



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

*EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON VÁLVULA PROTÉSICA BIOLÓGICA  
EN POSICIÓN AÓRTICA CON SISTEMA ANTICALCIFICANTE MANUFACTURADA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ".*

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS.**

**PRESENTA:**

**HUITZILIHUITL SAUCEDO OROZCO**

***TUTORES:***

*DRA. GABRIELA MELENDEZ RAMIREZ.*

*DEPARTAMENTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA, INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ".*

**DR. PEDRO ANTONIO REYES LOPEZ.**

**DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN. INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ".**

***CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO DE 2019.***



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# Índice

## A

**Ajuste de riesgo., 8**  
**Apéndice, 22**

## B

**Bibliografía., 21**

## C

**Complicaciones., 18**  
**Contexto y fundamentos., 3**  
**Contexto., 5**

## D

**Datos de las variables de resultado., 10**  
**Datos descriptivos., 9**  
**Discusión., 19**  
**Diseño del estudio., 5**  
**Disfunción valvular protésica., 15**

## I

**Introducción., 3**

## M

**Métodos estadísticos., 7**  
**Métodos., 5**

## O

**Objetivos., 5**

## P

**Participantes., 5, 8**

## R

**Resultados., 8**

## S

**Sesgos., 7**  
**Supervivencia, 12**

## T

**Tamaño de la muestra., 7**

## V

**Variables y fuentes de medida., 6**

## **1. Título.**

*Evolución a largo plazo de los pacientes con válvula protésica biológica en posición aórtica con sistema anticalcificante manufacturada en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".*

## **2. Introducción.**

### **2.1. Contexto y fundamentos.**

La enfermedad valvular aórtica es la valvulopatía más frecuente en Europa y Estados Unidos de América, por su parte México no es la excepción sin embargo se desconoce con exactitud la frecuencia. La presentación más frecuente es la estenosis degenerativa, el segundo lugar la valvulopatía congénita y finalmente valvulopatía reumática la cual es cada vez menos frecuente<sup>1</sup>. La estenosis aórtica tiene una prevalencia que incrementa con la edad: 0.2 % a edad de entre los 50 a 59 años, 1.3 % a edades de 60 a 69 años y hasta 9.8 % para edades de 80 a 89 años<sup>2</sup>. El tratamiento de la enfermedad valvular actualmente se basa en la colocación de prótesis mecánica o biológica el cual inició con el Dr. Charles A. Hufnagel, en la Universidad de Georgetown el 11 de septiembre de 1952<sup>3</sup>, desde entonces ha habido mejoría en los métodos de fabricación y técnicas quirúrgicas de colocación protésica en beneficio del paciente con enfermedad valvular cardiaca. En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH) se han fabricado desde el año 1976<sup>4</sup> bioprótesis valvulares. Dichas prótesis han sufrido un proceso evolutivo desde prótesis de duramadre hasta la producción actual de pericardio bovino las cuales han mostrado una buena resistencia y baja trombogenicidad y fueron evaluadas en distintas posiciones valvulares de forma hemodinámica y cinemática con resultados satisfactorios<sup>5</sup>. Se cuenta con tres modelos: una bioprótesis de tejido porcino, una de pericardio bovino, ambos con un anillo flexible fabricado con una aleación de metales y un polímero y la última de ellas una prótesis porcina sin soporte; a las cuales se les adiciona el sistema de anticalcificación también fabricado en el INC<sup>6</sup>.

En 1992 se realizó una revisión de 1068 válvulas protésicas de manufactura en el INC, con seguimiento por 13 años, colocadas en distintas posiciones de estas; un total de 234 en

posición aortica, se encontraron 161 pacientes con disfunción de la válvula debido a calcificación o ruptura, 23 presentaron hemólisis y 19 endocarditis bacteriana tardía. De los 1068 pacientes el 50% estaban recibiendo anticoagulación. El 6.5% presentó embolismo sistémico<sup>7</sup>. También se ha realizado revisiones de la evaluación post quirúrgica de las válvulas protésicas. Carmona-Ruiz HA y cols, evaluaron a 36 pacientes con prótesis biológica INC en posición aortica, se realizó evaluación hemodinámica posquirúrgica temprana (menor a cuatro semanas); la media de gradientes máximo/medio fue de 29.2/16.7 mmHg, 24.9/14 mmHg y 17.2/8.6 mmHg para las prótesis de tamaños 20, 22 y 24 mm respectivamente<sup>8</sup>. Dentro de la evaluación del funcionamiento de las válvulas protésicas la Asociación Americana del Corazón (AHA) en 2009 en el documento “Recomendaciones para la evaluación de válvulas protésicas con ecocardiografía y ultrasonido Doppler” sugiere realizar ecocardiograma de referencia postoperatorio entre la semana dos a cuatro posterior al egreso hospitalario, la función ventricular se ha recuperado y se ha corregido el estado hiperdinámico, se menciona en dichas guías que en los pacientes con válvulas biológicas, debe ser considerado el seguimiento ecocardiográfico de forma anual después de 5 años, independientemente del estado clínico. Para la evaluación de las prótesis en posición aórtica recomiendan la obtención de ecocardiograma Doppler de la valvular protésica aortica en donde se deberán obtener: velocidad pico (m/s), gradiente medio (mmHg), contorno de la velocidad de flujo, tiempo de aceleración (ms), índice de velocidad Doppler, área de orificio efectivo (EOA), presencia, localización y severidad de regurgitación, evaluar dimensiones de ventrículo izquierdo e hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>9</sup>. El servicio de ecocardiografía y hemodinámica no invasiva del INC propuso la realización de ecocardiograma transtorácico (ETT) en un periodo de 24 a 48 horas para descartar complicaciones agudas, en el periodo post quirúrgico temprano (desde las 48 horas hasta el alta hospitalaria) e idealmente se debe realizar entre las 2 a 4 semanas en condiciones hemodinámicas estables y para el seguimiento en consulta externa realizar ecocardiograma de control entre los 3 y 6 meses<sup>8</sup>.

En el seguimiento que se les ha dado a la bioprótesis INC por más de 10 años mostró resultados satisfactorios y no inferioridad a las bioprótesis importadas, entre las causas de disfunción se destaca la calcificación, lo que se asoció a que en el pasado la bioprótesis INC se preparaba y conservaba con el método tradicional (glutaraldehido-formaldehido), pero en

el 2002 se agregó un sistema anticalcificante desarrollado en el INC, por lo que se espera que aumente de manera considerable la vida media de la bioprótesis<sup>8</sup>.

### **3. Objetivos.**

#### **3.1. Objetivo primario.**

Identificar la supervivencia de la bioprótesis en posición aortica.

#### **3.2. Objetivo secundarios.**

Complicaciones, el perfil hemodinámico ecocardiográfico de los pacientes a los cuales se implanto bioprótesis en posición aortica fabricada en el Instituto Nacional de Cardiología a largo plazo con sistema anticalcificante.

### **4. Métodos.**

#### **4.1. Diseño del estudio.**

Se trata de una cohorte ambispectiva.

### **5. Contexto.**

La población de estudio fueron pacientes a los cuales se les haya implantado una bioprótesis INC en posición aórtica en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” durante el periodo de Enero de 2002 a Mayo de 2017. Se identificaron y recabaron a los expedientes clínicos del servicio de archivo médico y electrónico del INC.

### **6. Participantes.**

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, que cuenten con seguimiento en consulta externa y ETT post quirúrgico temprano o tardío a la implantación de bioprótesis

INC en posición aórtica. Como criterios de exclusión pacientes que se haya colocado más de una válvula protésica (tricúspidea, pulmonar o mitral) y los criterios de eliminación pérdida de seguimiento en servicio de consulta externa posterior a la intervención quirúrgica e imposibilidad de contactar durante el seguimiento.

## **7. Variables y fuentes de medida.**

Las variables estudiadas que se obtuvieron en el expediente clínico electrónico de forma retrospectiva fueron peso (kg), talla (m), IMC, superficie corporal (m<sup>2</sup>), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial (mmHg), diagnóstico pre-quirúrgico, fecha quirúrgica, número de bioprótesis, hemoglobina (mg/dl) y hematocrito (%), clase funcional mediante la clasificación de la asociación del corazón de Nueva York (NYHA), presencia de comorbilidad como insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad vascular cerebral hemorrágica u isquémica y muerte por cualquier causa. Se incluyó si el paciente recibió ácido acetil salicílico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), estatinas y anticoagulación oral (ACO).

## **8. Variables ecocardiográficas y medidas.**

Se evaluó reporte de estudio ecocardiográfico transtorácico bidimensional el cual se realizó por ecocardiografistas certificados por el Consejo Mexicano de Cardiología con ecocardiógrafos Phillips EPIC 7 con transductor 2D Array 3D Convex (1-6 Mhz), General Electric Vivid 7 con transductor 2D sectorial cardíaca ConfortScan 3S (1.5-3.8 MHz), Siemens Acuson 2000 con transductor 4C1 y Phillips iE33 con transductor PureWare cardiac sector S5-1 (1-5 MHz).

La adquisición del ecocardiograma transtorácico se realizó siguiendo el protocolo establecido por parte del laboratorio de ecocardiografía y hemodinámica no invasiva del INC, las recomendaciones por parte de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) para el uso de la ecocardiografía en ensayos clínicos<sup>10</sup> y para la evaluaciones de válvulas protésicas las recomendaciones por parte de la ASE para la cuantificación de cavidades cardíacas<sup>11</sup>.

Se recabaron variables como lo son velocidad pico en válvula protésica (m/s), gradiente medio (mm/Hg), gradiente máximo (mm/Hg), tiempo de aceleración (m/s), índice de velocidad Doppler (*Velocidad máxima TSVI/velocidad del jet a través de la válvula protésica aórtica*), área de orificio efectivo ( $EOA = \frac{\text{Área de sección transversal del TSVI} \times \text{ITV del TSVI}}{\text{ITV válvula protésica aórtica}}$ ), evaluar presencia, localización y severidad de la regurgitación, dimensiones de ventrículo izquierdo e hipertrofia de VI.

### **9. Sesgos.**

Existe sesgo de inicio de tiempo debido a que la fecha quirúrgica es distintas en los participantes.

### **10. Tamaño de la muestra.**

Se decide incluir a la totalidad de los pacientes que se sometieron a cambio valvular aórtico al tratarse de un estudio de supervivencia.

### **11. Variables cuantitativas.**

La edad se catalogo por grupos etarios uno menor de 50 años, 50 a 60 años y mayores de 60 años debido a la indicación de colocación de bioprótesis

### **12. Métodos estadísticos.**

El análisis estadístico se evaluó normalidad de las variables continuas con prueba de Kolmogorov, las variables continuas serán expresadas en media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rangos inter-cuartiles de acuerdo a la distribución. Las variables categóricas fueron expresadas en número y porcentaje. Diferencias entre grupos fueron consideradas como significativas cuando  $p < 0.05$ .



Se valoró la supervivencia sin eventos cardiovasculares mayores (MACE) con curvas de Kaplan Meier y su significancia con la prueba de rango logarítmico.

El análisis multivariado de la supervivencia observada se basó en modelo de riesgos proporcionales de Cox<sup>12</sup> usando un abordaje escalonado. Las variables explicativas fueron categóricas. Se usó hazard relativo  $RH = \exp(\beta_1)$  como indicador de riesgo de muerte en los distintos grupos, donde  $\beta_1$  fue el parámetro básico en el modelo de Cox.

### **12.1. Ajuste de riesgo.**

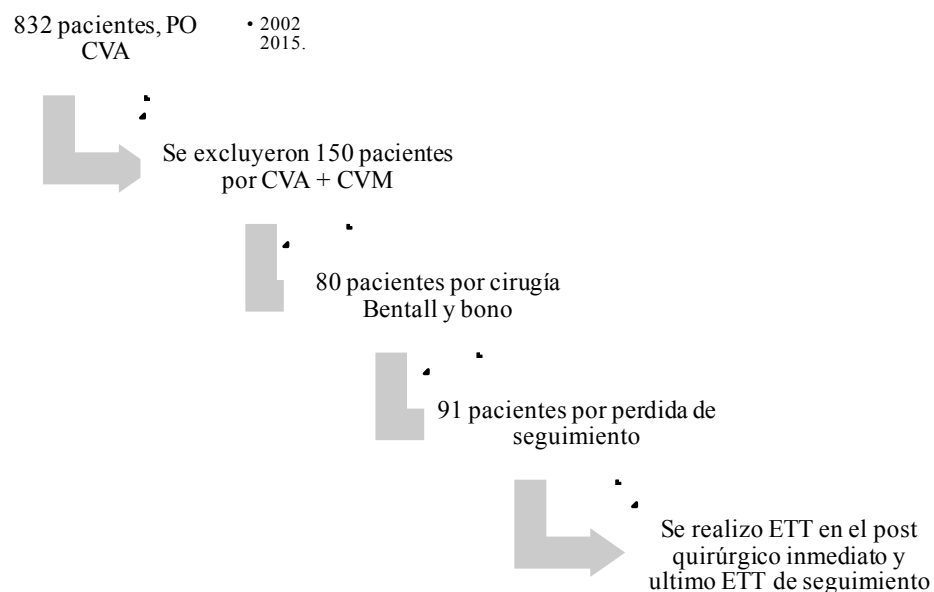
Las variables enumeradas en el *apéndice 1* fueron incluidas en el modelo multivariado con una estrategia de modelo saturado (*apéndice 2*)<sup>13</sup>. Para el ajuste de número de prótesis no se presentaron datos perdidos, se ocluyeron al modelo de análisis multivariado y se evaluó interacciones de 2 vías con el tamaño y cualquier variables ajustada de riesgo y de 3 vías con edad y género.

## **13. Resultados.**

### **13.1. Participantes.**

Se analizaron un total de 832 pacientes a los cuales se les realizó cambio valvular aórtico (CVA) por bioprótesis INC en el periodo de enero de 2002 a diciembre de 2015, de los cuales se excluyeron principalmente por coexistir colocación de bioprótesis en distinta posición; el CVA y cambio valvular mitral (CVM) de forma simultánea con 150 pacientes (18%), CVA, CVM y cambio valvular tricuspideo (CVT) 15 (1.8 %), CVA y CVT 33 pacientes (3.9 %), 191 pacientes (11.65 %) por falta de seguimiento mayor a 24 meses y 80 pacientes (9.6 %) los cuales se sometieron a cirugía tipo Bentall de Bono (*ver gráfico 1*).

## Grafico 1. Diagrama de flujo



PO, post operado; CVA, cambio valvular aórtico; CVM, cambio valvular mitral; ETT, ecocardiograma transtorácico.

### 14. Datos descriptivos.

Del total de pacientes analizados 363 se presentan las características demográficas (*ver tabla*), destaca la obesidad grado I en el 32.51 %.

**Tabla 1. Características demográficas.**

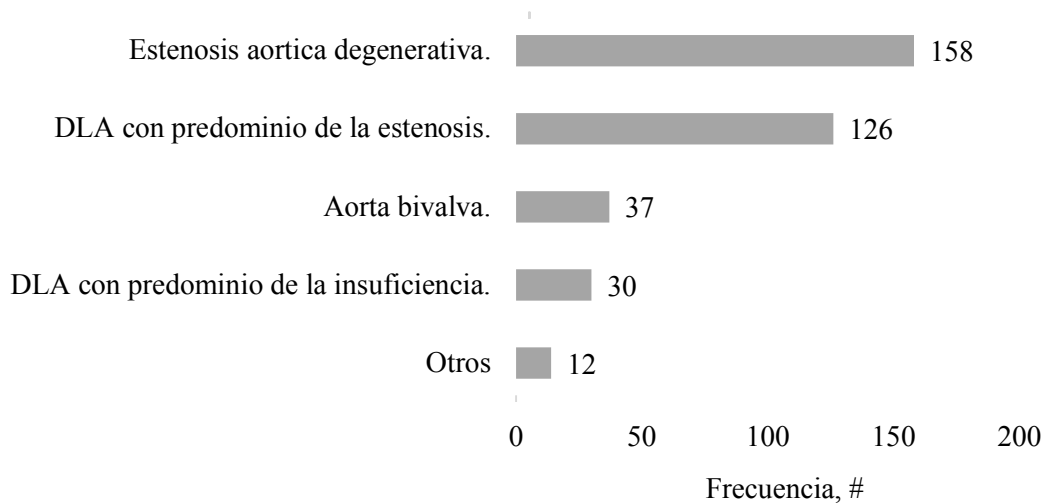
Variables	n=363
Edad, (años)	68 ± 13.33
Género masculino, #, %	225, (61.98 %)
IMC (kg/m2), mediana, RIC	26.55 (23 – 28)
Obesidad grado I, %	32.51
Tabaco, %	15.98
Hipertensión arterial sistémica, #, %	255, (70.25%)
Diabetes Mellitus tipo 2, %	26.72

Dislipidemia, %	48.34
Fibrilación auricular, %	6.06
Hemoglobina (mg/dl), mediana, RIC	14 (12.5 -15.1)
Creatinina sérica, mediana, RIC	0.9 (0.79 -1.1)
ASA, %	79.56
ACO, %	15.98
EAO degenerativa, %	43.25
CRI, DLA, %	34.71
Bioprótesis INC, tamaño 22, #, %	143 (39.39 %)

IMC, índice de masa corporal; ASA, ácido acetil salicílico; ACO, anticoagulación oral; EAO, estenosis aortica; CRI, cardiopatía reumática inactiva; DLA, doble lesión aortica.

El diagnóstico pre-quirúrgico que predominó fue la estenosis aortica degenerativa con un 43 % (157 pacientes) (*ver gráfico 2*).

**Gráfico 2. Diagnóstico pre-quirúrgico.**



De importancia es que el 63.91 % de los pacientes tenían al momento quirúrgico CF III de la NYHA.

15. Datos de las variables de resultado.

En el instituto nacional de cardiología “Ignacio Chávez” se colocan distintos numero de prótesis valvulares (*ver tabla*).

**Tabla 1. Frecuencia por numero de prótesis biológica aortica INC.**

Numero de prótesis	n=363	%
18	10	2.75
20	83	22.87
21	3	0.83
22	143	39.39
23	4	1.1
24	81	22.31
25	3	0.83
26	30	8.26
27	2	0.55
28	4	1.1

La bioprótesis INC que en mayor frecuencia fue implantada en posición aortica fue el número 22 en un total de 143 pacientes (39.33 %), la media de la velocidad pico fue de 2.35 m/s, con una media de gradiente máximo de 26.64 mm/Hg, la bioprótesis con mayor velocidad pico fue la numero 18 con una media de 3.12 m/s, con un gradiente máximo de 45 mm/hg y medio de 24.33 mm/Hg (*ver tabla 2*).

**Tabla 2. Características hemodinámicas de los distintos tamaños de bioprótesis obtenidas por ecocardiografía transtorácica bidimensional Doppler.**

Variable	Numero de prótesis.			
	18 n=10	20 n=83	22 n=143	24 n=82
Velocidad pico (m/s), x, DS	3.1 (0.9)	2.8 (0.7)	2.4 (0.54)	2.07 (18-24.7)*
Gradiente máximo (mm/Hg), x, DS	45 (21.9)	34.8 (20.4)	26.6 (10.3)	19 (14-28)*
Gradiente medio (mm/Hg), x, DS	24.3 (11.9)	19.8 (13.3)	14.7 (6.3)	10 (70-14.7)*

\* se expresa en media y percentil 25 y 75 debido a la distribución de los datos.

La función ventricular izquierda cuantificada por la fracción de expulsión posterior al evento quirúrgico presento una mediana de 58 % con un rango intercuartil de 23 a 74 %, la función ventricular derecha evaluada por TAPSE mediana de 14 mm (9-24 mm) y PSAP con mediana 34 mmhg (19-65 mmHg). Se realizó ETT de seguimiento a 143 (17.18 %) pacientes únicamente, la media de meses entre la fecha quirúrgica y ultimo ETT fue de  $54.79 \pm 37.78$  meses.

## 16. Resultados principales.

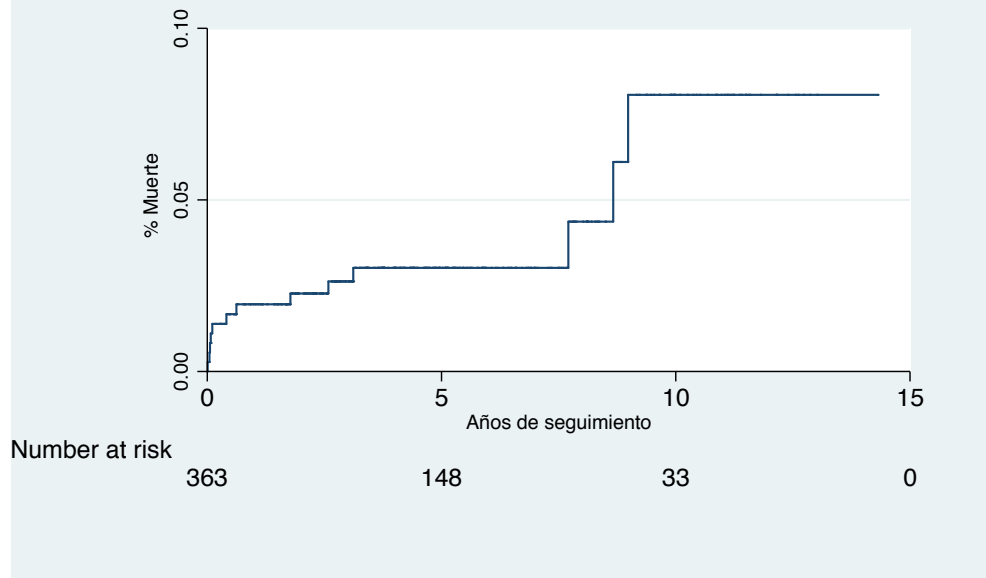
### 16.1. Supervivencia

La supervivencia en pacientes a los cuales se les coloco bioprótesis en posición aortica es del 90.02 %, se presentaron 13 muertes en un seguimiento de 14 años (*ver tabla 3 y grafico 3*). El genero no mostro significancia en la supervivencia (Log-Rank, p 0.54) a su vez el grupo de edad de mas de 60 años presento un total de 11 muertes sin embargo en el análisis estratificado no mostro diferencias significativas (Wilcoxon, p 0.84).

**Tabla 3. Cuadro de vida para pacientes post operados de cambio valvular por prótesis biológica INC.**

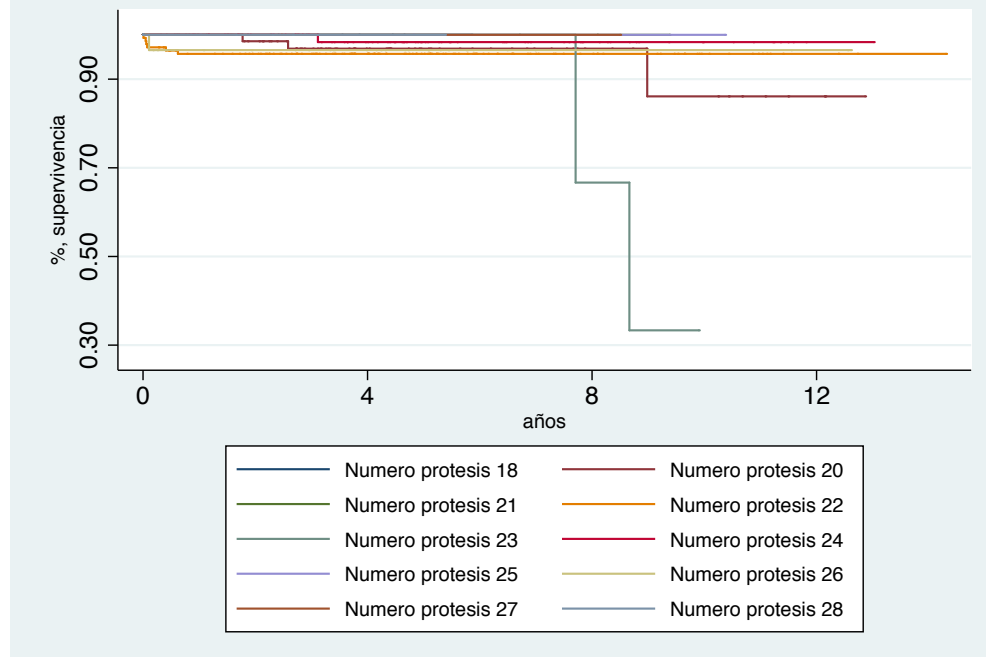
Periodo en años después del diagnostico	Perdidas (n)	Muertes (n)	Pacientes en riesgo (n)	Proporción de supervivencia	Error estándar
0-4	121	10	330	0.96	0.01
4-8	133	1	199	0.96	0.01
8-12	54	2	65	0.90	0.03
12-16	9	0	9	0.90	0.03

Grafico 3. Kaplan-Meier. Proporción de incidencia acumulada (1- supervivencia)



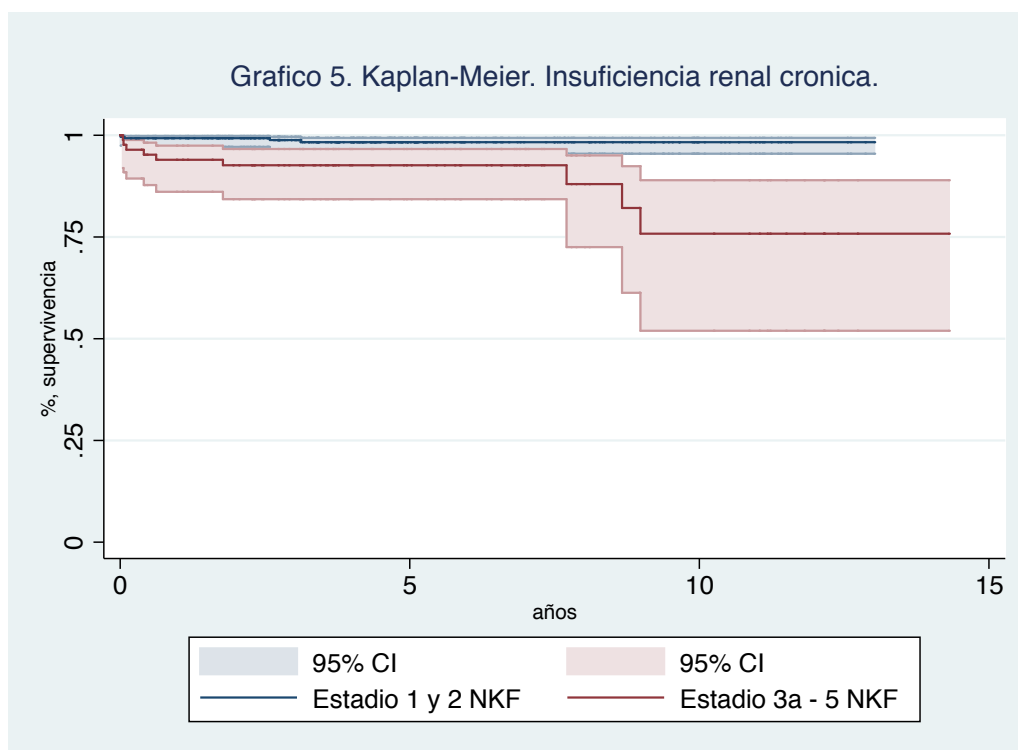
El número de prótesis biológica mostró significancia en eventos tardíos (Peto-Peto,  $p = 0.04$  y Fleming-Harrington,  $p = 0.00$ ) no así para eventos tempranos (Wilcoxon,  $p = 0.91$  y Tarone-Ware,  $p = 0.65$ ) (ver gráfico 4).

Grafico 4. Kaplan-Meier. Supervivencia por número de prótesis INC.



La bioprótesis que presento mayor supervivencia fue la número 22 con una media restringida de 13.70 años (IC 13.22 – 14.17). El deterioro de la tasa de filtrado glomerular en estadios 3a – 5 de NKF mostro significancia siendo menor la supervivencia en pacientes con IRC (Log-Rank, p 0.00) (ver grafico 5).

Por otra parte la función biventricular evaluada mediante ecocardiografía transtorácica con FEVI y TAPSE no mostraron significancia en la supervivencia (Wilcoxon, p 0.52 y 0.40 respectivamente). El uso de anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K mostro significancia siendo menor en los pacientes que recibieron anticoagulación (Log-Rank, p 0.00).



Se evaluó la asociación de las variables con la supervivencia mediante análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, las variables que se incluyeron fueron obtenidas mediante análisis univariado fueron numero de prótesis, uso de ACO, insuficiencia renal crónica (ver

tabla 4). Se evaluó interacciones las cuales no se presentaron, se confirmó la suposición de proporcionalidad del modelo.

**Tabla 4. Modelo de regresión de Cox mostrando el efecto de las variables en el riesgo de muerte en pacientes PO CVA prótesis biológica INC.**

Variable	Coefficiente (beta)	Error estándar	Hazard ratio	IC 95 %	p
Numero de prótesis 23	1.54	0.83	4.71	0.91– 24.31	0.06
Uso de anticoagulación oral	1.31	0.58	3.71	1.17 – 11.80	0.02
Insuficiencia renal crónica*	1.68	0.62	5.38	1.58 – 18.25	0.00

\* Estadio 3a - 5 de National Kidney Foundation.

La presencia de insuficiencia renal crónica se asocia a 18 veces más riesgo de muerte en pacientes que se sometieron a CVA, la bioprótesis número 23 a pesar que solo se colocaron cuatro mostró 24 veces más riesgo de muerte.

## 17. Otros análisis.

### 17.1. Disfunción valvular protésica.

La disfunción valvular protésica al final del seguimiento se presentó en 64 pacientes (20.54 %), la principal complicación fue la estenosis valvular protésica importante un total de 14 pacientes (22.95 %) debido a calcificación valvular protésica (*ver gráfico 6 y tabla 5*).

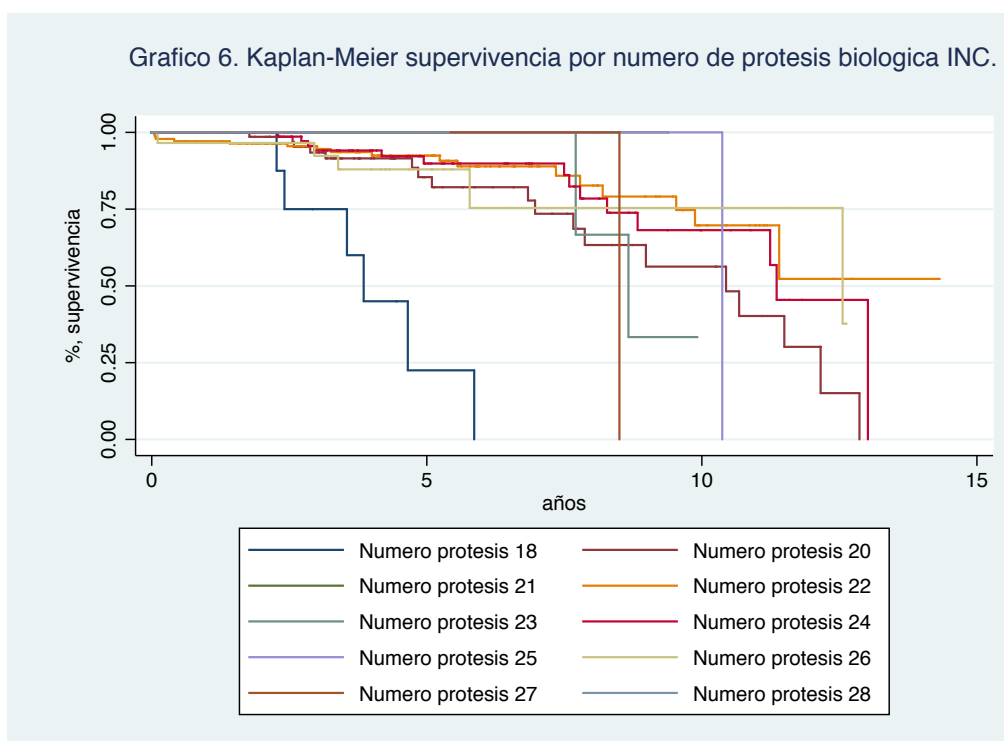
**Tabla 5. Disfunción valvular protésica por número de prótesis biológica INC.**

Periodo en años después del CVA	Perdidas (n)	Muertes (n)	Pacientes en riesgo (n)	Proporción de supervivencia	Error estándar
<b>Prótesis número 18</b>					
0-4	2	4	9	0.50	0.15
4-8	1	2	3	0.10	0.10
<b>Prótesis número 20</b>					
0-4	27	5	69	0.90	0.03
4-8	18	7	37	0.68	0.07

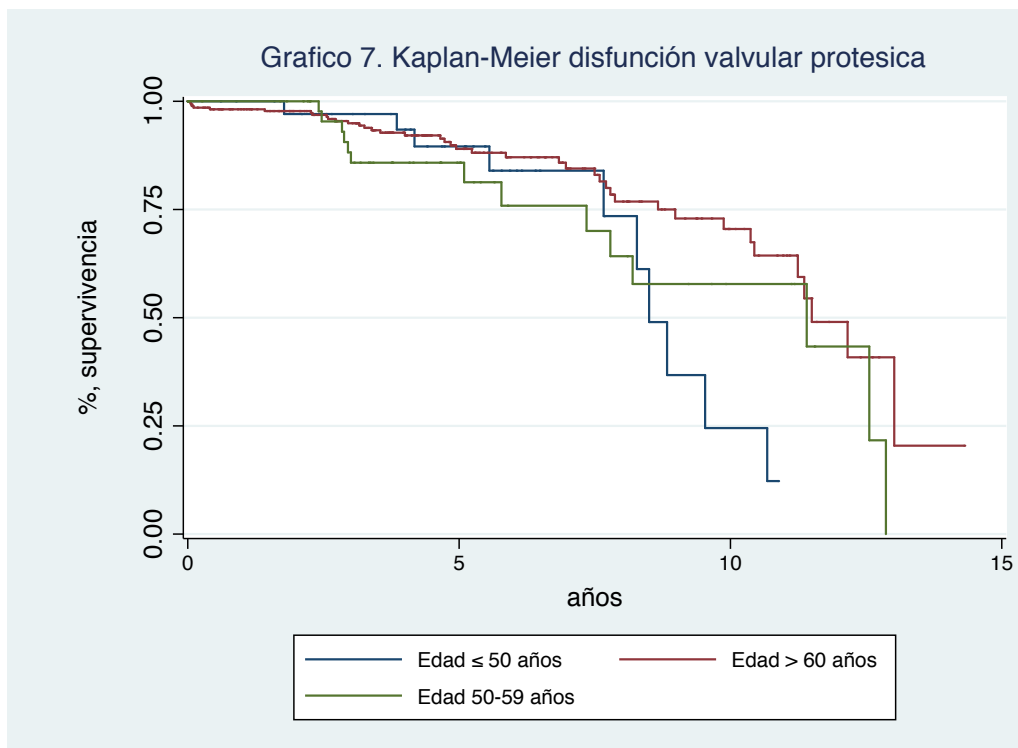


8-12	5	4	12	0.39	0.11
12-14	1	2	3	0.07	0.10
<b>Prótesis numero 22</b>					
0-4	54	8	143	0.93	0.02
4-8	50	5	81	0.84	0.04
8-12	19	4	26	0.64	0.09
12-14	3	0	3	0.64	0.09
<b>Prótesis numero 24</b>					
0-4	24	4	79	0.94	0.02
4-8	28	5	51	0.81	0.05
8-12	12	4	18	0.53	0.12
12-14	0	1	1	0.00	0.10

La disfunción protésica durante el seguimiento se presentó con una media de 11.40 años (IC 10.43 – 12.55), con una tasa de supervivencia de 202 pacientes con prótesis disfuncionales por cada 1000 habitantes en un periodo de 5 años. El género no mostró diferencias en supervivencia libre de disfunción protésica (Wilcoxon, p 0.44).



El grupo etario mostro que los pacientes menores de 50 años tienen una media de supervivencia de 8.5 años sin embargo no fue significativo (Wilcoxon, p 0.47). El numero de prótesis por su parte fue significativo en la presencia de la disfunción (Wilcoxon, p 0.00), la prótesis con menor media de supervivencia fue la numero 18 de tan solo de 3.85 años (IC 2.26 -3.9), la prótesis numero 22 que con mayor frecuencia de coloca mostro una media restringida de 11.47 años (IC 10.20 – 12-75) con una tasa de disfunción valvular de 45 pacientes por cada 1000 en un periodo de 5 años. La insuficiencia renal crónica no mostro significancia en la presencia de disfunción (Log-Rank, p 0.54). Los factores asociados a disfunción que mostraron significancia fueron diagnostico de DM2 (Log-Rank 0.02), uso de anticoagulación oral (Wilcoxon, p 0.03). Por su parte el grupo de edad el cual no mostro diferencia (Wilcoxon, p 0.47), específicamente la edad menor a 50 años la media de supervivencia es de 8.5 años (IC 7.6 - 10.6) (ver grafico 7).



También se evaluó la asociación de las variables con la supervivencia mediante análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, las variables que se incluyeron fueron obtenidas mediante análisis univariado fueron numero de prótesis, grupo de edad mayor a 60 años, uso

de metformina y DM2 (*ver tabla 6*). Se evaluó interacciones las cuales no se presentaron, se confirmo la suposición de proporcionalidad del modelo.

**Tabla 6. Modelo de regresión de Cox mostrando el efecto de las variables en el riesgo de disfunción valvular protésica.**

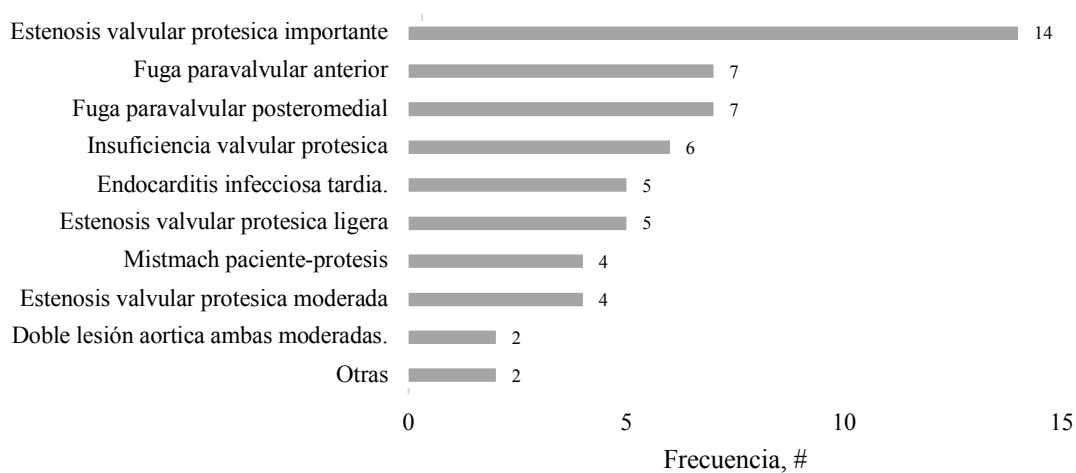
<b>Variable</b>	<b>Coefficiente (beta)</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>p</b>
Edad mayor a 60 años	- 0.61	0.26	0.53	0.32 – 0.90	0.01
Numero de prótesis 22	- 0.61	0.28	0.54	0.31- 0.95	0.03
Uso de metformina	-1.58	0.48	0.20	0.079 – 0.52	0.00
Diabetes Mellitus tipo 2	2.15	0.45	8.61	3.51 - 21	0.00

La presencia de diabetes mellitus tipo 2 se asocia con 21 veces mas riesgo de disfunción valvular protésica.

## **17.2. Complicaciones.**

Las principales complicaciones se presentan en el periodo post quirúrgico inmediato con 32 pacientes (8.8 %) (*ver grafico 8*), la principal fue mediastinitis temprana 11 pacientes (34 %). No se evaluó la presencia de sangrado mayor o menor asociado al uso de anticoagulación. El desarrollo de evento vascular cerebral se presento en 15 pacientes (4.13 %) en su totalidad isquémico.

**Grafico 8. Disfunción protésica final.**



## **18. Discusión.**

### **18.1. Resultados clave.**

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se implantan bioprótesis INC de manufactura propia en distintas posiciones valvulares desde hace medio siglo las cuales han sufrido un proceso evolutivo, la última de ellas se le agregó un sistema anticalcificante también de manufactura en el INC. Se hizo evidente la perdida de seguimiento que represento el 11 % de la población que pudiera ser explicado por tratarse de un centro de referencia cardiovascular. El grupo etario que predominio es de mas de 60 años (75 %) y la principal indicación de CVA es la estenosis valvular degenerativa. Las principales comorbilidades identificadas fueron la dislipidemia e hipertensión arterial sistémica 48.3 y 70.25 % de la población estudiada respectivamente y de relevancia el uso de ASA en el 79.56 % de los pacientes.

Se prefiere la colocación de números pares en los pacientes y la bioprótesis que más se utilizó la numero 22 mostro una media de supervivencia de 11.4 años, la que menor durabilidad presento fue la numero 18. La calcificación sigue siendo la principal debilidad de la bioprótesis INC y se presenta como estenosis valvular importante. La comorbilidad que se asocian a mayor disfunción valvular es la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

En relación con la bioprótesis St. Jude EPIC la cual es la que con mayor frecuencia se coloca en el INC, se han reportado eventos libres de re-operación de la válvula St. Jude EPIC por Jamieson et al<sup>14</sup> debida a deterioro estructural a 4 años para pacientes de 60 años es de 93.3 % la cual se incrementa a 100 % para pacientes mayores a 70 años ( $p < 0.0006$  vs 60 años). En otro seguimiento por 20 años realizado por Guenzinger et al mostro para la bioprótesis St. Jude Biocor en posición aortica un periodo libre de deterioro a 10 años del  $92.1 \% \pm 1.7 \%$ , libre de re-operación a 10 años de  $90.6 \pm 1.7 \%$ , de un total de 455 pacientes, 37 presentaron disfunción valvular de los cuales 24 pacientes necesitaron recambio valvular la causa más común endocarditis un total de 9. La supervivencia a 5, 10, 15 y 20 años después de cirugía fue de 74.4 % (SE 2.1 %), 43.3 % (SE 2.4 %), 19.2 % (SE 2.0) y 6.4 % (SE 1.5 %) respectivamente.

## **19. Limitaciones.**

Existe seguimiento limitado de los pacientes post operados de CVA, el seguimiento ecocardiográfico es inadecuado, existe sesgo de selección en la colocación de la bioprótesis debido a que se coloca a pacientes jóvenes y con múltiples comorbilidades.

## **20. Interpretación.**

Consideramos que la bioprótesis INC muestra similar supervivencia en pacientes sin comorbilidades, mayores de 60 años y sin diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo debido a que con frecuencia se coloca en pacientes jóvenes (prótesis de menor tamaño), con múltiples comorbilidades como lo son obesidad, endocarditis bacteriana, IRC y DM2 generalmente debido a no contar con accesibilidad a bioprótesis de importación o contraindicación para prótesis valvular mecánica puede explicar su pronta disfunción en algunos pacientes.

Al agregar el sistema anticalcificante sin duda se ha mejorado el perfil hemodinámico, hidráulico y supervivencia de la bioprótesis del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, la cual sigue siendo opción quirúrgica en nuestro medio.

## 21. Generabilidad.

La población del Instituto Nacional de Cardiología es diversa, proveniente de todo México, con múltiples comorbilidades, edades y estratos sociales por lo que creemos que se pudiera considerar generalizar los resultados e indicar su colocación en otras Instituciones de salud de México.

## 22. Financiación.

Se recibió por parte del departamento de Enseñanza e investigación y departamento de ecocardiografía. No hubo patrocinadores.

### 1. Bibliografía.

1. Faggiano P, Antonini-canterin F, Baldessin F, Lorusso R, Aloia AD, Cas LD. *Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis*. 2006;10207:1-5. doi:10.1186/1476-7120-4-27.
2. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P. *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis . The Tromsø Study*. 2013:396-400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265.
3. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF. *Surgical correction of aortic insufficiency*. *Surgery*. 1954;35(5):673-683. doi:10.5555/uri:pii:0039606054901804.
4. Alejandro Juárez Hernández, José Antonio del Campo Abadiano, Jesús Ramón Figueroa Vega, Antonio Benita Bordes, Víctor Hugo Ramos Cano MÁ, Chagolla Santillán, Claudia Aurora Vega Cedillo IMH. *Prótesis valvulares. Experiencia del Instituto Nacional de Cardiología*. *Arch Cardiol México*. 2004;74(Supl. 2.):S364-S368.
5. Bustamante J, Santamaria J, Infante O, Flores P, Juarez A. *Dynamic and cinematic evaluation of the function of bioprosthesis in the aortic position: tester of cardiac valves*. *Arch Cardiol México*. 1996;(March).
6. Juárez Hernández A, Sánchez Pérez E. *Nueva generación de bioprótesis del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"*. *Arch Cardiol México*. 2003;73.
7. Fernandez de la Reguera G, Barragan Garcia R, Alzaga MT, et al. *Evolucion a largo plazo de mil pacientes con reemplazo valvular con protesis Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"*. *Arch Cardiol México*. 1992;62:523-520.
8. Carmona-ruiz HA, Arias-godínez JA, Ávila-vanzzini N, et al. *Evaluación postquirúrgica por ecocardiografía del paciente sometido a cambio valvular aórtico. ¿Se aplican las recomendaciones de las guías?.* *Arch Cardiol México*. 2014:158-162.
9. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. *Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound A Report From the American Society of Echocardiography ' s Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves , Developed in Conjuncti*. *J Am Soc*

- Echocardiogr.* 2009;22(9):975-1014. doi:10.1016/j.echo.2009.07.013.
10. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1086-1119. doi:10.1016/j.echo.2004.07.013.
  11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.
  12. Cox DR. *Regression Models and Life-Tables.* *J R Stat Soc.* 1972;34(2):187-220.
  13. R EWS, Eijkemans MJC, Jr FEH, Habbema JDF. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med.* 2000;19(8):1059-1079.
  14. Jamieson WRE, Lewis CTP, Sakwa MP, et al. St Jude Medical Epic porcine bioprosthesis: Results of the regulatory evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;141(6):1449-1454.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.05.055.
  - 15.

## **2. Apéndice.**

### **Apéndice 1. Variables del análisis.**

Demográficas: edad en años, género, IMC.

Estado clínico: Clasificación funcional de la asociación del corazón de nueva york (NYHA), antecedente de tabaquismo, tasa de filtrado glomerular, presencia de DM2, HAS y ritmo cardiaco.

Prótesis: Numero de prótesis.

### **Apéndice 2. Detalles del ajuste de riesgo.**

Escala: Las escalas con las que se expresaron las variables continuas como edad, IMC, fecha quirúrgica y tamaño de prótesis fueron inferidas por análisis univariado seleccionando aquellas que fueron significativas  $p < 0.05$ .