

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA - POSGRADO



***“VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA
ESTENOSIS AÓRTICA Y CIRUGÍA DE CAMBIO VALVULAR.”***

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

ALUMNO

Dr. Higinio García Velásquez

TUTOR:

M. en C. Luis Efren Santos Martínez

FEBRERO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAG.
I. INTRODUCCIÓN	3
II. MARCO TEÓRICO	4
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
V. OBJETIVOS	13
VI. HIPÓTESIS	14
VII. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	15
VIII. RESULTADOS	21
IX. DISCUSIÓN	29
X. CONCLUSIONES	30
XI. REFERENCIAS	31

I. INTRODUCCIÓN

La cirugía cardíaca valvular es la segunda causa de cirugía cardíaca a nivel mundial. Sin embargo en el Instituto Nacional de Cardiología de México, la patología valvular es el motivo más frecuente de cirugía cardíaca, siendo la etiología reumática la predominante en estos pacientes. La cirugía de remplazo valvular aórtico representa la cirugía valvular más frecuente en adultos mayores de 50 años en este Instituto.

A nivel mundial se calcula que alrededor del 2.5% de la población mayor de 75 años presentan algún grado de estenosis aórtica degenerativa y hasta un 25% de la población mayor de 65 años presenta aorto esclerosis (1).

La hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades cardiovasculares (HAP grupo 2) se ha convertido en la principal causa de hipertensión pulmonar a nivel mundial como consecuencia del aumento de las enfermedades cardiovasculares.

La hipertensión pulmonar se asocia a estenosis aórtica en un 28% y según otras series hasta en un 56%. Aproximadamente 11% al 21% de los pacientes con estenosis aórtica importante presenta hipertensión pulmonar severa. (2-3)

La estenosis aórtica severa es una indicación clase I para sustitución valvular aórtica según las guías internacionales, además estas mismas guías recomiendan la evaluación pre quirúrgica de las enfermedades valvulares cardíacas.

La hipertensión pulmonar confiere un aumento en el riesgo cardiovascular en la cirugía cardíaca de cambio valvular aórtico según algunos estudios realizados, sin embargo, no se considera en todos las escalas de riesgo cardiovascular pre quirúrgico.

II.- MARCO TEÓRICO

La enfermedad valvular es una entidad de mucho interés a nivel mundial ya que ha presentado notables cambios en su etiología, diagnóstico y tratamiento en los últimos 50 años. En países desarrollados, su etiología ha cambiado desde un origen reumático a degenerativo predominantemente (3). Sin embargo, en países en vías de desarrollo, la etiología reumática continúa siendo una de las causa más frecuentes (4). Esto impacta directamente en las políticas de salud, ya que al ser principalmente reumática la etiología de las enfermedades valvulares en nuestro medio, nos enfrentamos a pacientes de menor edad y con menos comorbilidades o factores de riesgo cardiovascular. A la vez, el tratamiento de estas enfermedades ha evolucionado, contando en la actualidad con técnicas menos invasivas, como la comisurotomía percutánea mitral o el cambio percutáneo de válvula aórtica.

La enfermedad cardíaca reumática es una consecuencia tardía de fiebre reumática, la cual inicia por infección faríngea o cutánea causada por *Streptococo b-hemolítico grupo A*. La respuesta inmunológica desarrollada por el huésped conlleva a un daño multi orgánico que incluye las válvulas cardíacas, principalmente la aórtica y mitral. Estadísticas internacionales mencionan una incidencia de un primer episodio de fiebre reumática de 5-51 por 100,000 habitantes por año en países en vías de desarrollo (4). De estos, el 60% desarrollaran enfermedad cardiaca reumática. En general, la prevalencia de enfermedad cardíaca reumática es 1-7 por 1,000 habitantes (6).

La estenosis aórtica es la lesión más común en pacientes que requieren cambio valvular. La severidad de la estenosis, los síntomas del paciente y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo son los factores pronósticos más fuertes (6). Su prevalencia es de 2% en individuos de 70-80 años, con un aumento a 3-9% en mayores de 80 años. El riesgo de presentar esta entidad aumenta 2.5 veces por década que aumenta la edad (7). La edad avanzada se asocia a mayor riesgo operatorio. La etiología de la estenosis aórtica es predominantemente degenerativa, seguida de la etiología congénita (calcificación de una válvula bicúspide). La estenosis aórtica degenerativa se caracteriza por engrosamiento y estrechamiento valvar del borde aórtico, sin fusión de comisuras. El proceso de degeneración es causado por remodelación activa que incluye un proceso inflamatorio y calcificación, el cual comparte

muchas características fisiopatológicas con aterosclerosis. Los cambios tempranos incluyen engrosamiento de las valvas sin obstrucción significativa (velocidad máxima del jet aórtico menor de 2.5 m/s). La esclerosis aórtica afecta a 26% de las personas mayores de 65 años y 48% de las personas mayores de 85 años. El 16% presenta progresión a estenosis aórtica, de los cuales 2.5% es severa durante el seguimiento a 7 años (7).

La anomalía congénita más frecuente de la válvula aórtica es la válvula bicúspide, con una prevalencia en jóvenes de 0.6-0.8% en hombre y 0.2% en mujeres (8). Aunque la válvula aórtica bicúspide se asocia a un funcionamiento normal, predispone a un riesgo aumentado de desarrollo de estenosis aórtica por remodelación degenerativa. Las personas con una válvula bicúspide tienen un riesgo de 24% de necesitar un cambio valvular aórtico después de los 20 años.

La estenosis aórtica calcificada es una enfermedad crónica progresiva. Durante un período largo de latencia, los pacientes permanecen asintomáticos. Sin embargo, conviene tener presente que la duración de la fase asintomática varía ampliamente entre los distintos sujetos. La muerte cardíaca súbita es una causa frecuente de muerte en pacientes sintomáticos, pero en los pacientes asintomático se presenta hasta en un 1% por año (9). La supervivencia media libre de síntomas a los 2 años que se ha descrito varía de 20 a más del 50% (9). Por último, se ha especulado que la fibrosis miocárdica y la hipertrofia ventricular izquierda grave, que pueden no ser reversibles después de una cirugía tardía, pueden impedir un resultado postoperatorio óptimo a largo plazo. No obstante, por el momento no hay datos que confirmen esta hipótesis.

El recambio valvular aórtico es el tratamiento definitivo de la estenosis aórtica grave. En las series actuales, la mortalidad operatoria del recambio valvular aórtico aislado es del 3-5% en pacientes < 70 años y del 5-15% en los edad más avanzada (10). Los siguientes factores aumentan el riesgo de mortalidad operatoria: edad avanzada, comorbilidades asociadas, sexo femenino, clase funcional más alta, cirugía de emergencia, disfunción ventricular izquierda, hipertensión pulmonar, coexistencia de enfermedad coronaria y cirugía de derivación o cirugía valvular previas. Después de un recambio valvular con éxito, las tasas de supervivencia a largo plazo son cercanas a las de la población de control, los síntomas se atenúan y la calidad de vida mejora (10).

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La Hipertensión Pulmonar (HP) asociada a las enfermedades cardiovasculares se clasifica en el grupo 2 de la clasificación de la Hipertensión Pulmonar e incluye la disfunción diastólica, la disfunción sistólica y la HP secundaria a enfermedad valvular cardiaca de cavidades izquierdas. En el pasado, la valvulopatía mitral era la causa más común de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardiaca; sin embargo, actualmente la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, son las causas más comunes de hipertensión pulmonar a nivel mundial, sin embargo en México, la enfermedad valvular ya sea secundaria a cardiopatía reumática o de tipo degenerativo continúa siendo causa importante de hipertensión pulmonar secundario a patología cardiaca.

El aumento en la prevalencia de padecimientos cardiovasculares a nivel mundial ha provocado también un aumento en la hipertensión pulmonar secundaria a esta causa, contribuyendo a un peor pronóstico en casi todos los padecimientos cardiacos en los que coexisten éstas dos patologías. Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan esta asociación no han sido del todo esclarecidos y se tratan de explicar por múltiples vías, sin embargo aún existe campo de estudio en el desarrollo de esta asociación patológica. (2)

EPIDEMIOLOGÍA.

La epidemiología de la hipertensión pulmonar en las enfermedades cardiovasculares no se conoce del todo. En un estudio en una población de más de 1000 pacientes con disfunción sistólica con presión sistólica de la pulmonar mayor a 35 mmHg medido por ecocardiografía, (Bursi et al.), la asociación de estas patologías fue del 79% (2). En la enfermedad valvular aórtica por estenosis aórtica se asocia a porcentajes que van del 11% al 21% y hasta en un 50% de pacientes con estenosis aórtica severa se ha encontrado algún grado de hipertensión pulmonar. En la estenosis mitral se reportan porcentajes que van de un 30% a un 50% y en la insuficiencia aórtica, es la valvulopatía que menor grado de HP se reportan con un 10% a un 20%. (11) En nuestro país no se conoce la verdadera prevalencia de esta asociación de enfermedades.

FISIOPATOLOGÍA

La HP secundaria a enfermedad cardiovascular se produce en respuesta a un aumento de las presiones de llenado tanto del ventrículo izquierdo como de la aurícula izquierda en consecuencia a una amplia gama de padecimientos. La hipertensión pulmonar se define como un aumento de la presión arterial media pulmonar por arriba de 25 mmHg y en la disfunción sistólica se encuentra además un incremento de la presión capilar pulmonar por arriba de 15 mmHg .

La HP secundaria a patología cardíaca (grupo 2 de HAP), se divide en tres categorías: HP secundaria a disfunción diastólica, HP secundaria a disfunción sistólica e hipertensión pulmonar secundaria a patologías valvulares cardíacas izquierdas.

El inicio de la cascada de eventos, se desencadena por un incremento de las presiones de llenado de las cavidades izquierdas del corazón, provocando un incremento de las presiones venosas pulmonares. Este incremento persistente en las presiones venosas pulmonares, da como resultado una fragmentación de la delicada pared de la estructura alveolo capilar, produciendo fuga capilar y edema alveolar (12-13). En esta etapa, las alteraciones secundarias al aumento del estrés en la pared alveolo capilar, son un fenómeno reversible. Sin embargo, si la presión venosa pulmonar se encuentra persistentemente elevada, estas alteraciones, presentan un carácter irreversible, provocando un aumento característico de depósito de colágeno tipo IV en la membrana alveolo capilar hecho que ha sido demostrado en modelos animales. Estos cambios estructurales producen un incremento en la impedancia en la difusión de los gases, es decir, disminución en la capacidad de difusión de los gases a través de la membrana alveolo capilar pulmonar. Además, el incremento de las presiones tanto venosas como arteriales pulmonares, producen cambios en las capas musculares de estos vasos, produciendo hipertrofia de la íntima y de la neo íntima de las arteriolas pulmonares con un incremento de la resistencia vascular pulmonar de forma secundaria. También el endotelio vascular juega un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad, ya que el daño a este órgano vascular producido por los cambios mencionados previamente, producen alteraciones en el balance entre la liberación del el óxido nítrico y la endotelina 1, provocando alteraciones de la relajación del músculo liso vascular. Esto cobra importancia ya que en

algunos estudios en pacientes con hipertensión pulmonar y disfunción sistólica cardiaca, se encontró altos niveles de endotelina 1, y que el aumento de las concentraciones plasmáticas de esta sustancia, se asoció fuertemente a un incremento en la mortalidad en estos pacientes. (14-15). Estos cambios, tanto funcionales como estructurales de la vasculatura pulmonar distal de arterias y arteriolas, son responsables del incremento de la resistencia vascular pulmonar y se consideran como un componente pre capilar que contribuye a determinar la hipertensión pulmonar.

Los cambios que se producen en este tipo de hipertensión pulmonar en etapas tempranas, pueden ser reversibles si se normaliza la presión capilar pulmonar al corregir la causa desencadenante, (cambio de la válvula mitral en la estenosis mitral por ejemplo).

Sin embargo en algunos raros casos la hipertensión pulmonar puede persistir a pesar de la normalización de los niveles de presión capilar pulmonar.

Una vez que la hipertensión pulmonar reactiva o “fuera de proporción” se establece, los efectos obstructivos de las arterias pulmonares se reflejan con un incremento gradual de la presión media pulmonar, dilatación gradual ventricular derecha secundario a sobrecarga y posteriormente insuficiencia tricuspídea y por consiguiente una disminución de la función ventricular derecha. La disfunción ventricular derecha y la insuficiencia tricuspídea favorecen la congestión venosa sistémica por aumento de la presión auricular derecha con la subsecuente liberación de péptidos natriuréticos que predisponen a daño renal, convirtiéndose finalmente en un marcador pronóstico adverso de gran relevancia como resultado final de esta patología. (16-17).

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y REMPLAZO VALVULAR AÓRTICO.

La asociación de HP a la patología cardiaca ha ido en aumento a tal grado que es la principal causa de HP a nivel mundial, esto como consecuencia del incremento de las enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva y las enfermedades valvulares tanto reumáticas como degenerativas como es el caso de la estenosis aórtica, sin dejar de lado la población que padece aorta bi valva. Esta asociación patológica parece incrementar el riesgo de eventos adversos y la mortalidad en todas las patologías en las que

coexisten. (1). Algunos estudios relevantes de estudio de la estenosis aórtica severa y cirugía de cambio valvular aórtico, son los siguientes:

- Zuern y col. evaluaron 200 pacientes con estenosis aórtica severa (EAS) sometidos a cirugía cardíaca de reemplazo valvular aórtico (RVA). Dividieron esta población en tres grupos, grupo 1, pacientes con EAS sin HP con presión sistólica de la pulmonar (PSAP) < a 30 mmHg (n=78), grupo 2, pacientes con EAS con HP moderada, PSAP > a 30 mmHg y < a 60 mmHg (n=99) y grupo 3, pacientes con EAS y HP severa, PSAP > a 60 mmHg (n=23). El análisis multivariado se ajustó a edad, género, insuficiencia renal, puntuación por EuroSCORE > a 20 y a la función ventricular izquierda (FEVI) con los siguientes resultados a cinco años: la mortalidad para el grupo 1 fue del 2.6%, para el grupo 2, del 15.2% y para el grupo 3, de 26.1%. La sensibilidad de la PSAP (> de 30 mmHg) fue del 92.8% y en el análisis multivariado la hipertensión pulmonar moderada a severa, fue el único factor de riesgo independiente (HR de 4.9, IC 95% de 1.1-21.8). Los pacientes con PSAP normal, tuvieron un excelente pronóstico. (18).

- Ben-Dor y col. En un estudio prospectivo, estudiaron un total de 509 pacientes con EAS e hipertensión pulmonar y sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatereterismo e igualmente dividieron a la población estudiada en tres grupos: el grupo I, pacientes con PSAP < a 40 mmHg (n=161), grupo II, pacientes con PSAP de 40 a 59 mmHg (n=175) y el grupo III, pacientes con PSAP > de 60 mmHg (n=173), con un seguimiento promedio de 202 días encontraron los siguientes hallazgos: los pacientes del grupo III fueron los pacientes más sintomáticos, además presentaban niveles más altos de creatinina así como presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole más elevada que los demás grupos. La mortalidad para el grupo I durante el seguimiento fue del 21.7%, en el grupo II del 39.3% y del 85% en el grupo III (P= <0.0001). (19).

- Spencer y col. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo que incluyó 1080 pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por EAS, el 53% (574 pacientes) tenían una PSAP normal, el 47% (506 pacientes) presentaban HP. El grado de HP se definió como leve (35-44 mmHg), moderada (45-59 mmHg) y severa (PSAP > a 60 mmHg). La mortalidad operatoria fue significativamente más alta en los pacientes que presentaban hipertensión pulmonar, 5 vs 9%. (p= 0.02). La incidencia de infarto postquirúrgico fue similar en ambos grupos, sin embargo los

pacientes con HP tuvieron una media de estancia hospitalaria más alta en promedio, 8 vs 7%. ($p= 0.001$) así como un incremento en los días de ventilación mecánica, 26 vs 17%, ($p= < 0.001$). La hipertensión pulmonar fue un factor de riesgo independiente en la disminución de la supervivencia a cinco años. La tasa de supervivencia para los pacientes sin HP fue del 78%, los pacientes con HP ligera fue de 77% y la supervivencia en el tercer grupo (HP severa) a cinco años, fue del 64% ($p= 0.001$), concluyendo que los pacientes con EAS sometidos a remplazo valvular aórtico quirúrgico presentan un aumento en la mortalidad operatoria y una disminución de la supervivencia a largo plazo. (20).

- Akin Cam y col. Evaluaron un total de 317 pacientes con EAS en un periodo desde el 2004 al 2009, de la población total estudiada, 81 pacientes presentaba PSAP $>$ a 35 mmHg, de los cuales 35 (43.2%) fueron llevados a cirugía de cambio valvular aórtico y se compararon los resultados de éstos 35 pacientes con 46 pacientes con estenosis aórtica e hipertensión pulmonar que no fueron llevados a cirugía de cambio valvular aórtico. Los resultados fueron los siguientes: la mortalidad a 30 días después del remplazo valvular aórtico en pacientes con hipertensión pulmonar fue del 2.85% en comparación con el 10.86% de pacientes con EAS con HP y que no fueron llevados a cirugía de cambio valvular aórtico ($p= < 0.0001$). En una media de seguimiento de 339 días la mortalidad total en pacientes con EAS e hipertensión pulmonar severa fue del 14.2 % pero en el grupo de EAS e hipertensión pulmonar severa que no se sometieron a cambio valvular aórtico en el mismo periodo de seguimiento; la mortalidad fue del 50% en este grupo ($p= < 0.0001$). En los pacientes que presentaban hipertensión pulmonar leve a moderada y que fueron llevados a cirugía de cambio valvular aórtico, la mortalidad fue similar para ambos grupos. Este estudio concluyó que la hipertensión pulmonar severa en pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a cambio valvular aórtico tienen una mejor supervivencia en relación a los pacientes que no son llevados a cirugía de cambio valvular. (21)

- Ramadas y cols. Analizaron una población de 740 pacientes con estenosis aórtica severa en un periodo de diez años (1993-2003), de esta población 119 pacientes (16%) presentaba HP severa encontrando además las siguientes características y resultados: la edad promedio de los pacientes fue de 75 años, la mayor parte de pacientes fueron mujeres (39%) y el 41% de la población presentaba disfunción ventricular izquierda, el 30% de los pacientes se llevó a cirugía

de cambio valvular aórtico, los pacientes que fueron llevados a cirugía de cambio valvular aórtico tuvieron una supervivencia a cinco años del 65%, en comparación con el 20% en los pacientes que solo fueron tratados médicamente. El riesgo relativo de mortalidad asociado a la cirugía de cambio valvular en pacientes con hipertensión pulmonar fue de 0.28 (95% IC 0.22-0.36) y fue un factor de riesgo independiente de la edad, género, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, enfermedad coronaria, niveles de creatinina sérica así como del uso de medicamentos como betabloqueadores o estatinas, concluyendo en este estudio que los pacientes con hipertensión pulmonar asociado a EAS se benefician del remplazo valvular aórtico quirúrgico en comparación con tratamiento conservador. (22).

- Malouf y col. Analizaron las características y los resultados en 47 pacientes con EAS e hipertensión pulmonar severa con un seguimiento de doce años (1987-1999), estos pacientes se encontraban en clase funcional III o IV de la NYHA. EL remplazo valvular aórtico se llevó a cabo en 37 pacientes (79%) y 10 (16%) pacientes fueron tratados de manera conservadora. En el grupo de pacientes que fueron llevados a cambio valvular aórtico tuvieron una mortalidad perioperatoria del 16%, además en ese mismo grupo se presentaron nueve muertes de forma más tardía, resultando en una mortalidad total del 32%. El grupo de pacientes con tratamiento conservador, presentó ocho muertes (80%) durante el seguimiento. La HP severa fue un predictor independiente de mortalidad, además la función ventricular sistólica mejoró en los pacientes operados de cambio valvular aórtico que previamente tenían disfunción ventricular, así como la clase funcional, concluyendo que los pacientes con HP severa y EAS se benefician del tratamiento quirúrgico de cambio valvular aórtico y que el pronóstico de los pacientes que no son llevados a tratamiento quirúrgico es muy pobre. (23).

III.- JUSTIFICACIÓN

La enfermedad valvular que requiere cirugía cardíaca de cambio valvular es una de la cirugía más prevalentes en nuestra población. Dentro de esta entidad, la estenosis aórtica es la más frecuente. La etiología de la estenosis aórtica es predominantemente degenerativa, seguida de reumática y congénita. Existen muchos factores pronósticos para predecir complicaciones posquirúrgicas y mortalidad. Entre estas herramientas, se encuentran escalas de riesgo, como el Eurosore II y la escala de la Sociedad de cirujanos de tórax (STS, por sus siglas en inglés). La primera escala incluye a pacientes que presentan hipertensión pulmonar grave (niveles mayores de 60 mmHg). La escala de STS no incluye la hipertensión pulmonar entre sus variables. Existen diversas series que reportan altas incidencias de hipertensión pulmonar en estenosis aórtica y existe alguna evidencia que demuestra que la presencia de este factor, aumenta notablemente el riesgo de complicaciones y mortalidad. Sin embargo, continua siendo una variable subestimada en la valoración de riesgo quirúrgico de estos pacientes, por lo que necesitamos más evidencia que fortalezca su aplicación en nuevas escalas para nuestra población.

IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor pronóstico de la hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por estenosis aórtica crítica?

V.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el valor pronóstico de la hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por estenosis aórtica crítica en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de enero de 2011 a diciembre de 2012, para predecir eventos adversos acumulados (síndrome de bajo gasto, insuficiencia ventricular derecha y mortalidad).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la prevalencia de hipertensión pulmonar en nuestra población.
2. Conocer la mortalidad de cambio valvular aórtico en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de estudio.
3. Valorar la influencia de la disfunción sistólica ventricular como mecanismo de desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con estenosis aórtica crítica.
4. Evaluar el impacto del grado de hipertensión pulmonar en la incidencia de complicaciones post quirúrgicas y mortalidad.

VI.- HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por estenosis aórtica crítica se asocia a mayor incidencia de eventos adversos acumulados.

HIPOTESIS NULA

La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por estenosis aórtica crítica no se asocia a mayor incidencia de eventos adversos acumulados.

VII.- METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

1. TIPO DE INVESTIGACION

Se considerará esta investigación como un estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, retrospectivo y comparativo.

2. POBLACION DE ESTUDIO

2.1 POBLACION OBJETIVO

Se estudiarán pacientes de cualquier edad, de ambos sexos, con estenosis aórtica crítica, a quienes se les realizó cirugía de cambio valvular aórtico, independientemente del tipo de válvula protésica implantada.

2.2 POBLACION ELEGIBLE

Se estudiarán pacientes de cualquier edad, de ambos sexos, con estenosis aórtica crítica, a quienes se les realizó cirugía de cambio valvular aórtico, independientemente del tipo de válvula protésica implantada, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de enero de 2011 hasta diciembre de 2012.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Cualquier edad.
- b) Ambos sexos
- c) Portadores de estenosis aórtica crítica sin contraindicaciones de cirugía cardíaca de cambio valvular.
- d) Paciente que se les realizó ecocardiograma y cuantificación de presión sistólica de arteria pulmonar, al menos 6 meses previos a su cirugía de cambio valvular.

3.1 CRITERIOS DE EXCLUSION

Paciente a quienes se les realizó otro tipo de cirugía adicional en el mismo tiempo quirúrgico del cambio valvular aórtico.

3.2 CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

4. MUESTREO

Se realizó muestreo no probabilístico secuencial. No se calculó muestra, ya que se incluyeron a todos los enfermos que cumplieron los criterios.

5. VARIABLES A ESTUDIAR

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS (INDEPENDIENTES)				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE
1) Edad en años	Edad en años.	Número de años.	Númerica discreta	FUENTE SECUNDARIA (EXPEDIENTE CLÍNICO)
2) Sexo masculino	Sexo masculino.	Sexo masculino.	CATEGORICA NOMINAL	
3) Diabetes	Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl, glucosa ≥ 200 mg/dl en cualquier momento con o sin síntomas, o glucosa ≥ 200 mg/dl a las 2 horas posterior a la ingesta de 75 gr de glucosa (según la Asociación Americana de Diabetes).	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de diabetes en el expediente clínico		
4) Hipertensión arterial (HAS)	Niveles de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos tomas con mas de un minuto de separación entre ellas (según JNC 7) ^a	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de HAS en el expediente clínico		
5) Dislipidemia	Nivel de colesterol LDL ≥ 100 mg/dl, o colesterol HDL ≤ 40 mg/dl (50 mg/dl en mujeres) o triglicéridos ≥ 150 mg/dl. (según ATP III) ^b	Presencia o ausencia (Sí o No) de antecedente de dislipidemia en el expediente clínico		

^a Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7).

^b National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III).

VARIABLES CLÍNICAS INDEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE
6) Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo previo a la cirugía.	Volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, determinado por ecocardiografía 2D.	Porcentaje de fracción de eyección reportado.	Numérica continua	SECUNDARIA
7) Presión sistólica de la arteria pulmonar previa a la cirugía	Calculado por gradiente de insuficiencia tricúspide corregida por colapso inspiratorio de la vena cava inferior.	PSAP en mmHg reportado.		
8) Tiempo de circulación extracorpórea.	Tiempo que se necesita conexión a bomba de circulación extracorpórea.	Tiempo en minutos		
9) Tiempo de pinzamiento aórtico	Tiempo que se pinza la aorta durante cirugía.	Tiempo en minutos		
10) Días de ventilación mecánica.	Días de ventilación mecánica invasiva.	Número de días.		
11) Tipo de válvula implantada	Pacientes a los que se les implanto válvula protésica mecánica.	Presencia o ausencia de implantación de válvula mecánica.		
12) Velocidad máxima aórtica.	Velocidad máxima de válvula aórtica medida por doppler continuo con ecocardiograma.	Valor en metros por segundo reportado.		
13) Gradiente medio de válvula aórtica.	Gradiente medio medido por doppler continuo en válvula aórtica.	Valor en mmHg reportado.		
14) Área valvular aórtica.	Área calculada por fórmula de continuidad con ecocardiografía doppler.	Valor reportado en cm ² .		
15) Creatinina sérica	Valor de creatinina medida en sangre periférica.	Valor en mg/dl.		

VARIABLES DEPENDIENTES				
16) Eventos acumulados posquirúrgicos	Muerte, síndrome de bajo gasto, falla ventricular derecha en la primera semana posquirúrgica.	Presencia de al menos un evento a 7 días de la cirugía.	CATEGORICA NOMINAL	Secundaria: - Revisión de expediente clínico (por eventos en INCICH)
17) Mortalidad	Muerte en la primera semana post quirúrgica	Presencia de muerte a 7 días de la cirugía.		
18) Síndrome de bajo gasto	Requerimiento de aminas vasoactivas (levosimedán, dobutamina) para mantener índice cardiaco adecuado después de 48 horas post quirúrgicos.	Presencia de síndrome de bajo gasto a 7 días de la cirugía.		
19) Falla ventricular derecha	Reporte de TAPSE menor a 15 mmHg en el post quirúrgico, en pacientes con TAPSE pre quirúrgico mayor de 15 mmHg,	Presencia de falla ventricular derecha 7 días de la cirugía.		
20) Sangrado mayor de lo habitual.	Sangrado post quirúrgico que requirió hemoderivados o intervención quirúrgica para su control.	Presencia de sangrado mayor de lo habitual a 7 días de la cirugía.		

6. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los resultados se analizarán con el programa SPSS versión 20.0. Se determinará normalidad y homogeneidad de varianzas de los datos. Si los datos cumplen con los requisitos de normalidad se utilizará la media como medida de tendencia central y desviación estándar con medida de dispersión. En caso contrario los datos se expresarán como mediana, mínimo y máximo. Las variables categóricas se expresarán como valor absoluto y porcentaje. Las diferencias de medias entre grupos se analizarán con ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis, según su distribución. Las variables categóricas se analizarán por Chi cuadrada. Se analizarán resultados con regresión logística de análisis multivariado.

7. ÉTICA

La investigación cumple con los “Principios éticos para la investigación en seres humanos” adoptados por 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 52ª Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000; y las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS en Ginebra 2002.

La publicación de resultados se regirá por la protección de la confidencialidad del participante, por lo que no se incluirán datos de identificación personal en el reporte (nombre, número de afiliación). Los datos solo serán manipulados por los investigadores, y se mantendrán en la base de datos solo con el fin de seguimiento clínico de los pacientes.

VIII.- RESULTADOS

En la tabla 1 se observan las características generales de la población incluida (n=125). Podemos observar que las características de la población se puede resumir en que se trata de pacientes con edad promedio de 58 años, 60% hombres, con baja incidencia de factores de riesgo cardiovasculares (predomino la hipertensión arterial, la cual se observó en 47%). Todos fueron sometidos a cambio valvular aórtico, con mediana de tiempo de circulación extracorpórea de 102 min. Las características eco cardiográficas de la población muestran fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 58% en promedio, con mediana de PSAP de 35 mmHg. Todos presentaban estenosis aórtica crítica. La función renal de la población era en general normal.

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES	
CARACTERISTICA	VALOR
Edad (años)	58.7±14.7
Sexo masculino	75 (60%)
Implantación de válvula mecánica	50 (40%)
Diabetes mellitus	30 (24%)
Hipertensión arterial	59 (47.2%)
Dislipidemia	37 (29.6%)
Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (mmHg)	58.2±12.6
Presión sistólica de arteria pulmonar (mmHg)	35 (18-102)
Velocidad de válvula aórtica (m/s)	4.78 (2.3-6.1)
Gradiente medio de válvula aórtica (mmHg)	60.1±15.5
Área válvula aórtica (cm ²)	0.62±0.17
Tiempo de circulación extracorpórea (min)	102 (60-228)
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	76 (34-168)
Creatinina sérica (mg/dl)	0.8 (0.5-1.8)
Días de ventilación mecánica invasiva	1 (1-15)

En la tabla 2 se muestra la población separada en grupos, dependiendo de su PSAP y FEVI. El 45% presentaban FEVI y PSAP normal. El grupo 2 son aquellos que presentaron niveles de PSAP sugestivos de hipertensión pulmonar, sin disfunción ventricular izquierda. El grupo 3, el menos prevalente (17%), son aquellos con hipertensión pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Podemos observar que el 55% presentaban hipertensión pulmonar.

TABLA 2. GRUPOS DE ESTUDIO		
GRUPO	FRECUENCIA	%
1. Sin hipertensión pulmonar	56	44.8
2. Con hipertensión pulmonar, sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	48	38.4
3. Con hipertensión pulmonar y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	21	16.8
TOTAL	125	100

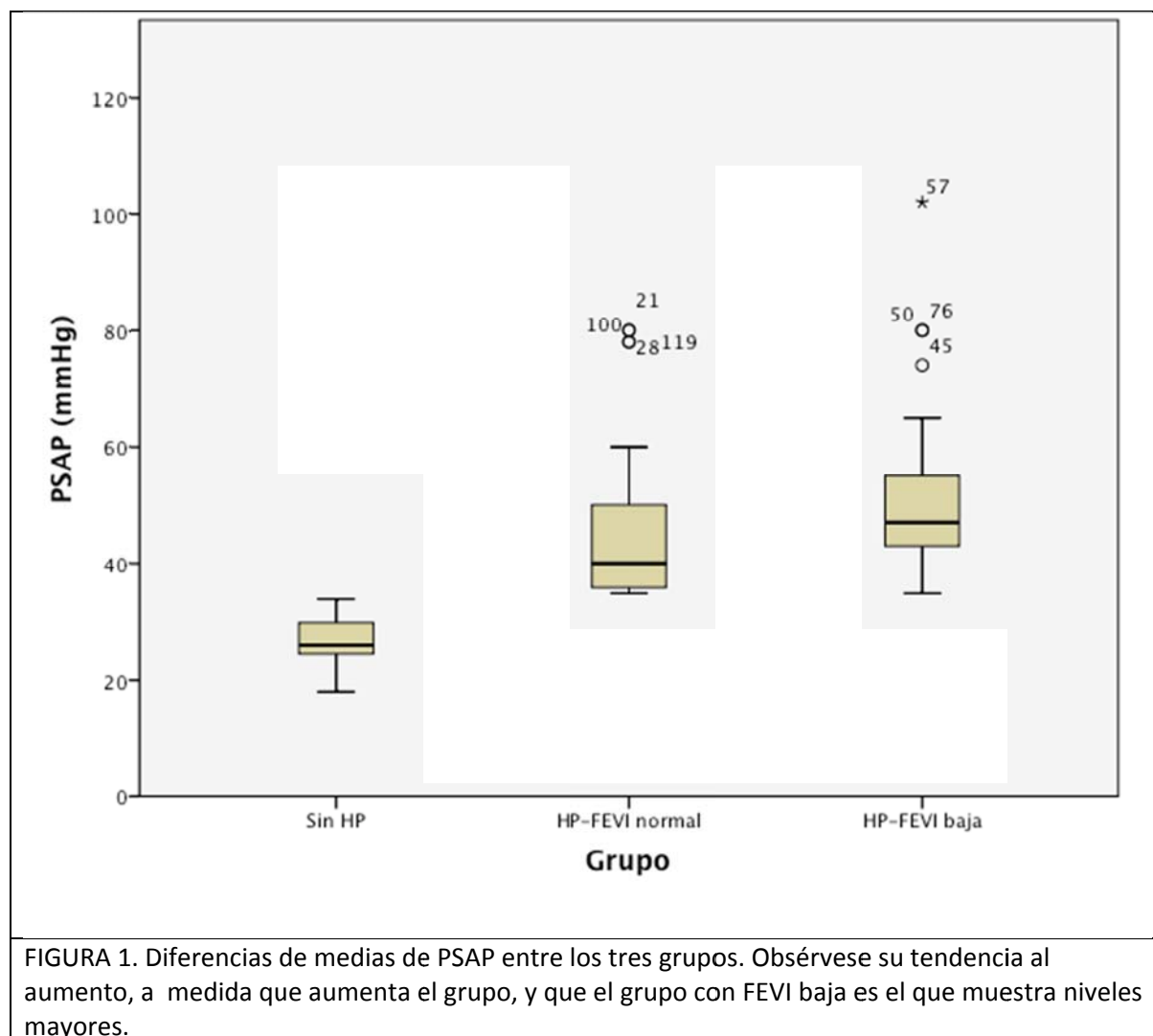
En la tabla 3 se observan los eventos adversos en la población. La complicación post quirúrgica más frecuente fue el síndrome de bajo gasto (30%), seguida de la falla ventricular derecha aguda. La mortalidad del cambio valvular aórtico en nuestra población fue de 1.6%.

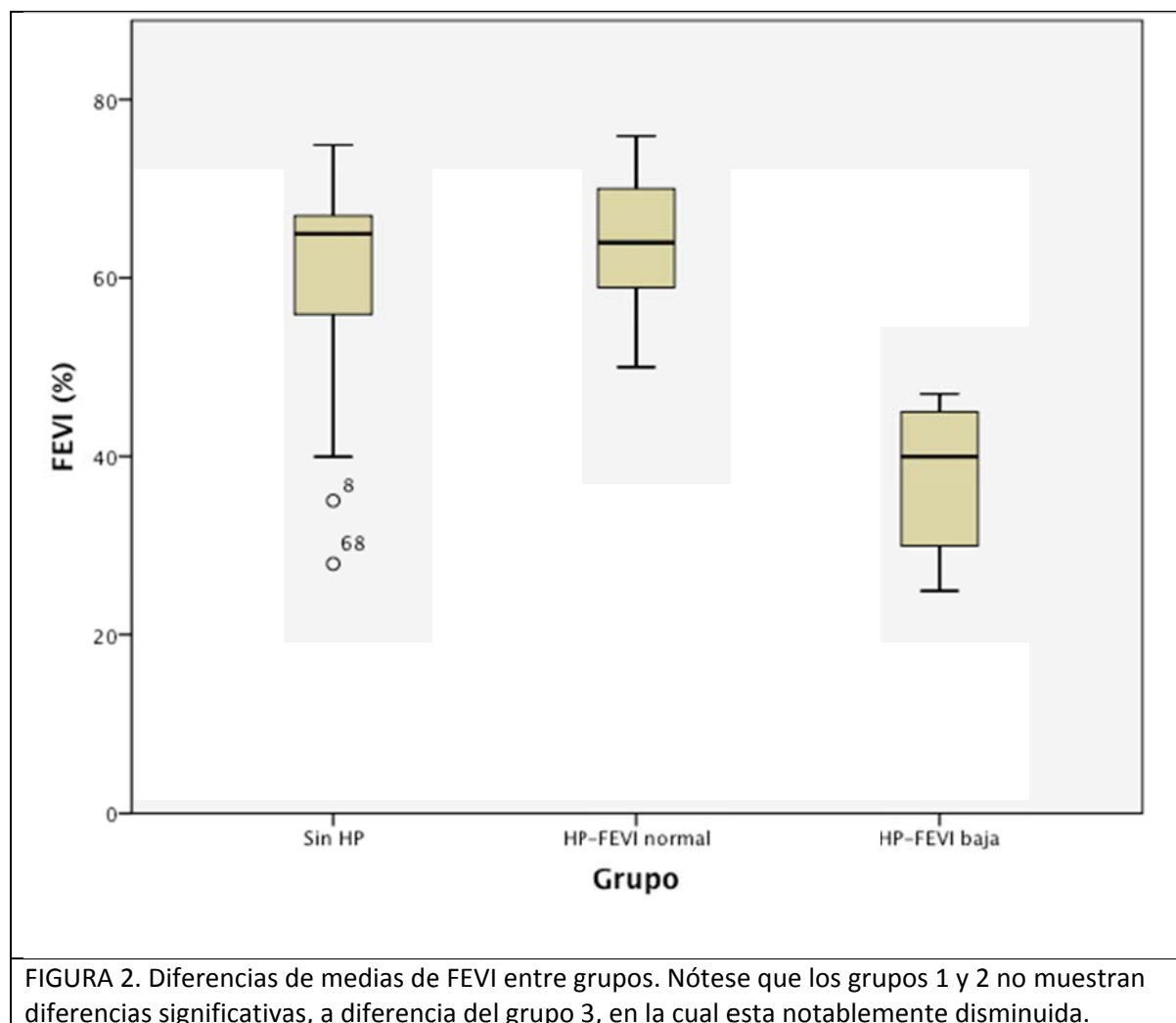
TABLA 3. EVENTOS ADVERSOS		
TIPO DE EVENTO	FRECUENCIA	%
Síndrome de bajo gasto cardíaco	38	30.4
Falla ventricular derecha aguda	29	23.2
Sagrado mayor de lo habitual	19	15.2
Muerte	2	1.6

En la tabla 4 se observan las características generales separadas por grupos. Se puede observar que las medias de la edad, FEVI y PSAP son diferentes entre los grupos, de forma significativa. Podemos observar que los niveles de PSAP en mmHg son mayores en los enfermos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en comparación que los que presentan función ventricular izquierda normal. Además, se observa que el sexo masculino fue más prevalente en lo grupos 1 y 3, lo que parece ser una tendencia, debido a un predominio de hombres en la

población general. En cuanto al tipo de válvula protésica implantada, podemos observar que en los grupos 2 y 3, la proporción es menor, a pesar que las medias de edades y las proporciones de comorbilidades no fueron diferentes entre los grupos. Finalmente, se observó que los pacientes de grupo 2 y 3 muestran más días de ventilación mecánica invasiva.

TABLA 4. CARACTERISTICAS GENERALES POR GRUPOS				
CARACTERISTICAS	GRUPO 1 (n=56)	GRUPO 2 (n=48)	GRUPO 3 (n=21)	Valor p
Edad (años)	56.5±14.9	60.9±15.9	59.2±10.2	0.30
Sexo masculino	35 (62%)	23(48%)	17(81%)	0.03
Implantación de válvula mecánica	30(54%)	14(30%)	6(29%)	0.02
Diabetes mellitus	15(27%)	11(23%)	4(20%)	0.80
Hipertensión arterial	29(52%)	21(44%)	9(43%)	0.65
Dislipidemia	16(29%)	14(29%)	7(33%)	0.92
Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (mmHg)	61.3±9.3	63.7±7.3	37.4±8.1	0.00
Presión sistólica de arteria pulmonar (mmHg)	26.5 (18-34)	45.1 (35-80)	53.1 (35-102)	0.00*
Velocidad de válvula aórtica (m/s)	4.69 (2.3-6.1)	4.84 (3.7-6)	4.59 (3.1-6.1)	0.52*
Gradiente medio de válvula aórtica (mmHg)	60.4±14.8	60.8±16.7	57.4±15.3	0.68
Área válvula aórtica (cm ²)	0.62±0.16	0.65±0.17	0.56±0.18	0.16
Tiempo de circulación extracorpórea (min)	101 (60-177)	109.6 (62-228)	102.2 (65-149)	0.62*
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	79.4 (34-162)	83.7 (44-168)	77.7 (47-105)	0.67*
Creatinina sérica (mg/dl)	0.81 (0.5-1.8)	0.85 (0.5-1.4)	0.93 (0.6-1.5)	0.09*
Días de ventilación mecánica invasiva	1 (1-5)	2 (1-15)	2 (1-10)	0.02*
* Prueba de Kruskal-Wallis				





En la tabla 5 se observan los eventos adversos por grupos. El síndrome de bajo gasto se presentó más frecuente en los pacientes con hipertensión pulmonar. La función ventricular izquierda no influyó en su incidencia, presentando proporciones similares los que presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y los que no la presentaban. En cambio, la falla ventricular derecha se presenta mucho más frecuente en los pacientes con hipertensión pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Se observa una tendencia no significativa de mayor sangrado en los pacientes con hipertensión pulmonar. En general, al agrupar los eventos, su incidencia fue mayor en los pacientes con hipertensión pulmonar, y mucho mayor en los que se les agrega disfunción ventricular izquierda.

TABLA 5. EVENTOS ADVERSOS POR GRUPOS				
CARACTERISTICAS	GRUPO 1 (n=56)	GRUPO 2 (n=48)	GRUPO 3 (n=21)	Valor p
Síndrome de bajo gasto cardíaco	9(16%)	20(42%)	9(43%)	0.01
Falla ventricular derecha aguda	9(16%)	10(21%)	10(48%)	0.01
Sangrado mayor de lo habitual	6(11%)	7(15%)	6(29%)	0.15
Muerte	0	2(4%)	0	0.20
Eventos acumulados (muerte, falla ventricular derecha aguda y síndrome de bajo gasto)	16(29%)	23(48%)	14(67%)	0.01

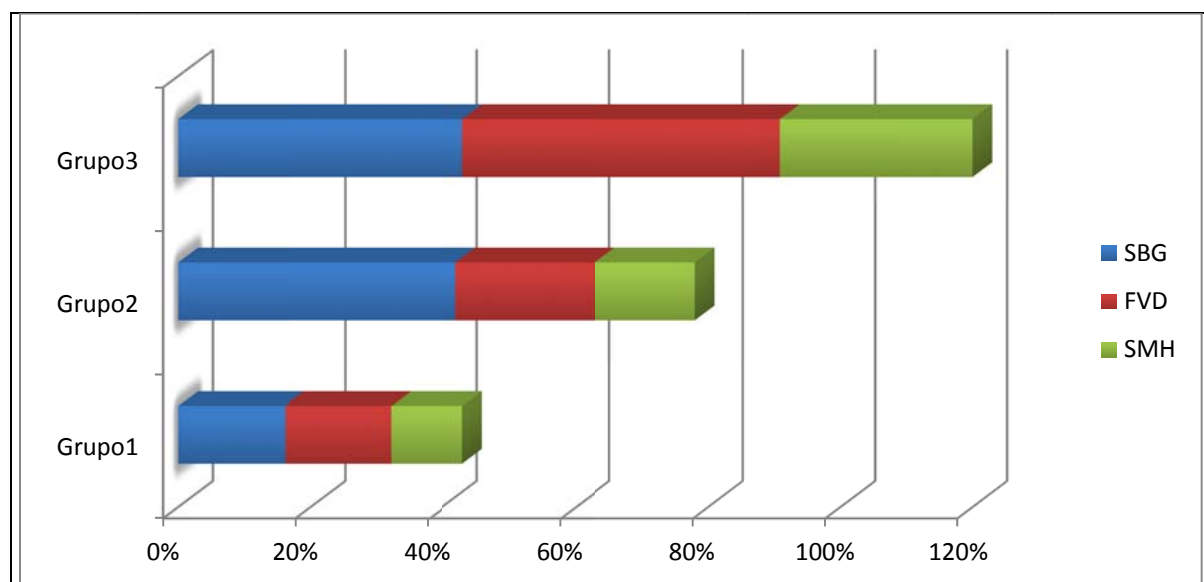


FIGURA 3. Gráfico de eventos adversos post-quirúrgicos. Se observa como las complicaciones presentadas son menores en el grupo 1 (sin HP), y como son mayores en el grupo 3 (HP con FEVI baja).

SBG: Síndrome de bajo gasto. FVD: Falla ventricular derecha. SMH: Sangrado mayor a lo habitual

En la tabla 6 dividimos la población por grado de hipertensión pulmonar. La mayoría presentaban HP leve a moderada. Al evaluar los eventos adversos, observamos que el síndrome de bajo gasto y sangrado mayor de lo habitual no muestran diferencias significativas entre los grados de HP, aunque parece haber una tendencia a mayores tasas de estos eventos, al

aumentar el grado de HP. El síndrome de bajo gasto muestra diferencia significativa entre los pacientes que no tienen HP, en comparación de los que sí la tienen. El presentar diferente grado de HP no mostro diferencia. Por último, los eventos acumulados muestran el mismo comportamiento, con una tasa significativamente mayor en los que presentan HP, sin importar su grado.

EVENTOS	Sin HP (PSAP<35 mmHg) n=56	HP leve a moderada (PSAP 35-59 mmHg) n=59	HP grave (PSAP≥60 mmHg) n=10	Valor p
Síndrome de bajo gasto cardíaco	9(16%)	25(42%)	4(40%)	0.01
Falla ventricular derecha aguda	9(16%)	18(31%)	2(20%)	0.18
Sangrado mayor de lo habitual	6(11%)	13(22%)	0	0.09
EVENTOS ACUMULADOS	16 (29%)	32(54%)	5(50%)	0.02

Finalmente, se realizó una regresión logística en la que se incluyeron las variables que mostraron significancia estadística en los análisis bivariados. Se excluyó la variable de días de ventilación mecánica, por mostrar colinearidad con la variable dependiente. En este análisis se observa que las variables de presentar hipertensión pulmonar y disfunción ventricular izquierda a la vez, son los factores de riesgo significativos de presentar eventos acumulados. El presentar hipertensión pulmonar aumenta el riesgo 2.3 veces de presentar eventos acumulados, y si se agrega disfunción ventricular izquierda, el riesgo aumenta 5.2 veces.

VARIABLE	Beta	Wald	OR (I.C. 95%)	Valor p
Sexo masculino	-0.227	0.38	0.78 (0.36-1.71)	0.53
Implantación de válvula mecánica	-0.045	0.01	0.95(0.43-2.1)	0.91
Grupo 2: HP, con FEVI normal	0.833	3.78	2.3(0.9-5.3)	0.05
Grupo 3: HP y FEVI baja	1.649	8.46	5.2(1.7-15.8)	0.00

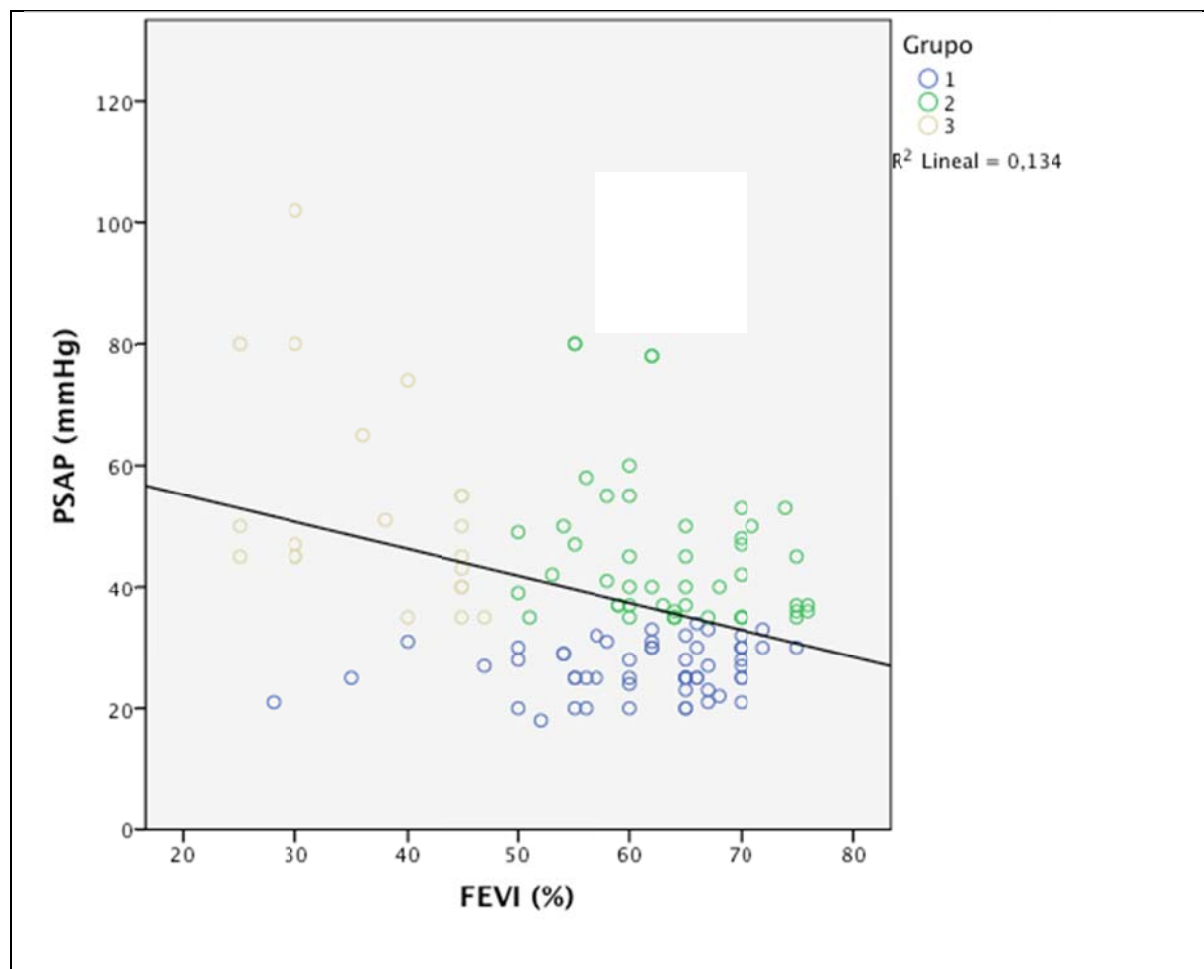


FIGURA 4. Se observa una correlación inversa entre el valor de PSAP y la FEVI. El coeficiente de correlación es de -0.25 con una $p=0.006$.

IX.-DISCUSIÓN

Para el estudio de los pacientes se dividió a la población en tres grupos, el grupo I corresponde a los pacientes con Estenosis aórtica severa sin hipertensión pulmonar y con función ventricular izquierda conservada, el grupo II, corresponde a los pacientes con EAS con función ventricular conservada pero con HP, el tercer grupo se conformó por los pacientes que presentaban estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda, además de HP.

En los resultados de este estudio, podemos observar que la asociación de HP a estenosis aórtica severa es hasta del 55% en nuestra población, con una mayor prevalencia en pacientes sin disfunción sistólica 48% contra el 21% de los pacientes que presentaba disfunción sistólica, con un aumento en su incidencia similar a la que se reporta en la literatura. La mortalidad perioperatoria de la cirugía de cambio valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica e hipertensión pulmonar es bastante aceptable con una incidencia del 1.2%, menor a lo reportado en los estudios, sin embargo las dos complicaciones mayormente asociadas a HP en la estenosis aórtica son el síndrome de bajo gasto postquirúrgico y la disfunción ventricular derecha con tasas del 38% y del 29% respectivamente. El grado de hipertensión pulmonar correlaciona de forma directamente proporcional a grado de disfunción ventricular, es decir los pacientes con disfunción ventricular izquierda grave, fueron los pacientes que presentaron mayor grado de HP, dato que correlaciona con los diversos estudios consultados. En general la población estudiada presentó una mediana de edad menor a la referida en la literatura (mediana de 56 años de edad) con bajo índice de comorbilidades asociadas a riesgo quirúrgico. Esto podría relacionarse a un predominio de etiología reumática en nuestro medio a diferencia del predominio de la valvulopatía degenerativa de los países desarrollados lo que implica mayor edad y mayor comorbilidades es decir una diferencia en las características de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, por lo tanto pudiera considerarse un replanteamiento en las escalas de evaluación de nuestro medio.

La HP se relacionó claramente a complicaciones postquirúrgicas independientemente del grado de HP o de la función ventricular izquierda, lo que persiste después del análisis multivariado, por lo que se consideró como un factor independiente para complicaciones postquirúrgicas, es

decir, la sola presencia de hipertensión pulmonar independientemente del grado de severidad, predice por sí misma eventos adversos postquirúrgicos, esto cobra relevancia si tomamos en cuenta que el EuroSCORE II solo toma en cuenta la HP severa (>60 mmHg) para la predicción de la mortalidad, dejando fuera a pacientes con HP de ligera moderada, los cuales podría tener un riesgo similar de eventos adversos postquirúrgicos.

En la mortalidad no hubo diferencia estadísticamente significativa en los tres grupos.

X.- CONCLUSIÓN

La hipertensión pulmonar asociada a estenosis aórtica conlleva un mayor riesgo de eventos adversos acumulados postquirúrgicos de cambio valvular aórtico, independientemente del grado de hipertensión pulmonar, el riesgo se magnifica en aquellos pacientes que presentan disfunción ventricular izquierda.

XI.- REFERENCIAS

1. Lung, B. & Vahanian, A. *Nat. Rev. Cardiol.* 8, 162–172 (2011); January 2011; doi:10.1038/nrcardio.2010.202
2. M. Guazzi and N. Galié. Pulmonary hypertension in left heart disease; *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 338–346
3. Soler-Soler, J. & Galve, E. worldwide perspective of valve disease. *Heart* 83, 721–725 (2000). (1)
4. Carapetis, J. R., Steer, A. C., Mulholland, E. K. & weber, M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect. Dis.* 5, 685–694 (2005). (2)
5. Carapetis, J. R. Rheumatic heart disease in Asia. *Circulation* 118, 2748–2753 (2008). (3)
6. Bonow, R. O. et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, e1–e142 (2008). (4)
7. Nkomo, V.T. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368, 1005–1011 (2006) (5)
8. Tutar, E., Ekici, F., Atalay, S. & Nacar, N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am. Heart J.* 150, 513–515 (2005). (6)
9. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95:2262-70. (7)
10. STS national database. STS U.S. cardiac surgery database: 1997 Aortic valve replacement patients: preoperative risk variables. Chicago: Society of Thoracic Surgeons; 2000 [accedido 10 May 2006]. Disponible en: [http:// www.ctsnet.org/doc/3031](http://www.ctsnet.org/doc/3031) (8)
11. T. Kiefer., T. Bashore; Hindawi Publishing Corporation *Pulmonary Medicine* Volume 2011, Article ID 381787, 11 pages doi:10.1155/2011/381787.
12. West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995; 92: 622–631.
13. Kurdak SS, Namba Y, Fu Z, et al. Effect of increased duration of high perfusion pressure on stress failure of pulmonary capillaries. *Microvasc Res* 1995; 50: 235–248.

14. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504–509.
15. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–1739.
16. Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 974–982.
17. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589–596.
18. C. Zuern; C. Eick. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* (2012) 101:81–88.
19. I. Ben-Dor; S. Goldstein. Clinical Profile, Prognostic Implication, and Response to Treatment of Pulmonary Hypertension in Patients With Severe Aortic Stenosis; *The American Journal of Cardiology* (2011;107:1046–1051).
20. S. Melby; M. Moon. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2011;141:1424-30).
21. A. Cam; S. Goel. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2011;142:800-8).
22. M. Di Eusano; D. Fortuna. Aortic valve replacement: Results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2011;141:940-7).
23. J. Malouf; M. Enriquez-Sarano. Severe Pulmonary Hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. (2002; 40: 789-95).