los grupos de pacientes. Entre el grupo de fallecidos un 11,3% tenían antecedente de diálisis previa y El EPOC y el accidente cerebrovascular previo se presentaron en un 10,7% y un 8,5% de los pacientes fallecidos, ambos con diferencia estadísticamente significativa.

El antecedente de falla cardiaca se presentó en un 50% más del grupo de pacientes fallecidos y la mala clase funcional representada por una clasificación NYHA mayor a II estuvo presente en el 86% de los pacientes mostrando diferencias significativas en cuanto a mortalidad. Un 10,1% de los pacientes tuvieron antecedente de cirugía valvular previa sin embargo no hubo diferencia entre los grupos.

Tabla 3. Características operatorias

Nombre de la variable	Total N=919	Sobrevivientes N= 699	Fallecidos N= 177	Valor p
Posición				
Aórtica n (%)	679 (73,9)	531 (76,0)	117 (66,1)	0,0001
Mitral n (%)	154 (16,8)	111 (15,9)	33 (18,6)	0,338
Combinada n (%)	86 (9,4)	57 (8,1)	27 (15,3)	0,004
Tiempo Clampeo min media \pm DS		85 \pm 28,4	91.2 \pm 35.8	0,003
Tiempo Circulación Extracorpórea(CEC) min media \pm DS		107 \pm 33,3	114.0 \pm 41,2	0,03

DS: Desviación standard

La válvula implantada con más frecuencia fue la aortica. Los sobrevivientes tuvieron a su vez una mayor proporción de válvula aortica que los fallecidos. Lo menos frecuente fue la cirugía valvular aortica y mitral combinada, esta mostro diferencias estadísticamente significativas frente al grupo de fallecidos quienes tuvieron una mayor proporción de estos procedimientos. Los tiempos de clampeo aórtico y de circulación extracorpórea también mostraron diferencias significativas siendo mayores en el grupo de fallecidos.

Tabla 4. Desenlaces

Fecha de cirugía	Total N=919	Sobrevivientes N= 699	Fallecidos N= 177	Valor p
Complicaciones mayores				
Neurológicas n (%)	11 (1,2)	6 (0,9)	5 (2,8)	0,036
Infecciosas n (%)	14 (1,5)	9 (1,3)	5 (2,8)	0,145
Reoperación causa no cardiaca n (%)	56 (6,1)	42 (6,0)	14 (7,9)	0,317
Renales n (%)	18 (1,9)	12 (1,7)	6 (3,4)	0,153
Cardiacas n (%)	234 (25,5)	173 (24,7)	61 (34,5)	0,002
Tiempo de estadía postoperatoria días, mediana (RIC)	6 (4-10)	6 (4-9)	8 (5-13)	0,0001
Reintervención por sangrado n (%)	59 (6,4)	42 (6,0)	17 (9,6)	0,07

RIC: Rango intercuartil

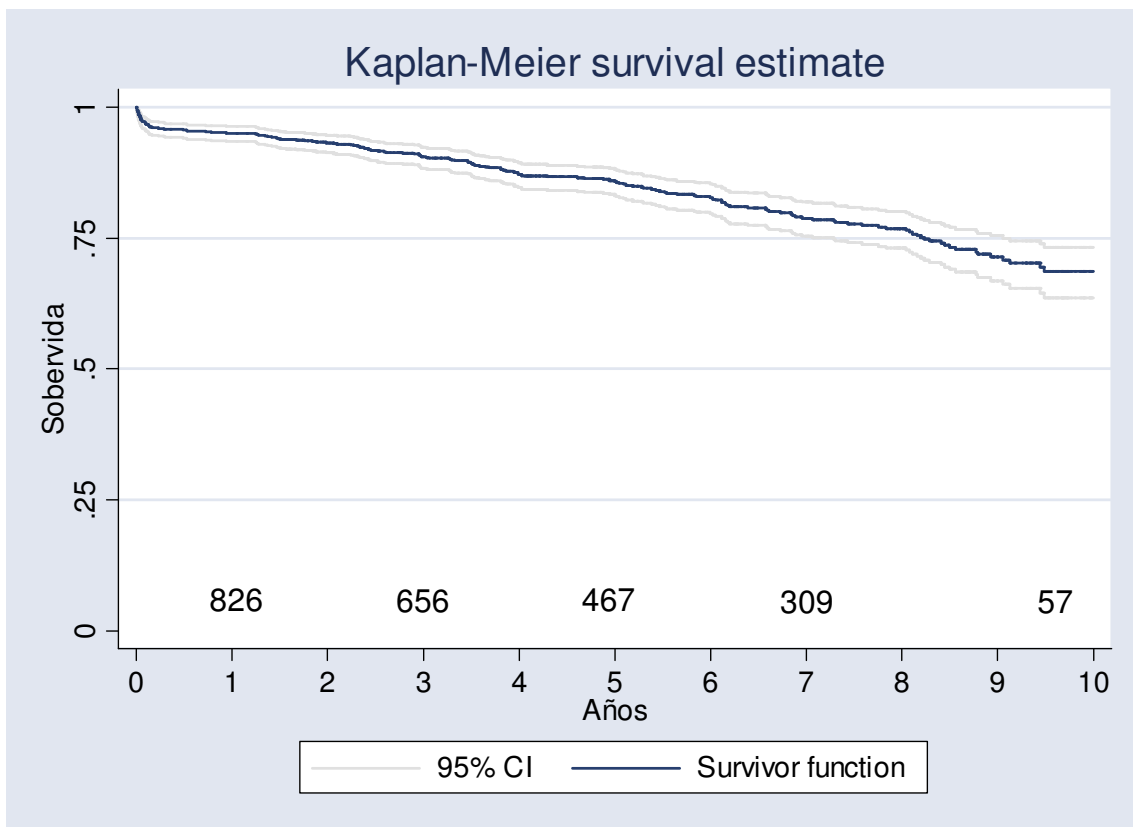
Dentro de los primeros treinta días postoperatorios las complicaciones neurológicas y cardiacas fueron mayores en los pacientes fallecidos con una diferencia estadísticamente significativa. Complicaciones como las infecciosas, las renales, las reoperaciones de causa no cardiaca y las reintervenciones por sangrado fueron más frecuentes en el grupo de fallecidos sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Los pacientes que fallecieron tuvieron una mayor estancia hospitalaria con una diferencia estadísticamente significativa.

La mortalidad Intrahospitalaria fue de 3,7% (n= 34), la mortalidad a 30 días 0,2% (n= 2) y la mortalidad global por cualquier causa en el seguimiento fue del 20,2% (n=177). La sobrevida a 10 años fue del 69% IC95% (64-73). Ver figura 1, con un tiempo promedio de seguimiento de 5.5 ± 2.9 años.

Tabla 5. Sobrevida y tiempo personas/año en el 1er, 3, 5, 7, 10 años de cirugía

Periodo	Tiempo persona/años	Sobrevida	[95% Intervalo. Conf.]
1 año	832.3	95	93 – 96
3 años	1507.2	90	88 – 92
5 años	1127.0	85	83 – 88
10 años	1322.8	69	64 - 73

Figura 1. Sobrevida global



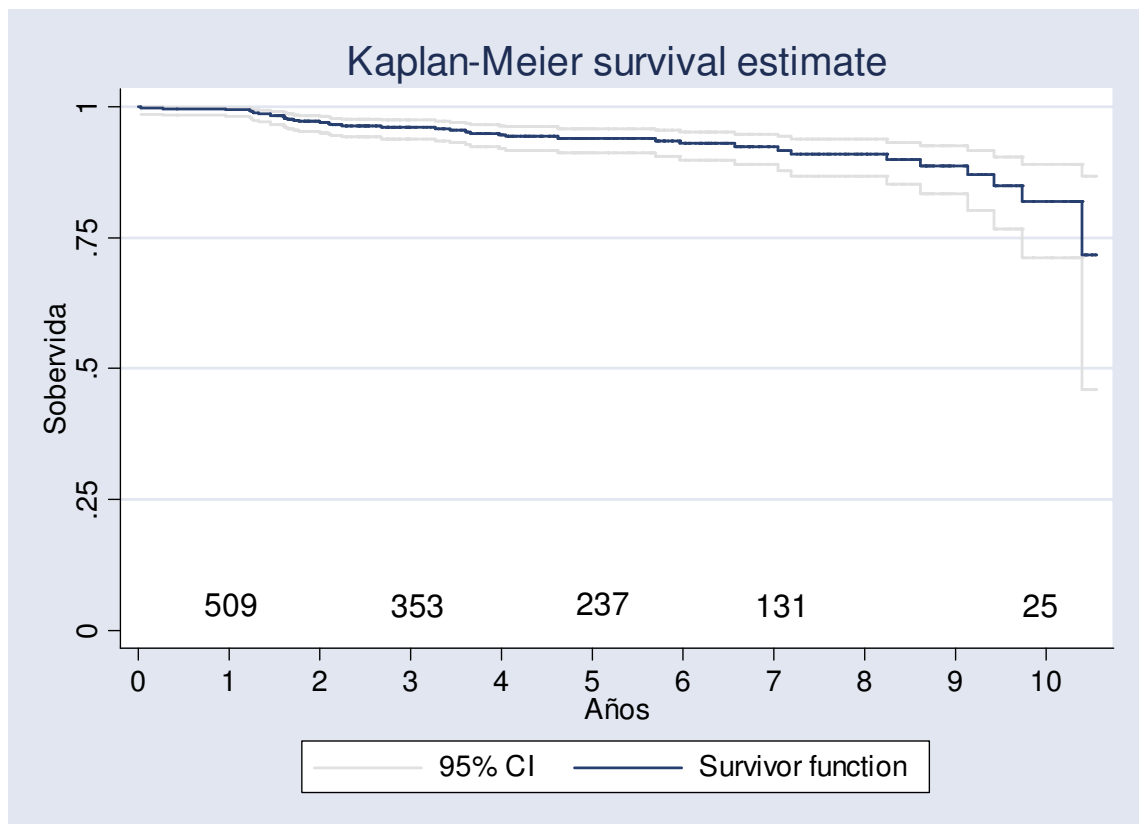
El seguimiento para el desenlace reoperación tuvo una efectividad del 55.4%. La proporción de reoperación de la válvula fue de 4,5% (n= 41). El tiempo personas/año fue de 48,1 IC 95% (30,9 – 41,7), con una tasa de 3,5 persona/año por evento. La libertad de reoperación fue del 81% IC95% (71-89).

A continuación se presenta la libertad de reoperación por año según lo especificado en el protocolo.

Tabla 6. Libertad de Reoperación y tiempo personas/año en el 1er, 3, 5, 10 años de cirugía

Periodo	Tiempo persona/años	Sobrevida	[95% Intervalo. Conf.]
1 año	494.68	99	98 – 99
3 años	856.63	96	93 – 97
5 años	587.4	93	91 – 95
10 años	589.3	81	71 – 89

Figura 2. Libertad de reoperación



Al tener en cuenta la sobrevida global con respecto al tipo de válvula reemplazada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a la posición aortica o mitral (logrank 0,07). Estos resultados están representados en la figura 3 y tabla número 7. Para este análisis se excluyeron las válvulas combinadas.

Figura 3. Sobrevida y libertad de reoperación por tipo de Válvula

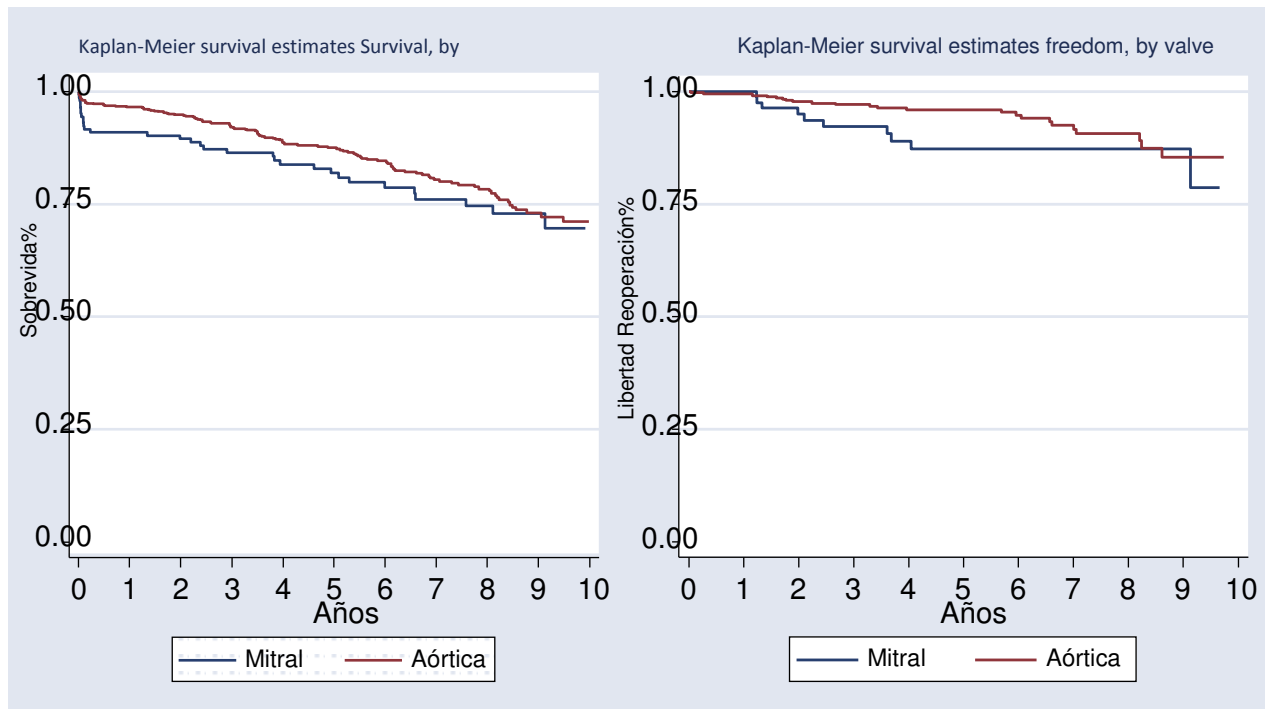


Tabla 7. Sobrevida por tipo de válvula

Válvula/Años*	1	3	5	10
Mitral Pacientes No.	129	108	81	16
Sobrevida % (IC 95%)	90,1 (84-94)	86,4 (79-91)	81,8 (74-87)	69,5 (57-78)
Aórtica Pacientes No.	623	489	343	36
Sobrevida % (IC 95%)	96,0 (94-97)	92,0 (89-93)	87,0 (84-90)	71,0 (65-76)

*Se excluyó la categoría combinados

Cuando se analizó la libertad de reoperación según el tipo de válvula, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la válvula aórtica o mitral (logrank 0,09) y los resultados con el seguimiento a 1, 3, 5 y 10 años pueden observarse en la tabla n 8.

Tabla 8. Libertad de reoperación por tipo de válvula

Válvula/Años*	1	3	5	10
Mitral Pacientes No.	82	62	41	5
Libertad Reoperación % (IC 95%)	100	92 (83-96)	87 (76-93)	78 (54-90)
Aórtica Pacientes No.	459	323	216	14
Libertad Reoperación % (IC 95%)	99,4 (98-99,8)	97 (95-98)	95 (93-97)	77 (59-88)

Debido a la mayor frecuencia de reemplazos valvulares aórticos, se realizó un subanálisis con las válvulas Hancock II y Perimount, las cuales son las más frecuentemente empleadas. La comparación de la sobrevida global y libertad de reoperación frente a ambas válvulas tampoco mostro diferencias significativas desde el punto de vista estadístico (Fig. 4. Tabla 9 y 10) durante el seguimiento, Logrank 0,3 y 0,08 respectivamente.

Figura 4. Subanálisis por tipo de prótesis en posición Aortica

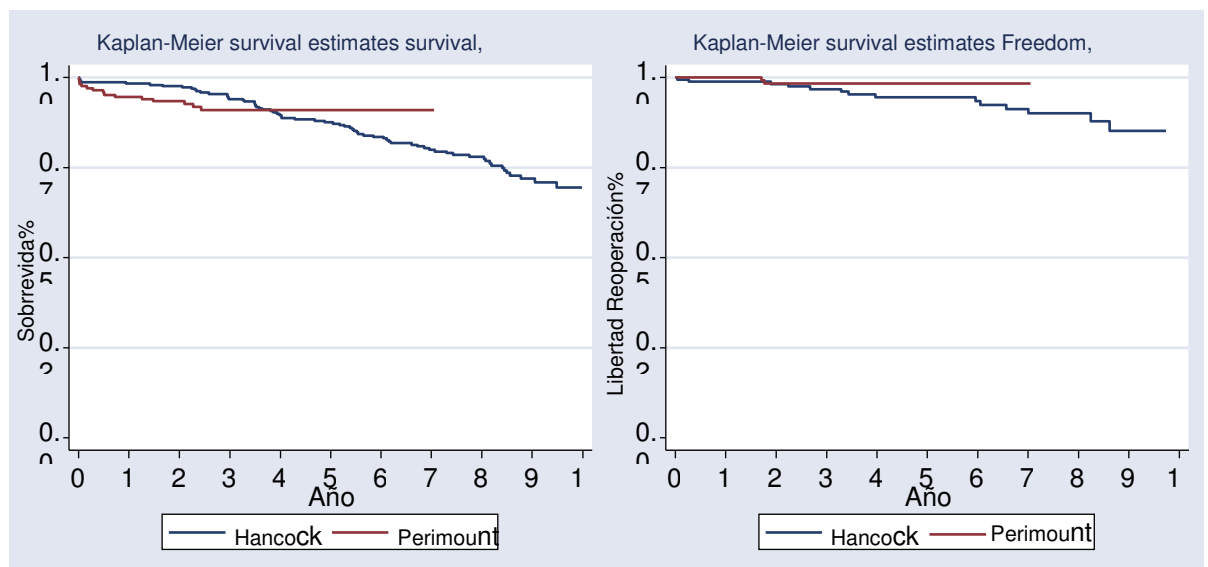


Tabla 9. Sobrevida por tipo de válvula en posición Aortica

Válvula/Años*	1	3	5	10
Hancock II Pacientes No.	288	258	219	27
Sobrevida % (IC 95%)	98 (95-99)	94 (95-96)	87 (83-90)	69 (62-75)
Perimount Pacientes No.	159	80	29	1
Sobrevida % (IC 95%)	95 (89-97)	91 (85-94)	91 (85-95)	-

Tabla 10. Libertad de reoperación por tipo de prótesis en posición Aortica.

Válvula/Años*	1	3	5	10
Hancock II Pacientes No.	161	136	108	8
Libertad Reoperación % (IC 95%)	98 (95-99)	96 (92-98)	94 (89-97)	85 (74-92)
Perimount Pacientes No.	136	61	22	1
Libertad Reoperación % (IC 95%)	100	98 (93-99)	98 (93-99)	-

7. Discusión

A partir de la década de los cincuenta el manejo de la enfermedad valvular presenta cambios significativos cuando se incorporan los reemplazos valvulares tanto mecánicos como biológicos dentro de las opciones de tratamiento quirúrgico (1). Las válvulas biológicas se desarrollaron como una alternativa que buscaba evitar los problemas relacionados con la anticoagulación y con la idea de utilizar un tejido que se comportara hemodinámicamente como el nativo.

La innovación en el uso de tejidos ha llevado a la aparición de diferentes tipos de válvulas dentro de las que inicialmente se destacaron los homoinjertos, con la aparición posterior de las válvulas biológicas porcinas y de pericardio bovino (3,4) La búsqueda de nuevas válvulas también ha mostrado una evolución constante hacia prótesis biológicas sin soporte (stent) o sin sutura tratando de encontrar el prototipo ideal en cuanto a durabilidad y desempeño hemodinámico, pero este aún no ha sido establecido (6).

Este estudio está enfocado en establecer la sobrevida global y la libertad de reoperación de la válvula de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico y mitral biológicos en la Fundación Cardioinfantil - IC a 1, 3, 5 y 10 años. Está representado por una cohorte joven de pacientes y busca cerrar brechas del conocimiento en cuanto a la sobrevida de los pacientes y la durabilidad de las válvulas en la población dada la poca información frente al tema en nuestro medio.

Se observó en esta población un promedio de edad similar a las cohortes de hasta 1134 pacientes con prótesis porcinas como la reportada por el grupo del Tirone David en Ontario Canadá (11) quienes encontraron promedios de edad de 67 ± 11 años, sin embargo en el grupo de Johnston en la Cleveland Clinic (72) las edades promedio fueron de 71 ± 11 años en los seguimientos de pacientes que han sido sometidos a reemplazo valvular biológico con prótesis de pericardio bovino, las cuales son superiores en comparación a nuestro estudio. Contrapartes Europeas como la de Bourguignon en Francia (73) también reportan una mayor

edad en el promedio de los pacientes con prótesis de pericardio y esto está en concordancia con la tendencia general del uso de prótesis biológicas en la población de edad avanzada. Este estudio encontró diferencias estadísticamente significativas frente al grupo de fallecidos en cuanto a la mayor edad, hipertensión, EPOC, falla renal y clase funcional mayor a NYHA II, factores que también han sido reportados en la población norteamericana como diferenciales en los pacientes que fallecen (11).

Llama la atención el valor promedio de la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares en nuestra población los cuales fueron ligeramente inferiores o cercanos a los valores normales (74), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. En la literatura cohortes similares reportan la baja fracción de eyección como un predictor independiente de mortalidad (11) y permite interrogarnos acerca del estado de la enfermedad en la cual estamos llevando nuestros pacientes a reemplazos valvulares.

Las características intraoperatorias con relación a la posición del reemplazo valvular mostraron diferencias estadísticamente significativas para la posición aortica o aortica y mitral entre el grupo de pacientes fallecidos. Sin embargo, la diferencia con respecto a la válvula mitral puede estar influenciada por la baja proporción de pacientes intervenidos para reemplazo valvular aislado en esta posición, dada la evidencia que en los últimos años ha favorecido el reparo mitral (75). Es necesario aclarar que no hace parte de los objetivos de nuestro estudio comparar la mortalidad de una posición valvular con respecto a la otra, sino describir adecuadamente las características operatorias del grupo de pacientes analizados.

El tiempo prolongado de clampeo aórtico y de circulación extracorpórea mostró diferencia, al contrario de estudios en otras instituciones, con respecto a la mortalidad en los pacientes llevados a reemplazo valvular biológico (76). Es este argumento uno de los que hoy en día favorecen en la literatura el empleo de válvulas sin suturas debido a los menores tiempos de isquemia y con ello su impacto favorable frente a la mortalidad (77).

Las complicaciones postoperatorias de tipo cardiaco, dentro de las que se encuentra principalmente la fibrilación auricular, estuvieron presentes en hasta el 34,5% de los pacientes en el grupo de pacientes fallecidos con una diferencia estadísticamente significativa. Lo anterior está en concordancia con lo reportado en la literatura con incidencias de hasta 30 al 40% de fibrilación auricular postoperatoria en los pacientes llevados a reemplazo valvular (78).

De la misma manera las complicaciones neurológicas y la mayor estancia hospitalaria fueron más frecuentes en este mismo grupo de pacientes. Visto en conjunto, se ha establecido que la fibrilación auricular postoperatoria se asocia a una mayor morbilidad y mayor estancia hospitalaria (79), pero es necesario aclarar que en nuestro estudio están incluidas también otras complicaciones de este tipo y no pretende establecer causalidad.

En esta cohorte de pacientes encontramos una sobrevida del 85% a los 5 años y 69% a 10 años. En series de los años noventa grupos como el de Fann y Miller en la universidad de Stanford (80) habían encontrado sobrevidas del $77\pm 1\%$ y $54\pm 2\%$ para los reemplazos aórticos y del $70\pm 1\%$ y $50\pm 2\%$ para los reemplazos mitrales para el mismo periodo de tiempo. Investigaciones más recientes en población americana (11) reportaron sobrevidas similares del $81,9\pm 1\%$ y del $64,5\pm 2,6\%$ en estudios que buscaban establecer la durabilidad de la válvula porcina Hancock II en posición aortica a los 5 y 10 años post implante.

Llama la atención que estudios en población europea (73) con respecto a la válvula Carpentier Edwards (CE) Perimount de pericardio bovino en posición aortica muestran una sobrevida de $52,4\pm 1,2\%$ a 10 años pero hay que recalcar que el promedio de edad de esa cohorte es mayor a la nuestra. Esta última observación también es compartida para estudios en población asiática (13) donde se encontró una mortalidad global de 56,8% a 10 años, pero una libertad de mortalidad relacionada con la válvula del 93,1% a 10 años. Es una limitación de nuestro estudio el no poder establecer cuál es la libertad de mortalidad relacionada con la válvula y sería necesario mejorar el acceso a la información de los registros nacionales de defunción.

En el seguimiento efectivo para el desenlace de libertad de reoperación, que fue considerado un desenlace duro para la evaluación del deterioro estructural, se encontró un 93% a 5 años y 81% a 10 años, ambos inferiores a los reportados por David (11) con respecto a la válvula aortica biológica de origen porcino tanto en su población general donde se observó libertad de reoperación a 5 años de $99,8 \pm 0,16\%$ y a 10 años de $98 \pm 0,56\%$, como en el subanálisis ajustado para pacientes de 60 a 70 años con un 100% a 5 años y $98 \pm 0,7\%$ a 10 años.

También nuestra población muestra mayor proporción de reoperación de la válvula frente a la población europea con válvula de pericardio bovino en posición aortica (73) y a la población asiática con este mismo tipo de válvula (13).

En Latinoamérica estudios similares de válvulas aorticas biológicas han encontrado una sobrevida global del 85% a 5 años entre una población de 256 pacientes argentinos con un promedio de edad de $74,6 \pm 6,05$ años (15) y en Chile con una población de 156 pacientes con edades promedio de $76 \pm 4,5$ años, se obtuvo una sobrevida a 5 años de 80% en pacientes llevados a reemplazo valvular aórtico biológico. Nuestra cohorte de pacientes comparte características similares al estudio argentino.

La principal fortaleza de este estudio radica en ser el primero en Colombia que busca dar una respuesta frente al vacío del conocimiento que existe en cuanto la sobrevida de los pacientes que son llevados a reemplazos valvulares biológicos y la durabilidad de las válvulas. Fue llevado a cabo en la población de una institución que realizó 6069 cirugías cardiacas en los últimos 9 años y en base a un número representativo de pacientes, con un muy alto porcentaje de seguimiento frente al desenlace mortalidad.

Este estudio permite caracterizar de manera adecuada los pacientes que son llevados a reemplazo valvular biológico en nuestro medio, datos no conocidos previamente y ayuda a orientar hacia la intervención de aquellas características que se observaron presentan diferencias significativas entre los grupos de pacientes que viven o fallecen.

Una limitación metodológica de este estudio es la baja efectividad del seguimiento para el desenlace de reoperación como indicador de disfunción. Al no cumplirse con lo planeado en el tamaño de la muestra para la evaluación de factores asociados a la reoperación no fue posible realizar este análisis. Este hallazgo, que se debió a una inesperada falta de contacto efectivo de pacientes, está fuera de los estándares usuales de efectividad de seguimiento reportados en la institución para este tipo de cirugías, donde oscila entre el 70 – 90%(81).

Consideramos igualmente que las características de la atención médica en nuestro medio hacen que los pacientes a quienes se les ha reemplazado una válvula cardíaca por una prótesis biológica no puedan, en todos los casos, ser seguidos en la institución que realizó la intervención y esto conlleva a la pérdida de información. Frente a este tema, los resultados del estudio permiten hacer un llamado a los entes administrativos para que así puedan establecerse, de manera ideal, clínicas de manejo de la patología valvular que lleven a cabo el seguimiento requerido de los pacientes operados, para hacer diagnósticos más precoces de la disfunción valvular.

Otra limitación de este estudio se presenta en que la discusión se basa en la comparación con grandes cohortes internacionales que se han enfocado en desenlaces frente a una sola válvula, pero ante ello, se consideró desde su planeación el establecer inicialmente un desenlace global de la sobrevida en nuestros pacientes como punto de partida hacia nuevas investigaciones que se enfoquen en subanálisis más específicos de la patología valvular.

8. Conclusiones

- ❖ El perfil epidemiológico de nuestra población comparte características similares a las observadas por poblaciones anglosajonas sometidas a implante de prótesis de tipo biológico.
- ❖ La sobrevida de los pacientes que son llevados a reemplazo valvular biológico en este estudio es comparable a grandes cohortes internacionales.
- ❖ Es necesaria la implementación de bases de datos nacionales que permitan conformar cohortes de pacientes con reemplazos valvulares para un seguimiento estricto e integral en cuanto a la sobrevida.
- ❖ Deben establecerse políticas públicas que favorezcan el adecuado seguimiento de los pacientes con reemplazo valvulares en nuestro país para el diagnóstico temprano de la disfunción valvular protésica.
- ❖ La sobrevida de los pacientes llevados a reemplazo valvular con prótesis biológicas en posición mitral y aortica fue similar a 1, 3, 5 y 10 años.

9. Fuentes de Financiación

Este trabajo fue financiado por recursos propios del investigador principal.

10. Referencias

1. Vongpatanasin W, Hillis D, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996 Aug 8.
2. Jagdish B, Gursharan S, Moyukh C, Iva V, Shaun W. Leong, B. Prosthetic Heart Valves, Part I: Identification and Potential Complications. *Geriatrics and Aging*. 2006.
3. Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials* 2008.
4. Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int J Clin Pract*. 2014 Oct.
5. Butany J, Fayet C, Ahluwalia MS, Blit P, Ahn C, Munroe C, et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. *Cardiovasc Pathol*. 2003 May-Jun.
6. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19.
7. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. 2009 Aug.
8. GL, Furnary AP, Wu Y, Wang L, Starr A. Durability of pericardial versus porcine bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec.
9. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Lichtenstein SV, et al. Reoperation for bioprosthetic mitral structural failure: risk assessment. *Circulation*. 2003. Sep 9.
10. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Ling H. Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure - risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Dec;24.
11. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg*. 2010 Sep.
12. 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 Nov.
13. Minakata K, Tanaka S, Okawa Y, Shimamoto M, Kaneko T, Takahara Y, et al. Long-term outcome of the carpentier-edwards pericardial valve in the aortic position in Japanese patients. *Circ J*. 2014.
14. Kirali K, Güler M, Tuncer A, Dağlar B, Ipek G, Işık O, et al. Fifteen-year clinical experience with the biocor porcine bioprostheses in the mitral position. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar.
15. Piccinini F, Vrancic JM, Vaccarina G, Raich HD, Thierer H, Navia D. Reemplazo valvular aórtico biológico. Seguimiento a largo plazo y predictores de mortalidad, reinternación y reintervención. *Rev Argent Cardiol*. 2008.

16. Zalaquett R, Olivares G, Mejia R, Quezada F, Padilla O, Becker P, et al. Reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica en pacientes mayores de 70 años con estenosis aórtica. *Revista médica de Chile*. 2011.
17. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Centro de Prensa. Nota descriptiva: OMS; 2013 [cited 2014- 09-11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
18. Ríos G, Correa JR. Evaluación de la recuperación de la clase funcional y modificación de los parámetros ecocardiográficos y la morbimortalidad en pacientes con cardiopatía valvular mitral intervenidos en el Hospital San Ignacio. *Rev Colomb Cardiol*. 2011.
19. Manji RA, Menkis AH, Eksler B, Cooper DK. Porcine bioprosthetic heart valves: The next generation. *Am Heart J*. 2012 Aug.
20. Mazzola A, Di Mauro M, Pellone F, Faragalli F, Villani C, Di Eusanio M, et al. Freestyle aortic root bioprosthesis is a suitable alternative for aortic root replacement in elderly patients: a propensity score study. *Ann Thorac Surg*. 2012 Oct.
21. Nombela-Franco L, Ruel M, Radhakrishnan S, Webb JG, Hansen M, Labinaz M, et al. Comparison of hemodynamic performance of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN aortic valves inserted by catheter for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2013 Apr 1.
22. Da Costa ML, Ghofaili FA, Oakley RM. Allograft tissue for use in valve replacement. *Cell Tissue Bank*. 2006.
23. Chauvaud S, Waldmann T, d'Attellis N, Bruneval P, Acar C, Gerota J, et al. Homograft replacement of the mitral valve in young recipients: mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Apr.
24. O'Brien MF, Harrocks S, Clarke A, Garlick B, Barnett AG. Experiences with redo aortic valve surgery. *J Card Surg*. 2002 Jan-Feb.
25. Sadowski J, Kapelak B, Bartus K, Podolec P, Rudzinski P, Myrdko T, et al. Reoperation after fresh homograft replacement: 23 years' experience with 655 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Jun.
26. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, et al. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 May.
27. Bekkers JA, Klieverik LM, Raap GB, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Re-operations for aortic allograft root failure: experience from a 21-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul.
28. Yankah AC, Pasic M, Klose H, Siniawski H, Weng Y, Hetzer R. Homograft reconstruction of the aortic root for endocarditis with periannular abscess: a 17-year study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul.
29. Leontyev S, Davierwala PM, Krögh G, Feder S, Oberbach A, Bakhtiyar F, et al. Early and late outcomes of complex aortic root surgery in patients with aortic root abscesses. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Apr 12.

30. Flameng W, Daenen W, Jashari R, Herijgers P, Meuris B. Durability of homografts used to treat complex aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2015 Apr.
31. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2002 Sep.
32. Jassar AS, Bavaria JE, Szeto WY, Moeller PJ, Maniaci J, Milewski RK, et al. Graft selection for aortic root replacement in complex active endocarditis: does it matter? *Ann Thorac Surg.* 2012 Feb.
33. Nguyen DT, Delahaye F, Obadia JF, Duval X, Selton-Suty C, Carreaux JP, et al. Aortic valve replacement for active infective endocarditis: 5-year survival comparison of bioprostheses, homografts and mechanical prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 May.
34. Klieverik LM, Bekkers JA, Roos JW, Eijkemans MJ, Raap GB, Bogers AJ, et al. Autograft or allograft aortic valve replacement in young adult patients with congenital aortic valve disease. *Eur Heart J.* 2008 Jun.
35. El-Hamamsy I, Clark L, Stevens LM, Sarang Z, Melina G, Takkenberg JJ, et al. Late outcomes following freestyle versus homograft aortic root replacement: results from a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 26.
36. da Costa FD, Costa AC, Prestes R, Domanski AC, Balbi EM, Ferreira AD, et al. The early and midterm function of decellularized aortic valve allografts. *Ann Thorac Surg.* 2010 Dec
37. Vogt F, Böll BM, Boulesteix AL, Kilian E, Santarpino G, Reichart B, et al. Homografts in aortic position: does blood group incompatibility have an impact on patient outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 May.
38. Böll BM, Vogt F, Boulesteix AL, Schmitz C. Gender mismatch in allograft aortic valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Sep.
39. Schoen FJ. Mechanisms of function and disease of natural and replacement heart valves. *Annu Rev Pathol.* 2012.
40. 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 Apr.
41. Cremer PC, Rodriguez LL, Griffin BP, Tan CD, Rodriguez ER, Johnston DR, et al. Early Bioprosthetic Valve Failure: Mechanistic Insights via Correlation between Echocardiographic and Operative Findings. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Oct.
42. Butany J, Leong SW, Cunningham KS, D'Cruz G, Carmichael K, Yau TM. A 10-year comparison of explanted Hancock-II and Carpentier-Edwards supraannular bioprostheses. *Cardiovasc Pathol.* 2007 Jan-Feb.
43. Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J.* 2013 Mar

44. 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 Oct.
45. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart*. 2003 Nov.
46. Duncan BF, McCarthy PM, Kruse J, Andrei AC, Li Z, Russell HM, et al. Paravalvular regurgitation after conventional aortic and mitral valve replacement: A benchmark for alternative approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct.
47. Hwang HY, Choi JW, Kim HK, Kim KH, Kim KB, Ahn H. Paravalvular Leak After Mitral Valve Replacement: 20-Year Follow-Up. *Ann Thorac Surg*. 2015 Oct.
48. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2005 Mar.
49. Briand M, Pibarot P, Després JP, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F, et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*. 2006 Jul 4.
50. Meyer SR, Suri RM, Wright RS, Dearani JA, Orszulak TA, Daly RC, et al. Does metabolic syndrome influence bioprosthetic mitral valve degeneration and reoperation rate? *J Card Surg*. 2012 Mar.
51. Lehmann S, Merk DR, Etz CD, Oberbach A, Uhlemann M, Emrich F, et al. Porcine xenograft for aortic, mitral and double valve replacement: long-term results of 2544 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Oct 30.
52. Flameng W, Rega F, Vercalsteren M, Herijgers P, Meuris B. Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Apr.
53. Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, van Herwerden LA, Bogers AJ, et al. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation*. 2001 Mar 20.
54. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, Schaff HV. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul.
55. Jander N, Sommer H, Pingpoh C, Kienzle RP, Martin G, Zeh W et al. The porcine valve type predicts obstructive thrombosis beyond the first three postoperative months in bioprostheses in the aortic position. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15.
56. Egbe AC, Pislaru SV, Pellikka PA, Poterucha JT, Schaff HV, Maleszewski JJ, et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1.

57. Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. *Am J Cardiol.* 2013 Nov 1.
58. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C ,et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007 Mar 28.
59. Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Martín-Durán R, Gutiérrez Díez JF, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr.
60. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Pedrocco A, Martire P, et al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15.
61. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013 Sep 9.
62. Daneshvar SA, Rahimtoola SH. Valve prosthesis-patient mismatch (VP-PM): a long-term perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 25.
63. Flameng W, Herregods MC, Vercauteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation.* 2010 May 18.
64. Lam BK, Chan V, Hendry P, Ruel M, Masters R, Bedard P, et al. The impact of patient-prosthesis mismatch on late outcomes after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun.
65. Fernández P. Análisis de supervivencia. *Cad Aten Primaria.* 1995;2:130-35.
66. Abraira V. Métodos Multivariantes en Bioestadística. Centro de Estudios Ramón Areces ed. Madrid. 1996.
67. Daniel W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 4a ed. México D.F.2005.
68. Colimon KM. Fundamentos de Epidemiología. 3a ed. Medellín2010.
69. Fundación Cardioinfantil. Instituto de Cardiología. Historia [23 de octubre de 2014]. Available from: <http://www.cardioinfantil.org/index.php/historia>.
70. Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, Brasil: 64a Asamblea General, 2013.
71. República de Colombia., Ministerio de Salud. Resolución por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución 008430 de 1993 (4 de octubre).
72. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF 3rd,et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg.* 2015 Apr.

73. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2015 Mar.
74. Progress in mitral and aortic regurgitation. Carabello BA. *Curr Probl in Card*, 2003 Oct.
75. Kilic A, Grimm JC, Magruder JT, Sciortino CM, Whitman GJ, Baumgartner WA, et al. Trends, clinical outcomes, and cost implications of mitral valve repair versus replacement, concomitant with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jun.
76. Birla R, Twine G, Unsworth-White J. Randomized trial of carpentier-edwards supraannular prosthesis versus mosaic aortic prosthesis: 6 year results. *Ann Thorac Surg*. 2013 Mar.
77. Borut Gersak. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg* first published online October 29, 2015.
78. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol*. 1998 Oct.
79. Jongnarangsin K, Oral H. Postoperative atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2009 Feb;27.
80. Fann JI, Miller DC, Moore KA, Mitchell RS, Oyer PE, Stinson EB, et al. Twenty-year clinical experience with porcine bioprostheses. *Ann Thorac Surg*. 1996 Nov.
81. Umaña JP, editores. *Cirugía cardiovascular adulto: atención integral: una nueva cultura*. [Internet]. Bogotá: La Cardio 2011/2012:2012 [citado 2012 junio 10]. Disponible en: <http://www.youblisher.com/p/488941-Informe-de-gestion-2012>.