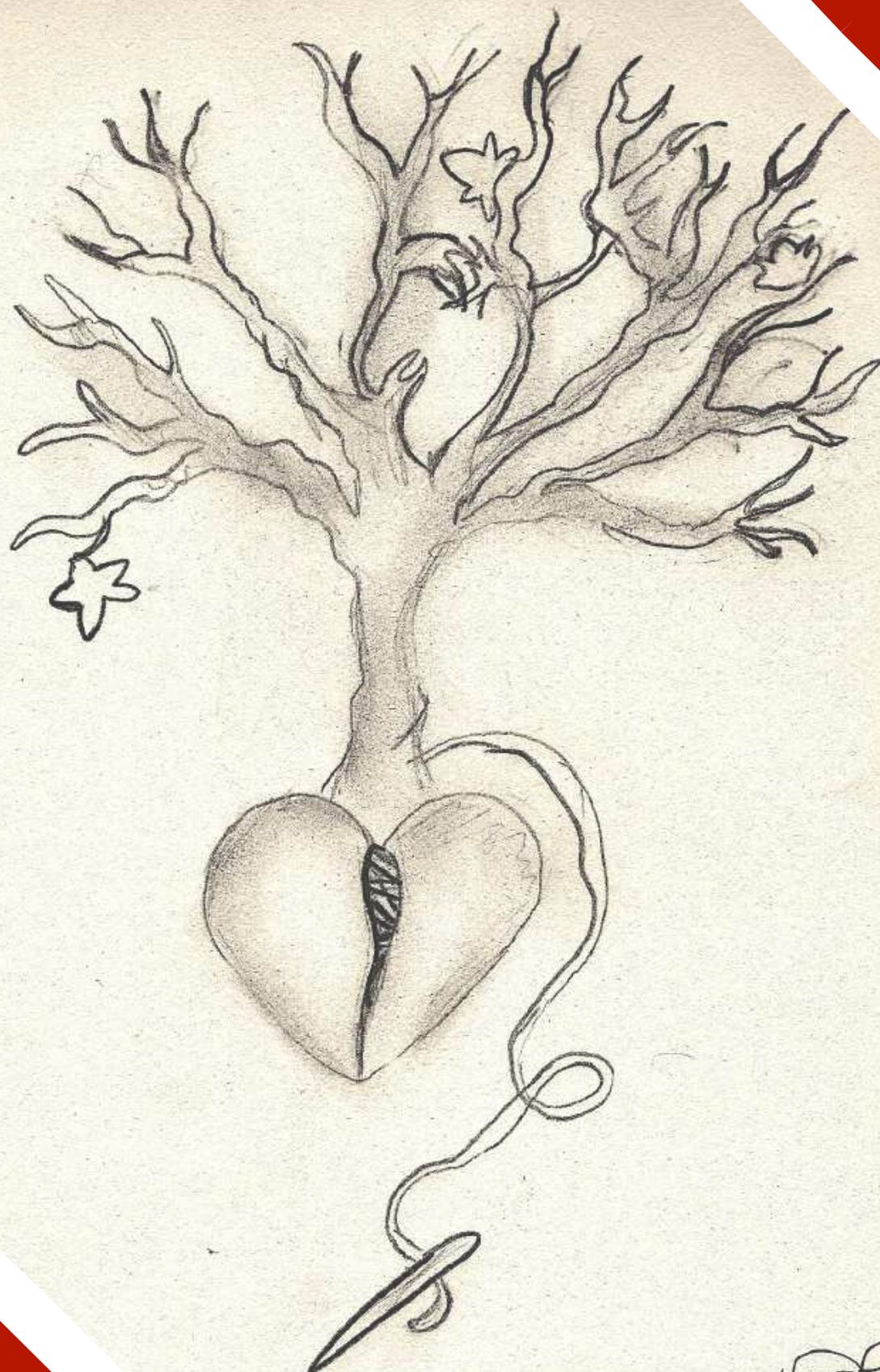


FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINÁMICA Y DISFUNCIÓN DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS EN LA CIRUGÍA DE ROSS



TITULO: *FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINÁMICA Y
DISFUNCION DE LOS HOMOINJERTOS PULMONARES
CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS EN LA CIRUGIA DE ROSS*

AUTOR: *Azahara Fernández Carbonell*

© Edita: UCOPress. 2020
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA

**FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINÁMICA Y DISFUNCIÓN DE
LOS HOMOIJERTOS PULMONARES CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS
EN LA CIRUGIA DE ROSS.**

**DETERMINING FACTORS OF HEMODYNAMICS AND DYSFUNCTION OF
CRYOPRESERVED PULMONARY HOMOGRAFTS IMPLANTED IN ROSS
SURGERY.**

Azahara Fernández-Carbonell

Córdoba, 8 de Septiembre de 2020

DIRECTOR: PEDRO ANTONIO LÓPEZ CILLERO



TÍTULO DE LA TESIS: Factores determinantes de la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la Cirugía de Ross.

DOCTORANDO/A: AZAHARA FERNÁNDEZ-CARBONELL

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

Dr. Pedro Antonio López Cillero, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba, Profesor titular del departamento de ciencias médicas y quirúrgicas. F.E.A. de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

CERTIFICA:

Que Doña Azahara Fernández-Carbonell, ha realizado bajo mi dirección la presente tesis doctoral. Desde que la doctoranda inició en 2017 su Plan de Investigación, ha ido desarrollando y compaginando su formación académica, con su formación médica especializada. A su vez la doctoranda ha participado de forma activa como miembro de Grupo de Investigación “GA09 Patología Cardiovascular” del Instituto Maimónedes de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) como se ha presentado y aprobado en las memorias de seguimiento anuales del CAPD.

La tesis Doctoral presentada aquí, bajo la aceptación y autorización del Comité de ética de Investigación de Córdoba, trata sobre los factores determinantes en la disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en el procedimiento de Ross. De este trabajo ha derivado la publicación de un artículo científico en “The Annals of Thoracic Surgery”; revista internacional situada en el primer cuartil.

Por otro lado, el periodo de formación de la doctoranda ha llevado implícito una dedicación intensa a la Tesis, así como a otras actividades, todas ellas relacionadas con la medicina y con la propia investigación. A continuación, se detalla la producción científica derivada del programa de doctorado de la doctoranda:

- Artículos

- Fernández-Carbonell A; Rodríguez Guerrero E; Merino-Cejas C; et al. *Predictive factors for pulmonary homograft dysfunction after Ross surgery: a 20-year follow-up. Ann Thorac Surg 2020; In Press Journal Pre-Proof. Accepted 08-06-2020. Published online: August 19, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.032>*

- Comunicaciones presentadas en congresos:

- **IX Jornada de Jóvenes Investigadores del IMIBIC. Córdoba 2018**
A. Fernández-Carbonell. *Review of determining factors of the hemodynamics and dysfunction of the criopreserved pulmonary graftes implanted from ross surgery.*
- **VII Congreso Científico de Investigadores en Formación de la Universidad de Córdoba. Córdoba 2019.** A. Fernandez-Carbonell. *Factores determinantes de la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la cirugía de Ross.*
- **IX Jornada de Jóvenes Investigadores del IMIBIC. Córdoba. 2019**
A.Fernández-Carbonell. *Determining factors of the hemodynamics and dysfunction of the criopreserved pulmonary homografts implanted from Ross surgery.*

- **XV Congreso de la sociedad Andaluza de Cirugía Cardiovascular- Córdoba 2019.** JJ. Dominguez-del-Castillo, C. Merino-Cejas, J. Casares-Mediavilla, A. Fernández-Carbonell, JM. Turégano-Cisneros, L. Inga-Tavara, A.González-Caldevilla Fernandez , I.Muñoz-Carvajal. *Sustitución valvular mitral en lactante mediante implante de prótesis pulmonar percutánea (“MELODY”)*

- Publicaciones de comunicaciones en congresos:

- **Creando redes doctorales. Investiga y Comunica. Córdoba Ucopress 2019.** A.Fernández-Carbonell . *Factores determinantes de la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la cirugía de Ross.*

- **10th IMIBIC Young Investigators Meeting. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba, 2019.** A. Fernández-Carbonell, E. Rodríguez-Guerrero, C.Merino-Cejas, M^aT. Conejero-Jurado, M^aC. Romero-Morales, R. Villalba-Montoro, I. Muñoz-Carvajal. *Determining factors of the hemodynamics and dysfunction of the criopreserved pulmonary homografts implanted from ross surgery*

- Publicaciones científicas indexadas:

- Fernández-Carbonell A.; Conejero-Jurado M^aT.; Salamanca-Bustos JJ.; Muñoz-Carvajal I. Trombectomía de vena cava inferior y aurícula derecha secundaria a carcinoma renal. *Cirugía Cardiovascular*. Volume 24, Issue 5,2017, Pages 309-310, ISSN 1134-0096,

- Fernández-Carbonell A.,Tejero-Hernández M.Á.,Valverde-Pérez I.,Gómez-Ciriza G.,Suárez-Mejías C. Correcting congenital heart diseases with 3 D models. *Cirugía Cardiovascular*.Volume 24, Issue 4, July 2017, Pages 255-257.

- Pernía-Oreña I., Sánchez-Silos F^oM., Alados-Arboledas P., Hervas-Sotomayor D., Arias-Dachary J., Fernández-Carbonell A et al. Comparativa de la reparación

valvular mitral y el dispositivo MitraClip® en el tratamiento de la insuficiencia mitral severa. *Cirugía Cardiovascular*, Volume 24, Issue 2,2017, Pages 71-77, ISSN 1134-0096,

- Fernández-Carbonell A., Alados-Arboledas P., Rodríguez Guerrero E., Pérez Montilla M^aE., Muñoz Carvajal I. Utilidad de la técnica de «chimenea» en el tratamiento de urgencia de aneurismas de aorta abdominal con anatomía desfavorable, *Cirugía Cardiovascular*. Volume 25, Issue 3,2018, Pages 158-162, ISSN 1134-0096.

- Fernández-Carbonell, A., Casares- Mediavilla, J., Rodríguez-Guerrero, E., Muñoz Carvajal, I. Implante de desfibrilador a una paciente con transposición de grandes vasos y corrección fisiológica de Senning. *Cirugía Cardiovascular*. Volume 25, Issue 4,2018, Pages 212-213, ISSN 1134-0096,

- Fernández-Carbonell, A., Merino-Cejas, C., Rodríguez-Guerrero, E., Inga-Tavara, L., Conejero-Jurado, M^aT., Muñoz-Carvajal, I. Comunicación interauricular y drenaje venoso anómalo parcial con sospecha de síndrome de Eisenmenger corregido con la técnica de Warden y parche de Dacron valvulado. *Cirugía Cardiovascular*, Volume 26, Issue 4,2019,Pages 197-200,ISSN 1134-0096,

- Merino-Cejas C., Casares-Mediavilla J., Conejero-Jurado M^aT., Arias-Dachary, FJ., Fernández-Carbonell A., Turégano-Cisneros, JM. Trasplante cardiaco en adolescente con valvulopatía aórtica congénita, fibroelastosis del ventrículo izquierdo e hipertensión pulmonar severa. *Cirugía Cardiovascular*. Volume 26, Supplement 1,2019, Pages 56-58,ISSN 1134-0096,.

- Rodríguez-Guerrero, E.; Romero-Saldaña, M.; Fernández-Carbonell, A.; Molina-Luque, R.; Molina-Recio, G. New Simplified Diagnostic Decision Trees for the Detention of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 5191.

- Premios

- **XV Congreso de la sociedad Andaluza de Cirugía Cardiovascular-Córdoba 2019.** JJ. Dominguez-del-Castillo, C. Merino-Cejas, J.Casares-Mediavilla, A. Fernández-Carbonell, JM Turégano-Cisneros, L.Inga-Tavara, A. Gonzalez-Caldevilla-Fernandez , I. Muñoz-Carvajal. *Sustitución valvular mitral en lactante mediante implante de prótesis pulmonar percutánea (“MELODY”).* Premio a la mejor comunicación video como coautor.

- Actividad investigadora durante estudios del doctorado:

- Título: “Valoración de las variaciones de los parámetros de termografía cutánea durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Sus implicaciones y correlación con los parámetros clínicos” Código: VTCCPc-2017. Investigadora colaboradora.
- Título: “Factores preoperatorios que influyen en la presencia de complicaciones y morbilidad post-cirugía cardíaca en pacientes con disfunción ventricular severa. Estudio observacional prospectivo” Código: OR-OB-01-2014. Investigadora colaboradora.
- Título: “Registro universal de implantación de prótesis de válvula aórtica de Sorin. Sorin Universal Registry on Aortic Valve Replacement” Código:APR 001. Investigadora colaboradora.
- Título: “Registro multicéntrico europeo para evaluar los resultados en pacientes con cirugía de bypass coronario con injerto: Tratamiento de conductos vasculares con DuraGraft®, un novedoso inhibidor del daño endotelial” Código: 005-01. Investigadora colaboradora.
- Título: “Factores determinantes de la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la cirugía de Ross” Código: HOMOROSS-2018. **Investigadora principal**

- Apoyo en Actividades Docentes:

- Docente universitario en la asignatura “Trasplante de órganos” curso 2018-2019. Facultad de medicina y enfermería de la universidad de Córdoba.
- Tutor Clínico del Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Córdoba, durante el curso académico 2017/2018, para la formación de alumnos de Grado de Medicina. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
- Docente en Sesiones clínicas acreditadas por Resolución de la Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento de la Consejería de Salud de Andalucía. 2017-2019. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

A nuestro criterio, la doctoranda ha ido progresando en el proceso de formación pertinentes para la tesis, cumpliendo con la estructura y los indicios de calidad requeridos por la normativa vigente. Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 24 de agosto de 2020

LOPEZ CILLERO Firmado digitalmente
por LOPEZ CILLERO
PEDRO ANTONIO -
45701767P
Fecha: 2020.08.25
18:17:39 +02'00'
PEDRO
ANTONIO -
45701767P

Fdo.: Pedro López Cillero

“Todos los triunfos nacen cuando nos atrevemos a comenzar”

Eugene Ware

A mi padre

Aunque te fuiste papá, sé que estás conmigo como siempre lo hiciste, compartiendo tanto mis alegrías como mis tristezas.

Aunque estás en el cielo, sé que me acompañas porque una parte de ti sigue viviendo dentro de mí.

Aunque no estés presente, sé que todo lo que me rodea tiene la huella de tu entrega, tu fortaleza, tus ganas de vivir y sobre todo tu amor infinito.

Aunque duele tu partida, sé que sigues en mi mente y en mi corazón.

Aunque me haces mucha falta, sé que desde el cielo me sonríes y me cuidas.

Y aunque no hayamos podido compartir este momento, sé que estás orgulloso y que ésto te llena de felicidad, lo sé...

A mi madre

Por tu amor incondicional, tu apoyo, tu complicidad y tu cariño constante.

Por enseñarme junto a papá el valor del esfuerzo y el trabajo para lograr los objetivos.

Por haber sido y ser siempre una maestra para mí, pero sobre todo por ser una gran MADRE.

A mi hermana Marta

Por apoyarme, quererme y cuidarme como una segunda madre.

Porque me lo das todo sin pedir nada a cambio.

A mis hermanos y sobrinos

*Por estar siempre a mi lado y hacerme sentir orgullosa de formar parte de una familia
como la nuestra.*

Por ese gran detalle de la pequeña Marta de ayudar a su tita con sus dibujos.

A mis perritos Luna y Draco

Por ser los más fieles amigos.

Por vuestra compañía, dedicación completa y amor sin condiciones.

“Un perro es lo único en esta tierra que te ama más, que lo que se ama a sí mismo.”

Josh Billings.

A Enrique

*Por tu infinita paciencia, tu comprensión y por ayudarme a crecer como persona, porque
tu me enseñas día a día mucho más de lo que yo te puedo enseñar a ti.*

Por ser mi compañero de vida y mi alma gemela.

Gracias por entenderme y apoyarme en todas mis decisiones.

Together we' re invincible.

A Blanca

Por ser quien da sentido a todos mis días.

Porque siempre serás la mejor elección de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Durante estos años, muchas personas me han ayudado a crecer como persona y han sido partícipes de este proyecto, tanto en el ámbito profesional como personal. Dado que nombrar a cada una de las personas es imposible, en lo que se refiere a la tesis doctoral debo agradecer;

En primer lugar, a mi director y tutor de la tesis, el Dr. Pedro Antonio López Cillero, una persona con una gran capacidad de trabajo y generosidad. Gracias por esta oportunidad, por la ayuda prestada, por estar siempre que te he necesitado, por la paciencia que has tenido ante todas mis peticiones y sobre todo por la confianza que has tenido en mí en todo momento y me ha motivado a seguir adelante a pesar de las dificultades.

A todo el personal que integra el servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, desde el equipo de limpieza, celadores, auxiliares, perfusionistas, enfermería de quirófano y hospitalización, secretariado, mis “compis” residentes, adjuntos “jóvenes y no tan jóvenes” y jefe de servicio, por enseñarme, apoyarme y acompañarme durante mi periodo de formación como residente en el servicio durante cinco años. Porque más allá del trabajo queda la amistad que perdura a pesar de la distancia. Porque sin cada uno de vosotros, este trabajo no hubiera sido posible.

Especial mención al Dr. Carlos Merino Cejas, Médico Especialista de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, por la confianza depositada en mí, por su disponibilidad, paciencia e inestimable ayuda. Por haber sido desde el principio un referente para mí en esta profesión y ser el impulsor y motor principal de este trabajo. Gracias, profesor, maestro y amigo.

A M^a Teresa Conejero Jurado, Médico Especialista de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Una gran profesional y compañera, gracias por la ayuda brindada en el desarrollo de este trabajo, sin pedir nunca nada a cambio.

Sin olvidar la ayuda, la confianza y la colaboración desinteresada de M^a Carmen Romero Morales, una de las personas mas buenas que conozco. Por su amistad, apoyo, optimismo y entrega. Siempre dispuesta a echarme una mano. Gracias por formar parte de este peculiar lugar.

Al Dr. Rafael Villalba Montoro, Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Gracias por su disponibilidad, generosidad y ayuda desinteresada.

Al Dr. José Rafael Caro Barrera por sus aportaciones estadísticas, su total disponibilidad y sobre todo por su gran paciencia.

Al tribunal por aceptar formar parte de esta tesis, y porque con ellos se pone punto final a esta etapa.

Y por último a todos aquellos que me es imposible mencionar, me habéis dado ánimo y fuerza para continuar, para superarme, mejorar y seguir mis metas hasta el final.

Muchas gracias.

ABREVIATURAS

- **RTSVD:** Reconstrucción del tracto de salida del ventriculo derecho.
- **EHP:** Estenosis del homoinjerto pulmonar.
- **GHP:** Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.
- **RVOT:** Right ventricular outflow tract.
- **PHS:** Pulmonary homograft stenosis
- **TPG:** Transhomograft gradient pressure.
- **HR:** Hazard ratio.
- **IC:** Intervalo de confianza.
- **TSVI:** Tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- **EAO:** Estenosis aórtica.
- **SVAo:** Sustitución valvular aórtica.
- **HURS:** Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.
- **AD:** Aurícula derecha.
- **VD:** Ventrículo derecho.
- **AI:** Aurícula izquierda.
- **VI:** Ventrículo izquierdo.
- **AA:** Aorta ascendente.
- **IAo:** Insuficiencia aórtica.
- **TAVI:** Transcatheter Aortic Valve Implantation.
- **DLAo:** Doble lesión aórtica.
- **VPD:** Válvulas pulmonares descelularizadas.
- **TGA:** Trasposición de grandes arterias.
- **CIV:** Comunicación interventricular.
- **EP:** Estenosis pulmonar.
- **TOF:** Tetralogía de Fallot.
- **ABO:** Sistema de grupos sanguíneos.
- **HLA:** Haplotipo A.
- **CsA:** Ciclosporina A.
- **PTFE:** Politetrafluoroetileno.

- **SAS:** Servicio Andaluz de Salud.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **NHYA:** Clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association.
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.
- **ETT:** Ecografía transtorácica.
- **DMSO:** Dimetilsulfóxido.
- **RPMI:** Medio de cultivo celular; Roswell Park Memorial Institute.
- **HBSS:** Solución balanceada (Hank's Balanced Salt Solution).
- **CTTC:** Centro De Transfusión, Tejidos Y Células.
- **HTK:** Solución de Histidina-Triptófano-Cetoglutarato.
- **BPC:** Buena Práctica Clínica.
- **RIC:** Rango intercuartílico.
- **CEC:** Circulación extracorpórea.
- **RP:** Regurgitación pulmonar.
- **RSM:** Resonancia magnética.
- **IL:** Interleuquina.

FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINÁMICA Y DISFUNCIÓN DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS EN LA CIRUGIA DE ROSS.

▪ **INTRODUCCIÓN**

A pesar de los continuos avances tecnológicos, la operación de Ross continúa ofreciendo ventajas teóricas, sin embargo, siguen sin ser claramente definidos los factores implicados con respecto a la disfunción del homoinjerto pulmonar en el seguimiento a largo plazo. Nuestro objetivo es estudiar los factores determinantes de la hemodinámica y analizar la incidencia de disfunción de los homoinjertos pulmonares durante el seguimiento en pacientes que se han sometido a la operación de Ross en nuestro centro como Hospital de referencia.

▪ **MATERIAL Y MÉTODOS:**

En la presente tesis, se realiza un análisis retrospectivo de una serie compuesta por 142 pacientes (edad media: 28 ± 11.8 años; 98 hombres (69%) y 44 mujeres (31%), de los cuales 32 eran niños) intervenidos de cirugía de Ross en el Servicio de cirugía cardiovascular del Hospital universitario Reina Sofía de Córdoba, en el periodo comprendido entre Noviembre del año 1997 hasta Noviembre 2017. Con un total de 20 años de seguimiento, constituye la serie más larga analizada a nivel nacional en este tipo de cirugía. Durante el estudio se ha realizado un análisis de los predictores de durabilidad y reintervención del homoinjerto pulmonar en la reconstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (RTSVD) de los pacientes intervenidos, así como un análisis descriptivo de la serie en términos de supervivencia. Se evaluaron, mediante ecocardiografía, de forma inmediata y con intervalos anuales el desarrollo de estenosis del homoinjerto pulmonar (EHP) moderada-severa [definido como gradiente máximo de presión a través del homoinjerto ($GHP_{m\acute{a}x}$) ≥ 36 mmHg] y las reintervenciones quirúrgicas y/o percutáneas del homoinjerto pulmonar tras el procedimiento de Ross.

▪ **RESULTADOS:**

Tras 20 años de seguimiento se recogieron los datos ecocardiográficos y clínicos; del total de la muestra desarrollaron EHP moderada-severa el 31%, 13 pacientes (9.1%) se sometieron a procedimientos de reintervención del homoinjerto pulmonar incluyendo 6 reemplazos quirúrgicos y 7 intervenciones percutáneas (valvuloplastia, colocación de stent o implantación de prótesis pulmonares Melody). Las tasas de libertad de EHP moderada-severa y reintervención inmediata, a los 5 y 20 años fueron del 89.4%, 74.6% y 69 %; 99.3%, 95.7% y 90.9% respectivamente. Respecto a la aparición de EHP, pertenecer al grupo pediátrico mostró ser un factor de riesgo (hazard ratio [HR]:3.70; 95% intervalo de confianza [IC]:1.56-7.20, $p=0.002$), mientras que la edad mayor del donante se comportó como factor protector (HR 0.98; 95%IC: 0.95-0.99, $p=0.044$). La aparición de EHP ocurre generalmente en el primer año (10.6%) y a los 5 años (25.4%) tras la intervención quirúrgica.

▪ **CONCLUSIONES:**

Los homoinjertos pulmonares siguen ofreciendo resultados a largo plazo satisfactorios tras la cirugía de Ross, pero la disfunción del homoinjerto no es desdeñable, con una probabilidad de EHP y reintervención a los 20 años del 31 % y del 9.1% respectivamente. La edad joven del receptor y del donante, se asociaron con una mayor tasa de EHP durante el seguimiento, comportándose la edad mayor como factor protector; mientras que pertenecer al grupo pediátrico demostró en el tiempo, un mayor riesgo acumulativo de producir deterioro del homoinjerto pulmonar. La disfunción del homoinjerto aparece en los primeros años de seguimiento, de forma estadísticamente significativa, en posible relación a la respuesta inflamatoria.

ABSTRACT

DETERMINING FACTORS OF HEMODYNAMICS AND DYSFUNCTION OF CRYOPRESERVED PULMONARY HOMOGRAFTS IMPLANTED IN ROSS SURGERY.

▪ INTRODUCTION

Despite continued technological advances, the Ross operation continues to offer theoretical advantages, however, the factors involved concerning pulmonary homograft dysfunction in long-term follow-up remain unclear. Our goal is to study the determinants of hemodynamics and to analyze the incidence of pulmonary homograft dysfunction during follow-up in patients who have undergone the Ross operation in our center as the Hospital of reference.

▪ MATERIAL AND METHODS:

In the present thesis, a retrospective analysis of a series composed of 142 patients (mean age: 28 ± 11.8 years; 98 men (69%) and 44 women (31%), including 32 children) who underwent Ross surgery at the Cardiovascular Surgery Service of the Reina Sofia University Hospital in Cordoba, in the period from November 1997 to November 2017 was carried out. With a total of 20 years of follow-up, it is the longest series analyzed nationally in this type of surgery. During the study, an analysis of the predictors of durability and reintervention of the pulmonary homograft in the reconstruction of the right ventricular outflow tract (RVOT) of the operated patients was performed, as well as a descriptive analysis of the series in terms of survival. The development of moderate-severe pulmonary homograft stenosis (PHS) [defined as the maximum transhomograft pressure gradient (TPGmax) ≥ 36 mmHg] and surgical and/or percutaneous reinterventions of the pulmonary homograft after the Ross procedure were evaluated by echocardiography immediately and at annual intervals.

▪ **RESULTS:**

After 20 years of follow-up, echocardiographic and clinical data were collected; 31% of the total sample developed moderate to severe PHS, 13 patients (9.1%) underwent pulmonary homograft reintervention procedures including 6 surgical replacements and 7 percutaneous interventions (valvuloplasty, stenting or implantation Melody pulmonary valve prosthesis). The rates of freedom from moderate-severe PHS and immediate reintervention at 5 and 20 years were 89.4%, 74.6%, and 69%; 99.3%, 95.7%, and 90.9% respectively. Regarding the appearance of PHS, belonging to the pediatric group was shown to be a risk factor (hazard ratio [HR]:3.70; 95% confidence interval [CI]:1.56-7.20, $p=0.002$), while the older age of the donor behaved as a protective factor (HR 0.98; 95%IC: 0.95- 0.99, $p=0.044$). The appearance of PHS generally occurs in the first year (10.6%) and at 5 years (25.4%) after surgery.

▪ **CONCLUSIONS:**

Pulmonary homografts continue to offer satisfactory long-term results after Ross surgery, but homograft dysfunction is not negligible, with a probability of stenosis and reintervention at 20 years of 31% and 9.1% respectively. Younger age of the recipient and donor were associated with a higher rate of homograft stenosis during follow-up, with older age acting as a protective factor; while belonging to the pediatric group showed over time, and increased cumulative risk of producing deterioration of the pulmonary homograft. Homograft dysfunction appears in the first years of follow-up, in a statistically significant way, in possible relation to the inflammatory response.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	13
ABREVIATURAS	15
RESUMEN	17
ABSTRACT	19
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	27
1.1 INTRODUCCIÓN.	27
1.2 BREVE RESUMEN HISTÓRICO DEL SISTEMA CIRCULATORIO.	28
1.3 ANATOMÍA DEL CORAZÓN.	30
1.4 ANATOMÍA VÁLVULA AÓRTICA.	32
• COMPORTAMIENTO BIOMECÁNICO Y HISTOLOGÍA VÁLVULA AÓRTICA.	34
• DISPOSICIÓN HISTOLÓGICA DE VÁLVULAS SEMILUNARES.....	36
1.5 FISIOLÓGÍA VALVULAR.	38
1.6 PATOLOGÍA VALVULAR.	39
• ESTENOSIS AÓRTICA (EAO).	39
• INSUFICIENCIA AÓRTICA (IAO).....	41
1.7 CIRUGÍA CARDIACA.	42
• HISTORIA CIRUGÍA CARDIACA.....	42
• SUSTITUTO VALVULAR IDEAL.....	43
• TIPOS DE PRÓTESIS.	43
• INDICACIONES.....	48
1.8 OPERACIÓN DE ROSS	49
• INDICACIONES.....	50
• CONTRAINDICACIONES.....	51
• VENTAJAS E INCONVENIENTES.	51
• SVAO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	52
• PROCEDIMIENTO DE ROSS PEDIÁTRICO.....	53
• RESULTADOS.....	54

1.9 HOMOIJERTOS PULMONARES EN LA RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO SALIDA VENTRÍCULO DERECHO (RTSVD).54

- VÁLVULA PULMONAR: COMPORTAMIENTO BIOMECÁNICO Y HISTOLOGÍA VÁLVULA PULMONAR.55
- RECUERDO HISTÓRICO.....57
- IJERTOS VALVULARES.58
- HOMOIJERTOS VALVULARES HUMANOS.59
- HOMOIJERTOS PULMONARES.....60
- COMPORTAMIENTO Y HEMODINÁMICA DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES UTILIZADOS EN LA RTSVD.63
- INDICACIONES.....64
- DISFUNCIÓN/DETERIORO DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES UTILIZADOS EN LA RTSVD.....66
- FACTORES DETERMINANTES EN LA DISFUNCIÓN DEL HOMOIJERTO PULMONAR UTILIZADO EN LA RTSVD EN PACIENTES NO-ROSS.68
- FACTORES DETERMINANTES DE LA DISFUNCIÓN DEL HOMOIJERTO PULMONAR UTILIZADO EN LA RTSVD EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE ROSS.....70
- ALTERNATIVAS AL HOMOIJERTO PULMONAR EN LA RTSVD.73

1.10 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN PROPIA.75

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.81

2.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.81

2.2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS82

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS.....87

3.1 ÁMBITO.....87

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.....87

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....88

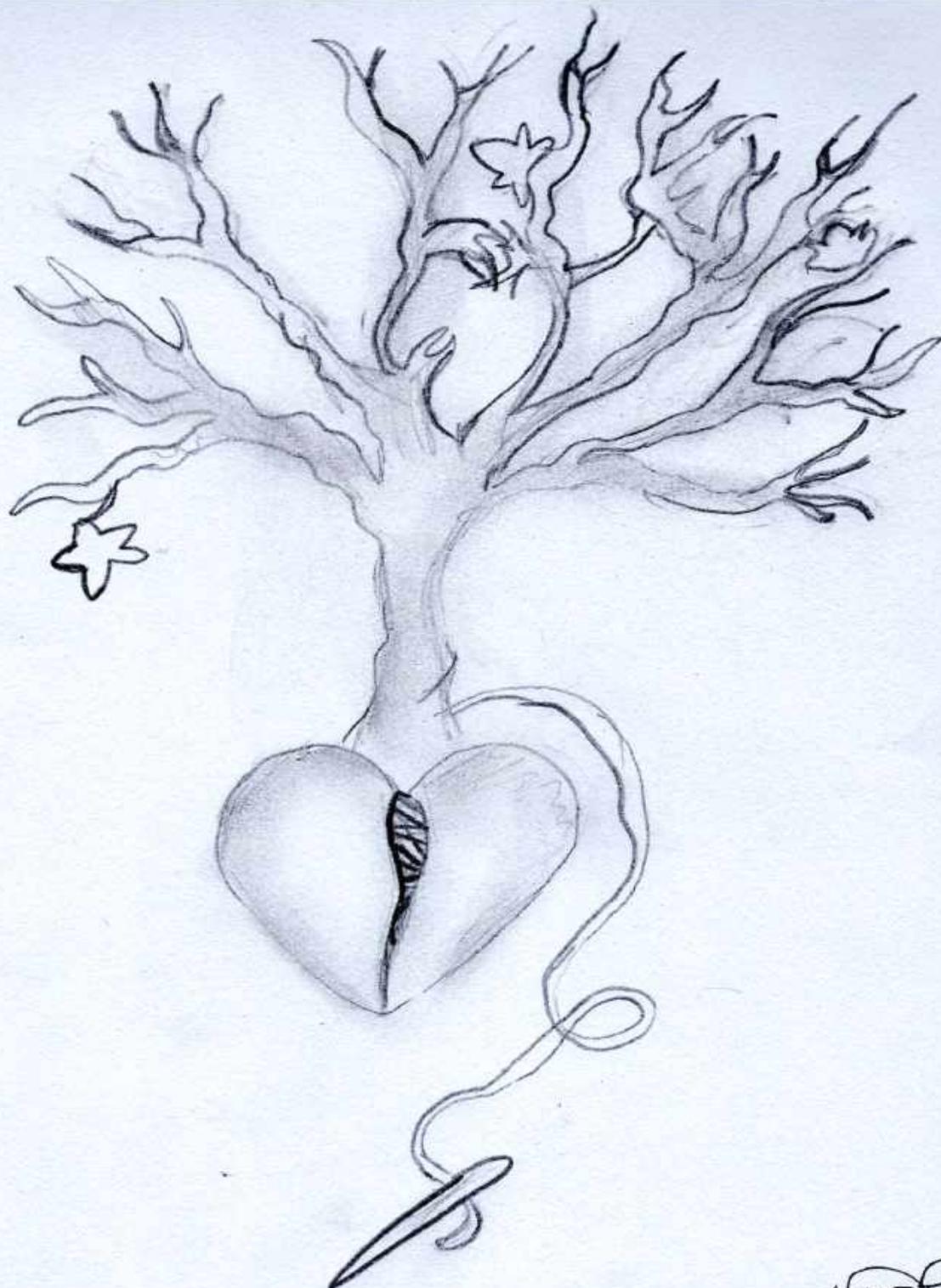
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:88

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:88

3.4 RECOGIDA DE INFORMACIÓN.....89

3.5 VARIABLES DE ESTUDIO.	89
3.6 FACTORES ASOCIADOS A LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.	96
• TÉCNICA QUIRÚRGICA.	96
• PROTOCOLO DE TRABAJO DEL BANCO DE HOMOIJERTOS DEL CENTRO DE TRANSFUSION, TEJIDOS Y CELULAS (CTTC) DE CÓRDOBA.	97
• PREPARACIÓN DEL HOMOIJERTO EN EL QUIRÓFANO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (HURS).	103
3.7 DEFINICIONES.	103
• INSUFICIENCIA Y ESTENOSIS DEL HOMOIJERTO PULMONAR(EHP).	103
• CLASE FUNCIONAL NYHA.	104
3.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS.	105
3.9 PLAN DE TRABAJO.	106
3.10 ASPECTOS ÉTICOS.	107
3.11 SOPORTE BIBLIOGRÁFICO.	108
<i>CAPÍTULO IV. RESULTADOS</i>	<i>111</i>
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.	111
• VARIABLES DEMOGRÁFICAS.	113
• CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS.	116
• CARACTERÍSTICAS DEL HOMOIJERTO.	120
• FACTORES QUIRÚRGICOS.	125
4.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS QUIRÚRGICOS PRECOCES Y A LARGO PLAZO.	128
• EVOLUCIÓN DEL % DE PACIENTES QUE DESARROLLARON EHP MODERADA-SEVERA.	130
• EVOLUCIÓN DEL DIÁMETRO MEDIO DEL HOMOIJERTO PULMONAR.	131
• EVOLUCIÓN DEL GRADIENTE A TRAVÉS DEL HOMOIJERTO PULMONAR (GHP) SEGÚN LA EDAD DEL DONANTE.	131
• CURVAS DE SUPERVIVENCIA.	134
• ANÁLISIS DE PROBABILIDAD.	137
4.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE.	139

<i>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN</i>	145
5.1 INTRODUCCIÓN	145
5.2 DISCUSIÓN GENERAL SOBRE EL USO DEL HOMOINJERTO PULMONAR CRIOPRESERVADO EN LA RTSVD EN EL PROCEDIMIENTO DE ROSS EN NUESTRA SERIE	146
5.3 ANÁLISIS GENERAL Y COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON LA BIBLIOGRAFÍA DISPONIBLE	148
• DISFUNCIÓN Y REINTERVENCIÓN DEL HOMOINJERTO PULMONAR	149
• RESPUESTA INMUNITARIA	151
• FACTORES RELACIONADOS CON EL RECEPTOR.	155
• FACTORES RELACIONADOS CON EL HOMOINJERTO PULMONAR	157
• FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.	162
5.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	165
5.5 PERSPECTIVA CIENTÍFICA. LÍNEA FUTURA DE INVESTIGACIÓN	166
<i>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES</i>	171
<i>CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA</i>	175
<i>CAPÍTULO VIII. INDICE DE FIGURAS</i>	205
<i>CAPÍTULO IX. ÍNDICE DE TABLAS</i>	213
<i>CAPÍTULO X. ANEXOS</i>	217



MARTAA

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

MARTAA

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN.

Actualmente, aunque sigue avanzando la investigación y la tecnología, todavía no se dispone de ningún “sustituto ideal” de las válvulas cardíacas. La estenosis aórtica (EAo) es la enfermedad valvular más importante en los países occidentales y, por su prevalencia y gravedad, también es uno de los principales problemas de salud cardiovascular.

Desde que Ross propuso reemplazar la válvula aórtica con la propia válvula pulmonar del paciente (autoinjerto) y la válvula pulmonar con un homoinjerto, este procedimiento ha demostrado ser una alternativa valiosa como reemplazo valvular aórtico en niños y adultos jóvenes. El autoinjerto pulmonar puede crecer, tiene un menor riesgo de infección, no produce hemólisis ni requiere anticoagulación; y tiene un excelente perfil hemodinámico que permite la reversión de la remodelación cardíaca.

Sin embargo, la técnica de Ross requiere del implante de un homoinjerto pulmonar para la RTSVD, aumentado con ello la complejidad de la técnica quirúrgica respecto a la sustitución valvular aórtica (SVAo) convencional y observándose como una posible complicación durante el seguimiento, la disfunción del homoinjerto pulmonar. Actualmente son escasos los estudios ecocardiográficos sobre la aparición de disfunción de homoinjertos pulmonares, y no todos informan sobre las tasas de reintervención por dicha complicación.

El uso del procedimiento de Ross en adultos es controvertido y el procedimiento se realiza solo en unos pocos centros con experiencia. Una de las principales razones, además de que implica una mayor complejidad técnica, sería el riesgo de requerir una reintervención por disfunción a largo plazo.

De 1997 a 2017, en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba se han realizado un total de 142 intervenciones exclusivas

de Ross, siendo una de las series más largas y con mayor seguimiento hasta el momento en España, lo que lo convierte en un centro de referencia.

En la siguiente tesis, proponemos un análisis completo e integrado de los pacientes intervenidos mediante el procedimiento de Ross en el servicio de Cirugía Cardiovascular del HURS, gracias a sus 20 años de experiencia de seguimiento; con el objetivo de estudiar los factores determinantes de la hemodinámica y analizar la incidencia de disfunción de los homoinjertos pulmonares en pacientes que se han sometido a la operación de Ross en nuestro centro.

1.2 BREVE RESUMEN HISTÓRICO DEL SISTEMA CIRCULATORIO.

El sistema circulatorio (también conocido como sistema cardiovascular) está compuesto por el *corazón* como bomba central, los *vasos sanguíneos* (arterias, venas y capilares) que distribuyen la sangre por todo el cuerpo y la *sangre* que se utiliza para transportar diversas sustancias básicas al cuerpo humano.¹

Los conocimientos actuales de la anatomía y la fisiología del sistema circulatorio lo debemos al trabajo de una gran cantidad de médicos, que en el pasado fueron perseguidos y cuestionados por la sociedad a consecuencia de sus descubrimientos.

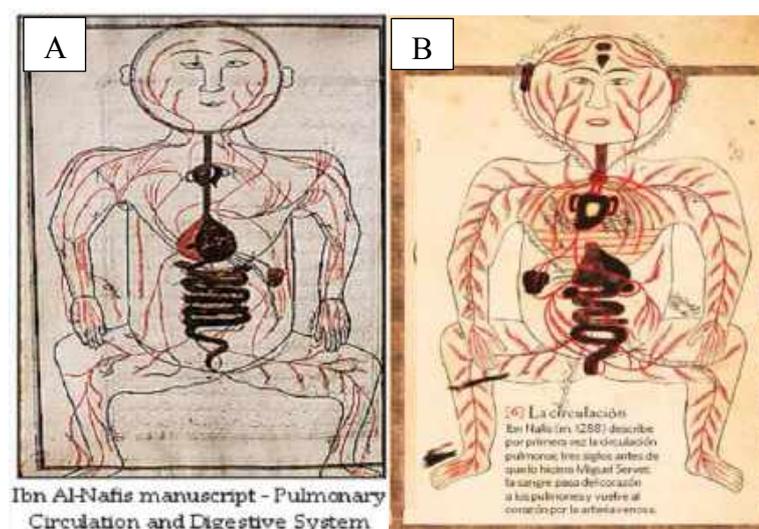


Figura 1: (A): Dibujo explicativo de Ibn Nafis de la circulación pulmonar de la sangre. (B) Ilustración sobre la circulación descrita por Ibn Nafis “Historia National Geographic Nº 130 de septiembre del 2014, página 75”.

Ibn al-Nafis, es considerado padre de la fisiología de la circulación sanguínea por su descubrimiento en 1242 de la circulación pulmonar, publicado en su obra titulada *“Comentario sobre Anatomía en el Canon de Avicenna”*² tres siglos antes de que lo hiciera Miguel Servet.³

Hasta los hallazgos de William Harvey en 1616, el descubrimiento de Miguel Servet sobre la circulación sanguínea se mantuvo en silencio; se conocía que *“la sangre se movía, pero no que circulaba”*.⁴ La circulación de la sangre supuso uno de los descubrimientos más importantes sobre el funcionamiento del cuerpo, ya que subyace en nuestra comprensión actual.³⁻⁵

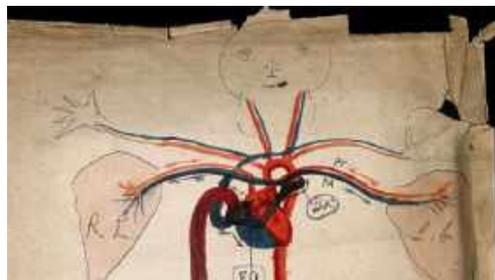


Figura 2: Diagrama del sistema circulatorio tras su descubrimiento, donde se observa el corazón, las arterias y las venas ⁵.

En 1628, Harvey mostró en su libro *“Ejercicios anatómicos sobre el movimiento del corazón y la sangre en animales”*, que *“todo lo que los anatomistas pensaban sobre el corazón y las arterias era contradictorio y confuso”*.⁶

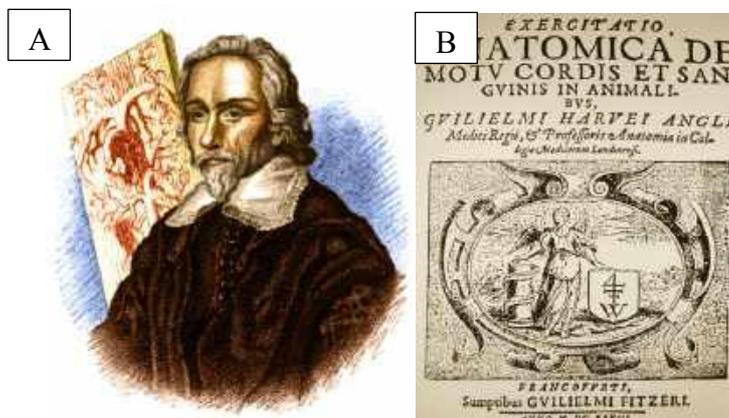


Figura 3: (A) Ilustración William Harvey; (B): Obra *“Ejercicios anatómicos sobre el movimiento del corazón y la sangre en animales”*

Harvey estudió todos los animales y eso le permitió concluir que: *“cualquier corazón, todos los corazones: la sangre pasa de las venas a las arterias, y luego lo bombean hacia todo el cuerpo”*,⁶ descubriendo así la circulación sanguínea. Sin embargo, no fueron bien acogidos sus hallazgos, tanto por sus pacientes como los anatomistas y médicos. Dos décadas más tarde, se tuvo que admitir los hallazgos de Harvey, y fue en 1657, cuando la idea fue aceptada como verídica, llegando a la conclusión de que *“el corazón era la fuerza motriz del cuerpo.”*⁵

1.3 ANATOMÍA DEL CORAZÓN.

El corazón es un órgano muscular tridimensional, cuya función principal es bombear sangre a través de una red de venas y arterias. Se le describe desde el punto de vista funcional como un órgano activo, de actividad continua, capaz de latir 100.000 veces al día, 40 millones de veces al año, lo que supone un total 3.000 millones de latidos durante una vida media. Con un tamaño aproximado del puño, el corazón de un adulto de estatura media pesa alrededor de 300±50 gramos en el hombre (0.45% del peso corporal) y 250±50 gramos en la mujer (0.40 del peso corporal), a excepción de los profesionales del deporte debido al aumento fisiológico del propio peso natural del corazón.⁷

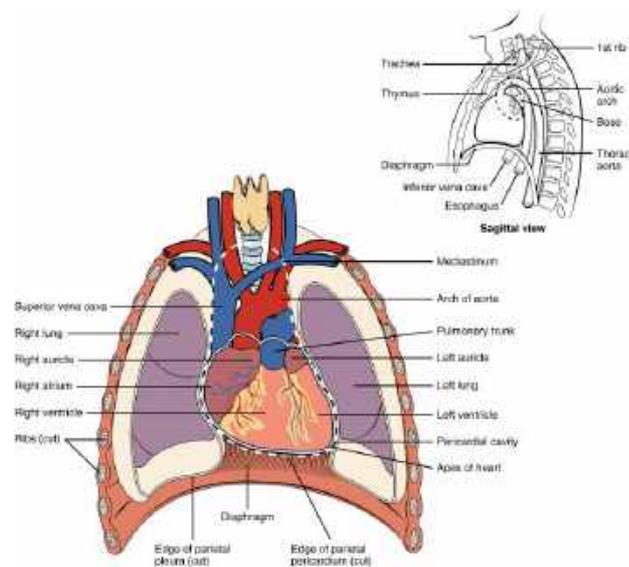


Figura 4: Posición del Corazón en el tórax. *Betts, J. Gordon (2013). Anatomy & physiology. pp. 787–846.*

Normalmente el corazón se contrae y relaja entre 70 y 80 veces por minuto, y su aceleración o ralentización es automática en respuestas a señales nerviosas.⁸⁻⁹ El corazón a nivel interno consta de cuatro cavidades, que conforman bombas independientes a ambos lados del corazón y se encuentran separadas por un tabique muscular (septo). Las aurículas conforman la cavidad superior a su vez comunicadas con las cavidades inferiores más potentes denominadas ventrículos a través de las válvulas aurículo-ventriculares.⁹

El corazón tiene cuatro válvulas que mantienen la sangre fluyendo en la dirección correcta, y se abren y cierran una vez por cada latido. Estos son la válvula mitral, válvula tricúspide, válvula pulmonar y válvula aórtica.^{9,10}

- La *válvula tricúspide* controla el canal de flujo sanguíneo entre la aurícula derecha (AD) y el ventrículo derecho (VD).
- La *válvula pulmonar* se encarga de controlar el flujo sanguíneo desde el VD a la arteria pulmonar, transportando sangre desoxigenada a los pulmones para oxigenarlos.
- La *válvula mitral* permite que la sangre rica en oxígeno de los pulmones llegue al ventrículo izquierdo (VI) desde la aurícula izquierda (AI).
- La *válvula aórtica* es responsable de transportar sangre a través de la aorta a otras partes del cuerpo y de permitir que la sangre rica en oxígeno ingrese a la aorta desde el VI.

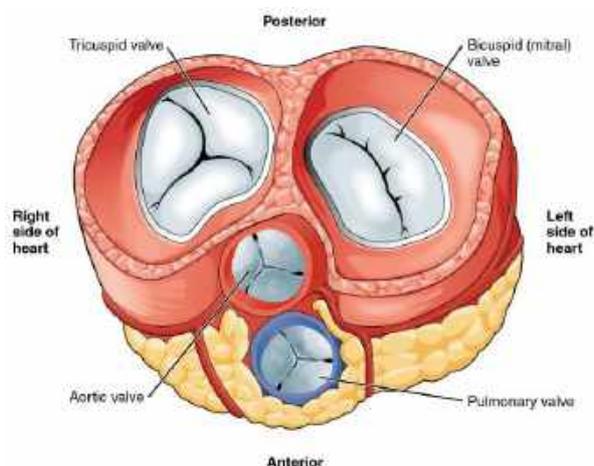


Figure 5: Válvulas cardíacas. *Betts, J. Gordon (2013). Anatomy & physiology. pp. 787–846.*

1.4 ANATOMÍA VÁLVULA AÓRTICA.

La SVAo con prótesis ha sido el tratamiento estándar para la valvulopatía aórtica, razón por la cual pocos fueron los estudios que mostraban con detalle las características y composición de la válvula aórtica y la raíz aórtica. Por ello, recientemente, el uso del autoinjerto pulmonar, del homoinjerto, y de otros sustitutos junto con los procedimientos de preservación de las válvulas, ha exigido un mejor estudio de la anatomía funcional de la válvula aórtica.¹¹

La válvula aórtica y sus estructuras ventriculares de soporte forman la pieza central del corazón. Todas las cámaras del corazón están relacionadas directamente con la válvula, y sus valvas se incorporan directamente en el esqueleto cardíaco. La estructura anatómica de la válvula aórtica normal suele ser común en la mayoría de las especies con funciones fisiológicas comunes y principales, que son guiar la sangre desde el corazón a otras partes del cuerpo; constituyendo un complejo sistema que ejerce poca resistencia, bajo estrés y mínimo daño tisular en función a distintas situaciones hemodinámicas.^{12,13}

La válvula aórtica debe verse en contexto con su unidad estructural, la raíz aórtica. Es la parte de conexión entre la aorta ascendente (AA) y VI y se encuentra en una posición encajada entre el anillo auriculoventricular izquierdo y derecho y el miocardio ventricular izquierdo grueso y abultado.¹⁴

Por ello la válvula aórtica se debería concebir como un complejo valvular en su conjunto, compuesta por las siguientes entidades:¹³⁻¹⁵

- Valvas o velos aórticos.
- Anillo aórtico
- Trígonos/ triángulos intercomisurales
- Unión sinotubular
- Senos de Valsalva

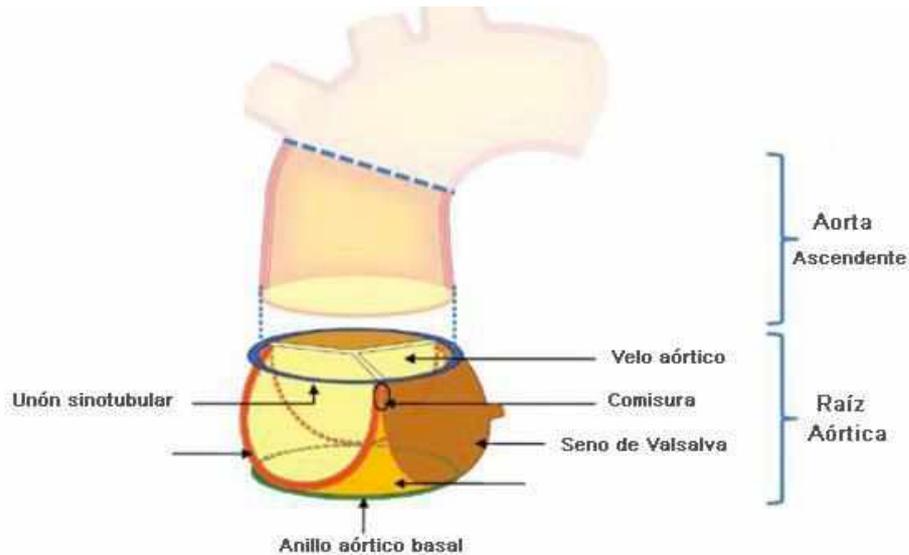


Figura 6: Componentes de la raíz aórtica (*Sievers J. Thorac Cardiovasc Surg, 2007/ Charitos El. Ann Cardiothorac Surg, 2013*)

- **Valvas o velos aórticos.**

Las valvas aórticas se pueden dividir en tres estructuras fibrosas triangulares que coaptan entre sí en forma de copa y a su vez se dividen en tres partes anatómicamente, el borde libre que posee mayor consistencia, el cuerpo del velo como porción más laxa y la inserción del velo. En el punto medio de su borde libre de coaptación poseen un engrosamiento fibroso conocido como el Nódulo de Arancio.

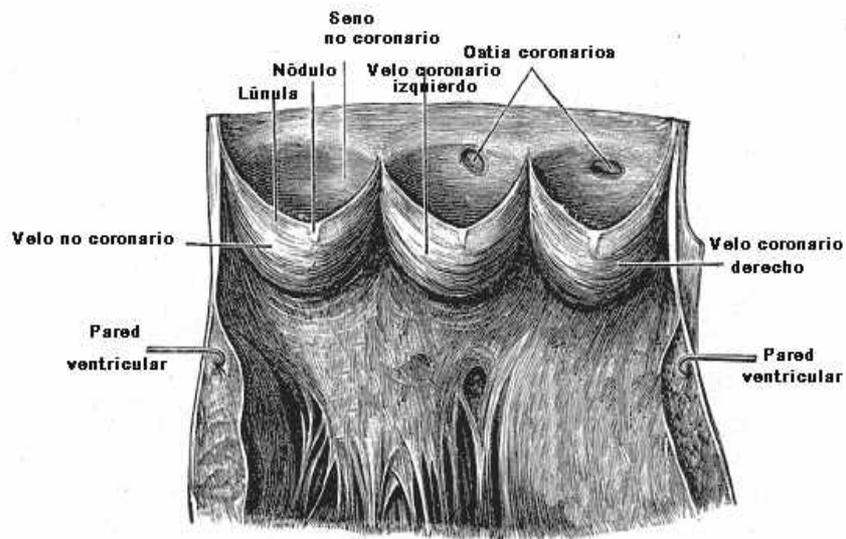


Figura 7: Aspecto macroscópico del velo valvular aórtico humano. (*Gray H. Anatomy of the Human Body, 1918*).

- **El anillo.**

También conocido como unión ventriculo-aórtico o anillo basal. El anillo aórtico tiene forma de corona y es el sitio donde se insertan las valvas, formando de esta manera tres comisuras en el sitio de unión más alto entre las mismas y tres senos de Valsalva.

- **Los triángulos intercomisurales.**

Se encuentran por debajo de las comisuras, su base es el resultado de la línea de unión de los nadires de los velos y la unión sinotubular es la cúspide. Desde el punto de vista anatómico forman parte de la pared de aorta, en concreto del tracto de salida del ventriculo izquierdo (TSVI).

- **La unión sinotubular.**

Constituye la línea que une las tres comisuras y se encarga de separar la raíz aórtica de la AA.

- **Senos de Valsalva.**

Los senos de Valsalva son dilataciones saculares de la raíz aórtica, limitadas por la pared aórtica y su valva correspondiente. Las arterias coronarias derecha e izquierda nacen del seno coronario derecho e izquierdo y dejan un tercer seno denominado seno no coronario.

- **COMPORTAMIENTO BIOMECÁNICO Y HISTOLOGÍA VÁLVULA AÓRTICA.**

El comportamiento biomecánico, viene determinado por la estructura de la válvula aórtica, que se caracteriza por homogeneidad, distribución multilaminar y anisotropía.¹⁶ La válvula aórtica presenta un comportamiento diferente al ser sometida a fuerzas radiales o circunferenciales y su respuesta tensional está condicionada y varía en respuesta al estado de relajación o carga durante el ciclo cardiaco.^{17,18}

La estructura histológica de la válvula aórtica ha sido bien descrita por Benninghoff et al.¹⁹ Hasta ahora, la mayoría de las investigaciones se han centrado en las valvas de la válvula aórtica.

La estructura histológica de las válvulas semilunares se encuentra constituida:

○ **Elementos celulares:**

Entre los cuales distinguimos dos grandes grupos, las células endoteliales y las células intersticiales.

- Las *células endoteliales* tapizan las caras de los velos, cuya principal actividad es inhibir la trombogénesis provocada por el movimiento continuo e incesante entre los elementos sanguíneos y los vasos o cámaras cardiacas. Es un tejido metabólicamente activo.²⁰ El endotelio vascular regula fenómenos inflamatorios e inmunes, sus células pueden variar el fenotipo y tienen diferentes orientaciones como consecuencia de las características locales del flujo y las tensiones mecánicas de la zona.²¹
- Las *células intersticiales*, se encuentran inmersas en la pared aórtica, en los velos y en el tejido muscular ventricular, su función principal es dar soporte celular, así como degradar y sintetizar componentes no celulares.²⁰

○ **Elementos extracelulares:**

La sustancia intersticial está compuesta fundamentalmente por componente fibrilar (80% del peso seco) y de glucosaminoglicanos. Dicho componente fibrilar está conformado principalmente por colágeno (40%-60% del total), el 74% tipo I, 24% tipo III y solo un 2% de tipo V. El resto de composición es en base de elastina (10-13%).²⁰

- DISPOSICIÓN HISTOLÓGICA DE VÁLVULAS SEMILUNARES.

En cuanto a los componentes de las válvulas semilunares podemos diferenciar:²⁰

- Faldón muscular.
- Pared arterial.
- Velos valvulares.

- **Faldón muscular.**

Compuesto por tejido miocárdico similar al tejido ventricular. Se encuentra presente a nivel del anillo inferior de la válvula pulmonar y 2/3 de la válvula aórtica.

- **Pared aórtica.**

Los componentes se organizan de forma similar al resto de aorta. La distribución de fibras de elastina y colágeno no es constante a lo largo de largo de la arteria. Dicha variación en cuanto a la distribución de las fibras explica determinadas enfermedades que afectan al tejido conectivo.

- **Velos valvulares.**

Los primeros esquemas generales fueron descritos en 1931 por Gross et al.²⁰ quienes simplificaron y establecieron la nomenclatura tras la realización de autopsias de corazones humanos. Presentan una estructura específica, cuyos componentes se organizan en tres capas.²¹⁻²³ Estudios recientes por Rachamannan et al.²⁴ y Leopold et al.²⁵ confirman la arquitectura celular de las tres capas principales de los velos aórticos:

- **Capa fibrosa:** Cercana a la aorta a nivel del cierre valvular y recubierta de células endoteliales. Compuesta fundamentalmente por fibras de colágeno con disposición radial y ondulante. Se considera la capa más resistente con un grosor aproximadamente de 0.30 mm que sirve de soporte estructural.

- Capa esponjosa: Entre la capa fibrosa y capa ventricular, compuesta fundamentalmente por glucosaminoglicanos. Es la capa más hidratada, semifluida, constituida por tejido más laxo.
- Capa ventricular: Compuesta por células endoteliales fundamentalmente a nivel de la cara ventricular de los velos aórticos, con grosor de 0.17 mm; como elementos intersticiales destacan las fibras de elastina con disposición longitudinal al flujo sanguíneo que circula a través de la válvula.

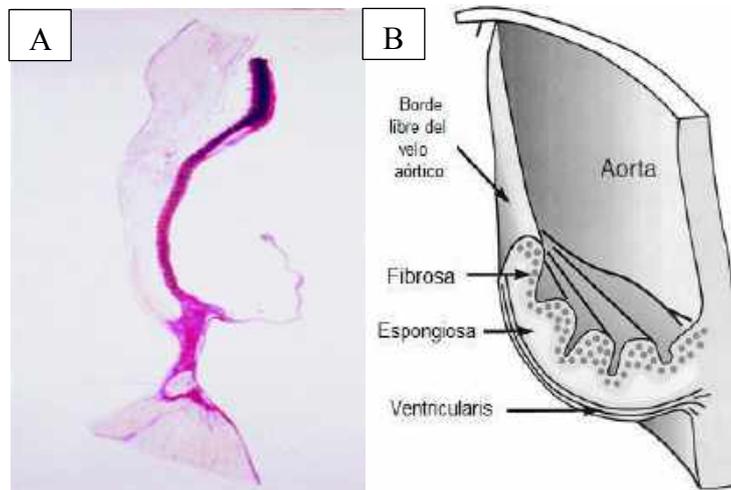


Figura 8: (A) Corte sagital del velo valvular aórtico humano (Yacoub. *Ann. Thorac. Surg.* 1999). (B) Estructura histológica del velo valvular aórtico humano, diferenciándose la capa ventricular, la capa esponjosa y la capa fibrosa (Vesely. *J Biomech.* 1998).

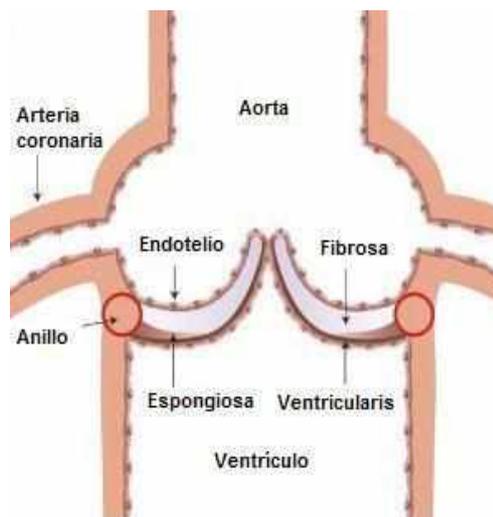


Figura 9: Esquema general de las capas que integran la raíz aortica. (Dweck MR. *J Am Coll Cardiol.* 2012).

1.5 FISIOLÓGÍA VALVULAR.

Con el descubrimiento de las prótesis valvulares, el conocimiento del funcionamiento de la válvula aórtica experimentó un mayor progreso. En un principio tal y como estudiaron Rushmer ²⁶ (1961), Guyton ²⁷ (1966) y Selkurt y Bullar ²⁸ (1971) se consideró un funcionamiento básico de apertura y cierre de los velos valvulares con una respuesta pasiva a los gradientes de presión originadas en el ciclo cardiaco. Años más tarde, sin embargo, se demostró que el mecanismo era más complejo, ya que la raíz aórtica se comporta como una unidad hemodinámica individual, tanto anatómica como funcionalmente.

En el cierre valvular, se produce la distensión de los velos de forma gradual, disminuyendo el estrés sobre los velos a medida que éstos chocan con los velos contralaterales; de esa forma, la tensión originada por el cierre de la válvula es transmitida, a través del cuerpo del velo valvular, a la pared aórtica. En la apertura valvular, el flujo sanguíneo genera la apertura de los velos, los cuales pierden la tensión y la capa ventricular recupera su longitud, y estos velos se hacen más cortos y espesos. Todos los cambios morfológicos favorecen la apertura, gracias a que la raíz de la aorta no es una estructura rígida y estática. La dimensión de la raíz aórtica tiene la capacidad de cambiar y modificar su estructura con el ciclo cardiaco, con el objetivo de facilitar la eyección del VI durante el periodo de sístole y el cierre de la válvula aórtica durante el periodo de diástole.²⁶⁻²⁸

Durante el ciclo cardiaco, como ya sabemos, se distinguen dos fases: la diástole y la sístole. Durante la diástole los ventrículos se encuentran en un periodo de relajación que permite que se vayan llenando de la sangre, que luego será impulsada. Durante este período, las válvulas mitral y tricúspide deben abrirse y la válvula aórtica y pulmonar deben cerrarse para evitar que la sangre se escape.^{7,29}

Gracias a los diferentes estudios macro y microscópicos, se llegó a la conclusión que la válvula aortica y la raíz aórtica presentan anisotropía, propiedad que le permite cambiar el comportamiento mecánico valvular de acuerdo con la orientación del tejido,

propiedad que no presenta, ni se ha conseguido imitar en ningún sustituto (prótesis) a diferencia de los tejidos vivos autólogos.³⁰

1.6 PATOLOGÍA VALVULAR.

La patología o enfermedad valvular representa al conjunto de alteraciones en la estructura valvular, que origina una anomalía en la función del corazón. El origen de la patología puede ser congénito manifestándose desde el nacimiento o tras un curso posterior; o puede producirse debido a causas secundarias, ya sea degeneración, infecciones, enfermedades etc.

Las enfermedades valvulares más frecuentes afectan a las válvulas mitral y aórtica, mientras que las valvulopatías de la tricúspide y pulmonar son menos frecuentes y suelen ser de origen congénito, sobre todo cuando hablamos de la válvula pulmonar. Desde el punto de vista estructural y/o funcional, los diferentes componentes de la válvula aórtica pueden verse afectados y/o alterados, por lo que podemos resumir las anomalías en estenosis o regurgitación/insuficiencia. Ambas anomalías pueden asociarse y se denomina doble lesión valvular.^{31,32}

Atendiendo al grado de afectación valvular y la sintomatología generada por su repercusión en el corazón, y según las guías de práctica clínica definidas y actualizadas se establecen los criterios de tratamiento médico o quirúrgico.³³

- ESTENOSIS AÓRTICA (EAo).

- Epidemiología.

La EAo es una enfermedad que afecta la válvula aórtica, dificultando el paso de la sangre como consecuencia del estrechamiento a nivel de orificio de salida hacia la circulación sistémica. Constituye la valvulopatía más frecuente en Europa, casi el 40% de todas las enfermedades valvulares.³⁴

Según un estudio sueco,³⁵ la incidencia a nivel Europa es de 23 casos por cada 100.000 habitantes. La prevalencia de EAo aumenta con la edad y se estima que por encima de los 85 años alcanza un total de un 7.4% de prevalencia en nuestro medio. Lo que suscita que el envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida provoquen un aumento de la prevalencia de EAo.³⁶

- **Historia Natural / Etiología.**

En cuanto a la historia natural de la EAo, esta valvulopatía puede ser de etiología congénita debido a la calcificación de una válvula bicúspide, o bien se puede producir por la calcificación progresiva degenerativa en el paciente añoso. No obstante, no podemos olvidar como etiología, la degeneración causada como consecuencia de infecciones bacterianas durante la infancia o adolescencia, que acaban dañando el corazón, como por ejemplo la enfermedad reumática.^{36,37}

La etiología más frecuente es la degenerativa por procesos de calcificación sobre los velos valvulares, lo que supone un total del 80% de los casos, sobre todo en pacientes por encima de los 60 años, siendo la segunda causa más frecuente en este grupo de edad la enfermedad reumática. Si diferenciamos por grupos de edad; por debajo de los 50 años, la etiología principal suele ser congénita; mientras que por encima de los 65 años la etiología suele ser degenerativa. En ambos casos, el deterioro valvular produce la pérdida de parte de la movilidad de los velos, dando lugar a un flujo turbulento a través de la válvula, que a su vez facilita el depósito de calcio sobre los velos que se engruesan.³⁶⁻³⁸

El pronóstico de la EAo es favorable con tratamiento, por lo que es primordial la elección del tratamiento adecuado según el tipo de paciente, bien sea médico, quirúrgico y/o intervencionista; ya que puede cambiar con ello la evolución natural de la enfermedad. La toma de decisión de intervención se decide según las guías de práctica clínica de acuerdo con las recomendaciones, y se basan fundamentalmente en evitar secuelas irreversibles del corazón, como la dilatación de las cavidades sobre todo ventrículo izquierdo (VI).^{33,38}

- INSUFICIENCIA AÓRTICA (IAo).

- **Epidemiología.**

La insuficiencia aórtica (IAo) es una valvulopatía que afecta a la válvula aórtica, caracterizada por un mal cierre que permite el paso de la sangre desde la aorta hacia el VI durante la diástole. La IAo es la tercera valvulopatía más prevalente, afectando hasta el 15% de los adultos, y esta prevalencia está directamente relacionada con la edad. La prevalencia de esta valvulopatía según el estudio de Framingham es del 4.9%, con variaciones dependientes de la edad y la severidad de la IAo.³⁹

- **Historia Natural/ Etiología.**

En cuanto a la historia natural de la IAo, ésta puede ser secundaria al mal funcionamiento de las valvas, a la dilatación de la raíz aortica y anillo o por ambas causas. En países en vías de desarrollo, la causa más frecuente sigue siendo la enfermedad reumática, sin embargo, en los países desarrollados, la principal causa es la congénita y la degenerativa.

El pronóstico de la IAo es bueno, pero para ello es primordial conocer el mecanismo desencadenante, así como la morfología de las valvas, el anillo y la AA en vistas al enfoque quirúrgico. Al igual que en el resto de las valvulopatías la toma de decisión de intervención se decide según las guías de práctica clínica.³³ Entre las opciones quirúrgicas cabe destacar, que el reemplazo de la válvula usando una prótesis mecánica o biológica, continúa siendo el pilar del tratamiento quirúrgico. Las técnicas de reparación valvular se realizan en pacientes seleccionados y el uso de homoinjertos o autoinjertos pulmonares está limitado quirúrgicamente por la incertidumbre sobre su durabilidad,⁴⁰ ya que se teme a la recurrencia de la enfermedad original y por tanto al riesgo de reintervención.

Sin embargo, los resultados publicados con la cirugía de preservación de la válvula aórtica y con el procedimiento de Ross, sobre todo, muestran que el riesgo de reintervención parece ser bajo y por tanto asumible.⁴¹

1.7 CIRUGÍA CARDIACA.

La patología cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en los países desarrollados. Cuando se toma la decisión de operar una válvula y realizar una intervención quirúrgica podemos distinguir dos posibles alternativas, por un lado, la reparación y por otro lado la sustitución valvular.⁴² La reparación valvular es un procedimiento más fisiológico puesto que corrige el defecto funcional de la válvula nativa, sin necesidad de sustitución y por tanto es considerada como la cirugía ideal.⁴² La decisión de llevar a cabo la reparación valvular no solo depende de las recomendaciones y criterios de las guías de práctica clínica definidas y estandarizadas,³³ sino que también depende de la experiencia técnica del equipo quirúrgico.⁴²

- HISTORIA CIRUGÍA CARDIACA.

El tratamiento de las valvulopatías se remonta a 1914 cuando Theodor Tuffier (1914)⁴³ trató una EAO con un “procedimiento cardiaco cerrado” a través de la pared aórtica. En 1923 se llevó a cabo la primera comisurotomía mitral transventricular cerrada siendo en 1952 el implante de la primera prótesis cardiaca, usando una válvula sin sutura, por Charles Hugnagel,⁴⁴ en un paciente con IAo. Esta intervención supuso el primer paso de un largo viaje de nuevos desafíos terapéuticos hasta la actualidad.⁴⁵

La innovación de las distintas alternativas quirúrgicas para el tratamiento de las valvulopatías ha sido y es uno de los factores más importantes que influyen en la evolución de la medicina cardiovascular.

En la década de los 70-80 surgió el concepto de “Sustituto valvular ideal” en búsqueda de la prótesis mecánica o biológica más idónea y similar a la válvula nativa.

- SUSTITUTO VALVULAR IDEAL.

Según el perfil del enfermo, se emplean diferentes sustitutos en función de las necesidades, sin existir en la actualidad ningún sustituto que cumpla con todas las características y particularidades que serían propias y debería tener la “*válvula artificial ideal*”.

Un “Sustituto valvular ideal” debería cumplir las siguientes características:

- Gradientes bajos que garanticen una menor pérdida de energía durante el periodo de sístole.
- Cierre valvular de forma completa y precoz, con la premisa anterior de poca pérdida de energía durante el periodo de diástole.
- Disminución del riesgo de la formación de trombos.
- Exención de la toma de tratamientos asociados.
- Resistencia frente a la endocarditis.
- Biocompatibilidad con nuestro propio sistema inmune.
- Ausencia de deterioro estructural.
- Sin ruido o con poco a lo largo del ciclo cardiaco.
- Facilidad de intervención tanto para el implante, como en los casos de necesidad de explante o recambio por deterioro funcional.

- TIPOS DE PRÓTESIS.

Actualmente, podemos distinguir dos tipos principales de prótesis: prótesis mecánicas y bioprótesis. Las bioprótesis, podemos dividir las en dos categorías: derivadas de animales o xenoinjertos; y derivadas de humanos (de un donante o homoinjerto de cadáver, o del propio paciente o autoinjerto).⁴⁶

- **Prótesis mecánicas.**

Las prótesis mecánicas están confeccionadas con metales y materiales artificiales, con una considerable biocompatibilidad, así como capacidad de resistencia del material con el desgaste propio del paso del tiempo.

La evolución de las válvulas cardíacas comenzó a fines de la década de 1940, Charles Hufnagel diseñó una cámara que contenía una bola de metacrilato que se implantó en la AA de un paciente con IAo.⁴⁴ Dwight Harken, en 1960, implantó por primera vez, en posición anular, una prótesis de "bola doble enjaulada" llamada Harken-Soroff.⁴⁷

Posteriormente se desarrollaron modelos con un disco metálico que al oscilar consiguen el cierre y la apertura para garantizar el paso del flujo sanguíneo. Los últimos modelos desarrollados, constan de dos hemidisos, proporcionando un alto rendimiento hemodinámico, con baja resistencia al flujo hacia adelante y permitiendo solo un flujo de retorno regurgitante trivial una vez que se cierra el ocluser.

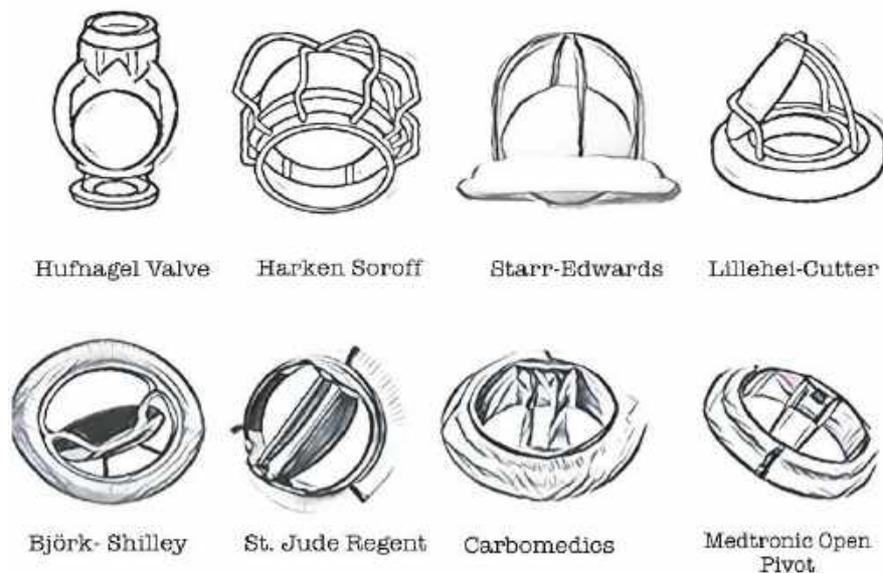


Figura 10: Evolución mecánica de la válvula cardíaca. Desde la válvula cardíaca de Hufnagel hasta las prótesis actuales de doble disco. (Marco Russo, *Cardiovascular Medicine* 2017).

Como ventajas de las prótesis mecánicas destacan, la facilidad de la técnica quirúrgica para su implante y la durabilidad de estas con el paso del tiempo. Son consideradas el "*sustituto ideal*" y por tanto el tratamiento de elección en jóvenes con valvulopatía aórtica tras haber pasado el periodo de crecimiento. La principal desventaja es la necesidad por parte del paciente de la toma de anticoagulantes de por vida para evitar la formación de trombos.⁴⁸⁻⁵¹

- **Prótesis biológicas.**

La evolución de las prótesis biológicas se debe al resultado de la mezcla de bioquímica, ingeniería mecánica y la biología. Las prótesis biológicas proporcionan ventajas claras en términos de biocompatibilidad y desventajas en cuanto a la durabilidad.

La historia de las prótesis biológicas surgió de la premisa de Donald Ross: "*toda nuestra estructura física y estructuras corporales representan el resultado final de millones de años de desarrollo evolutivo*" y se originó a partir de la evidencia de las ventajas hemodinámicas y biológicas del implante de homoinjertos por primera vez en la posición aórtica en 1962.^{52,53}

Las prótesis biológicas se pueden clasificar en:

- **Xenoinjertos.**

Las válvulas biológicas de origen animal se fabrican a partir de válvulas aórticas de cerdo o de pericardio bovino. La primera generación de prótesis biológicas consistió en válvulas porcinas, consideradas como las válvulas más similares a las humanas.

Todo comenzó con el uso de formalina para esterilizar y fijar el tejido de xenoinjerto fresco, sin gran éxito, con gran deterioro y fibrosis en poco tiempo; razón por la cual, con el paso de los años Carpentier et al.⁵⁴ escribieron: "*Se hizo evidente que el futuro de las válvulas de tejido dependería del desarrollo de métodos de preparación*

capaces de prevenir la reacción celular inflamatoria y la penetración en el tejido"; sugiriendo el uso de glutaraldehído para el tratamiento químico de las válvulas porcinas, para proporcionar una mayor libertad frente al deterioro estructural.

Más tarde, se identificó el pericardio bovino como una fuente de tejido alternativa debido a sus características histológicas y físicas en términos de grosor, flexibilidad, abundancia y amplia disponibilidad.⁵⁵

Entre las principales ventajas, los pacientes están exentos de la toma de medicación, a excepción de los tres primeros meses, tienen tasas bajas de tromboembolismo, no producen hemólisis y son fáciles de implantar. Su principal inconveniente es la duración de la prótesis, puesto que aproximadamente a los 15 años del implante, los pacientes requieren una nueva reintervención, ya que estas prótesis presentan una alta tasa de deterioro estructural; siendo poco recomendable su implantación en pacientes por debajo de los 65 años o pacientes con larga esperanza de vida. En la práctica clínica se recomienda sobre todo en pacientes de edad avanzada, considerando que su esperanza de vida es menor a la duración estimada de la prótesis.⁵⁶ El papel desempeñado por los factores hemodinámicos, el estrés mecánico y la respuesta inmune en la disfunción de la prótesis condujo a buscar estrategias alternativas y nuevos materiales para mejorar los resultados.⁵⁷

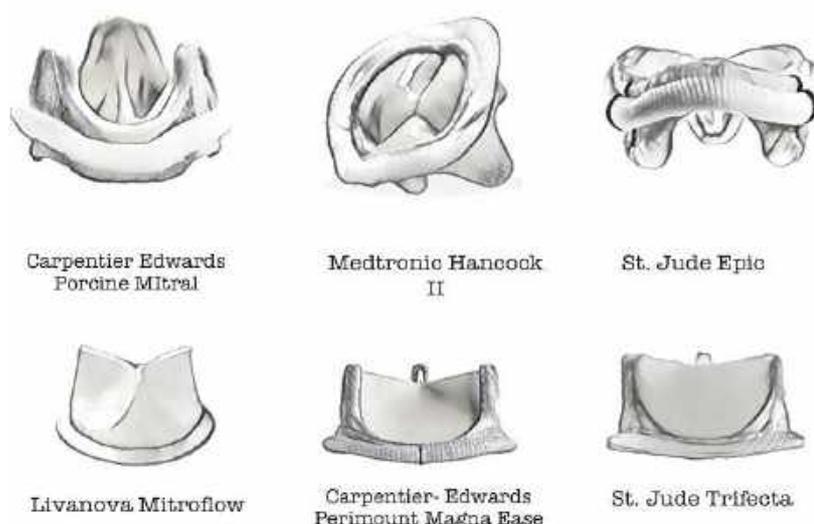


Figura 11: Resume esquemático de las prótesis biológicas para las posiciones mitral y aórtica. (Marco Russo, Cardiovascular Medicine 2017).

- **Prótesis aórtica transcater (TAVI)**

En la actualidad, una de las principales líneas de investigación en bioprótesis es, la prótesis aórtica transcater (TAVI), o las bioprótesis sin sutura, con el objetivo de no realizar intervenciones quirúrgicas abiertas. Se consideran procedimientos de "valve in valve" y recientemente, debido al rápido desarrollo de la tecnología, se han colocado a la vanguardia de las opciones de tratamiento seleccionadas.

Actualmente el TAVI está indicado para pacientes con riesgo quirúrgico alto o intermedio,^{58,59} por lo que se puede afirmar que el TAVI es el tratamiento óptimo para los pacientes con EAO grave sintomática considerados inoperables y con esperanza de vida > 1 año y el tratamiento de elección, para evitar la reoperación quirúrgica, en pacientes con disfunción temprana de las bioprótesis. Los principales factores limitantes son las características anatómicas y el tamaño de la válvula previamente implantada.⁵⁹

- **Homoinjertos y autoinjertos.**

Las válvulas biológicas de origen humano pueden ser: homoinjertos, cuando se obtienen de un donante cadáver y autoinjertos, cuando provienen del propio paciente. A lo largo de la historia se han descrito otras prótesis obtenidas de tejidos no cardiacos, como la duramadre, la fascia lata u otros tejidos autólogos, pero no se obtuvieron buenos resultados.

El homoinjerto es considerado con sustituto ideal, pero presenta desventajas en cuanto a la disponibilidad, proceso de conservación y necesidad inherente del centro de bancos de tejidos para su procesamiento y almacenaje. En cuanto a su durabilidad pocos son los estudios que determinan los factores implicados en la disfunción, objetivo de la presente tesis. En la actualidad, <2% de las prótesis implantadas en Europa corresponden a los homoinjertos valvulares. Los homoinjertos gracias a su diseño se consideran un "sustituto protésico ideal" y se caracterizan por un perfil hemodinámico

óptimo, una inmejorable biocompatibilidad, un bajo riesgo de trombogenicidad y nula hemólisis.^{52,53}

En el caso del procedimiento de Ross, tema abordado en nuestra presente tesis, el autoinjerto pulmonar consiste en la propia válvula pulmonar del paciente y se utiliza como SVAo, lo cual conlleva a utilizar un homoinjerto pulmonar, o bien otro conducto y/o dispositivo valvulado como sustituto de la válvula pulmonar del paciente. En términos de funcionalidad y durabilidad a largo plazo tiene resultados excelentes, pero hoy en día se usa fundamentalmente en niños y pacientes jóvenes.

- INDICACIONES.

En la actualidad se puede decir que no existe un tratamiento mejor que otro en cuanto a la elección de prótesis mecánicas frente a prótesis biológicas. Las prótesis mecánicas llevan asociado tratamiento anticoagulante de por vida, mientras que las biológicas tienen mayor riesgo de reintervención, aunque en los últimos años las prótesis biológicas han mejorado en cuanto a la durabilidad, gracias a los distintos diseños. No obstante, el tipo de prótesis vendrá determinada tanto por las características del paciente como por sus preferencias.

En general, a los enfermos con una edad > 65 años, pacientes con una esperanza de vida inferior a 10-15 años, o aquellos con patologías complejas, se aconseja la prótesis de tipo biológico. Mientras que, en enfermos con una edad inferior a 65 años, con mayor esperanza de vida y sin patologías complejas, el tipo de prótesis aconsejada suele ser mecánica, aunque también dependerá de las preferencias del paciente y su estilo de vida. Algunos pacientes optarán por una prótesis mecánica aceptando la medicación de por vida y los cambios en su estilo de vida, a cambio de disminuir el riesgo de una segunda reintervención. Mientras que otros optarán por prótesis biológica, aceptando una reintervención en el transcurso de los años.

En el caso de las TAVI, como se ha dicho anteriormente *“el TAVI es el tratamiento óptimo para los pacientes con EAo grave sintomática considerados inoperables y con*

esperanza de vida >1 año y el tratamiento de elección, para evitar la reoperación quirúrgica, en pacientes con disfunción temprana de las bioprótesis.”⁵⁹

1.8 OPERACIÓN DE ROSS.

El reemplazo de la válvula aórtica con un autoinjerto pulmonar (procedimiento de Ross) fue introducido a finales de la década de 1960 por Donald Ross. La operación de Ross es un procedimiento quirúrgico en el cual se sustituye la válvula aórtica del paciente con el autoinjerto pulmonar y, en el lugar de la válvula pulmonar extraída sana, se coloca un homoinjerto pulmonar criopreservado de donante cadáver (homoinjerto pulmonar).⁶⁰

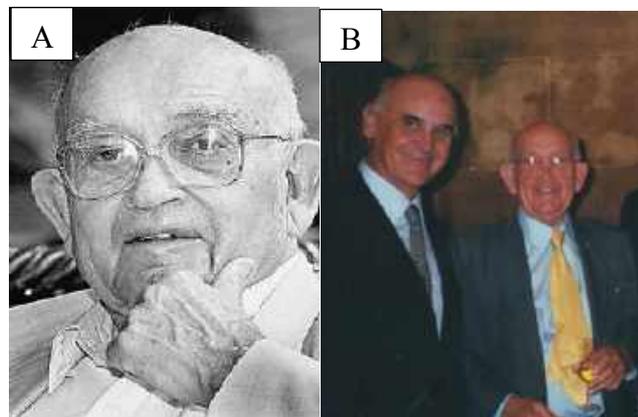
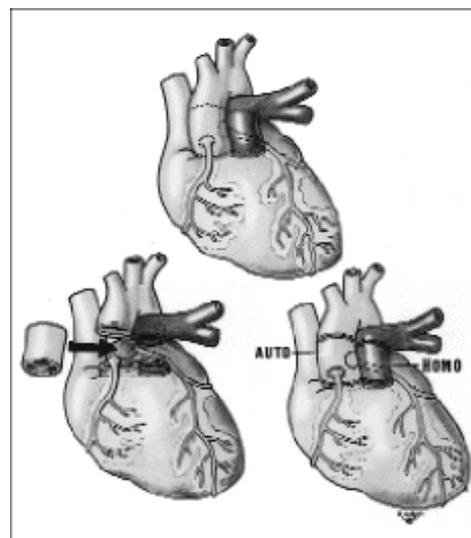


Figura 12: (A) Dr. Donald Ross (1922 -2014); (B) Dr. Donald Ross junto al Dr. Manuel Concha Ruíz.

Figura 13: Representación esquemática de la operación de Ross, *Manuel Concha*, Revista cardiología 1999)



La idea desde el punto de vista práctico es colocar en posición sistémica el tejido vivo autólogo con mayor biocompatibilidad, que será sometido a peores condiciones hemodinámicas y dejar el tejido heterólogo como sustituto artificial propiamente dicho en posición pulmonar, bajo mejores condiciones y resistencias hemodinámicas.

- INDICACIONES.

La principal indicación establecida por Ross fue el tratamiento de la valvulopatía aortica en los pacientes jóvenes (con larga esperanza de vida) y en lo cuales no se podía reparar la válvula quirúrgicamente; sin embargo, en la actualidad se ha ampliado su uso a medida que se ha familiarizado con el procedimiento y con las ventajas que éste ofrece. Destacando el recambio de prótesis mecánicas o biológicas disfuncionantes, o pacientes con procedimientos previos de reparación de raíz aórtica que requieren una nueva reintervención.⁶¹

El procedimiento de Ross es especialmente apropiado en mujeres jóvenes con deseos genésicos, porque no requiere de anticoagulantes, evitando con ello los posibles efectos secundarios descritos tanto en el periodo de gestación como en el parto (riesgo teratógeno para el feto, trombos, hemorragias...)^{62,63}

En cuanto a los jóvenes y deportistas⁶⁴ con la técnica de Ross se logra evitar la toma de tratamientos de por vida (anticoagulantes) y además se obtienen los beneficios inherentes en cuanto a la hemodinámica del autoinjerto pulmonar. Por último, no se debe olvidar al grupo de pacientes independientemente de la edad y el sexo, con valvulopatías aorticas y con contraindicación a la toma de anticoagulantes.

Esta técnica estuvo en auge y ha demostrado ser la técnica ideal en el grupo de pacientes de edad pediátrica, neonatos, niños y adolescentes; incluyendo niños con obstrucciones complejas del TSVI y/o otras patologías cardiacas asociadas.^{64,65}

- **CONTRAINDICACIONES.**

Entre las principales contraindicaciones se encuentran:

- La enfermedad coronario-asociada, aunque siempre bajo ciertas excepciones a considerar según tipo de paciente.
- La afectación polivalvular, que pueda requerir además otra sustitución valvular.
- Pacientes con enfermedades y/o patologías del tejido conectivo, ya que afectan la integridad de la válvula pulmonar del paciente y /o valvulopatías aórticas de etiología inmune (Lupus ...) ⁶³
- Otras afectaciones de la propia válvula pulmonar ya sean congénitas, secundarias a enfermedad reumática o por causa infecciosa, o daños por iatrogenia en el mismo acto quirúrgico con el explante del autoinjerto pulmonar.

- **VENTAJAS E INCONVENIENTES.**

Entre las principales ventajas:

- Características hemodinámicas favorables.
- Bajo riesgo de endocarditis.
- Baja trombogenicidad.
- Exención de la toma de medicación anticoagulante.
- Crecimiento del autoinjerto pulmonar según las necesidades inherentes durante el periodo de crecimiento.
 - Capacidad de adquirir el autoinjerto pulmonar una similitud estructural propia de la válvula aórtica tras la cirugía.

Lo principales inconvenientes:

- Es una operación técnicamente exigente, y por lo tanto con mayor riesgo quirúrgico.
- Tanto el autoinjerto en posición aórtica como el sustituto de la válvula pulmonar en el TSVD son susceptibles a la degeneración, deterioro, disfunción y/o reintervención con el tiempo.
- Como principal complicación del autoinjerto pulmonar destaca la dilatación a largo plazo, lo cual puede requerir una reoperación de mayor complejidad.
- En menor frecuencia también se puede producir el deterioro del homoinjerto pulmonar tanto de forma precoz como a medio y largo plazo.

- **SVAO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

Una población de especial interés en cuanto al tratamiento de la valvulopatía aórtica es la pediátrica, ya que este grupo de pacientes suele requerir además de la SVAo propiamente dicha, tratamientos asociados como la RTSVD; lo cual aumenta la complejidad de la intervención. Los tamaños en los niños son muy variables y en el caso de los homoinjertos hay poca disponibilidad de homoinjertos de pequeño tamaño en los bancos de tejidos. Las bioprótesis y prótesis mecánicas usadas en el adulto tienen un perfil hemodinámico peor cuando se implantan en los niños, ya que con el crecimiento somático quedan pequeños con respecto a la demanda biológica, requiriendo un mayor número de intervenciones a lo largo de la vida para solucionar una EAO recurrente. Generalmente, en términos de procesos de degradación, calcificación acelerada y durabilidad, los resultados son peores que los obtenidos en los adultos utilizando el mismo sustituto/dispositivo.⁶⁷⁻⁶⁹

Por tanto, aunque el tratamiento definitivo de la SVAo es el reemplazo valvular aórtico, en la actualidad no se dispone de un sustituto ideal por lo que en la mayor parte de los casos con valvulopatía aórtica en la infancia y adolescencia se intenta retrasar la intervención quirúrgica de forma conservadora.⁶⁵

Las estrategias quirúrgicas incluyen:

- Valvuloplastia tanto en casos de EAo, IAo o doble lesión aórtica (DLAo) con preservación de la válvula nativa.

- Recambio valvular, por prótesis mecánica u homoinjerto.

- Procedimiento de Ross.

- **PROCEDIMIENTO DE ROSS PEDIÁTRICO.**

Los beneficios de la cirugía de Ross en la edad pediátrica, se han traducido en, la disminución del número de reintervenciones, la mejora de los eventos y el aumento de la supervivencia a corto/medio y largo plazo; aunque todavía es controvertido cual es el momento ideal para llevar a cabo dicha intervención en el neonato.⁷⁰ Clásicamente, la opción terapéutica en pacientes del grupo pediátrico consistía en la SVAo con prótesis, por lo que se intentaba retrasar la intervención quirúrgica con procedimientos paliativos.

En la actualidad, se realiza la cirugía de Ross en una edad más temprana en la evolución de la historia natural de la valvulopatía aórtica,⁷¹⁻⁷³ evitando con ello el tratamiento con anticoagulantes y beneficiándose de las características fisiológicas y hemodinámicas que aporta el uso de injertos valvulares (autoinjerto /homoinjerto). El procedimiento de Ross puede ofrecer buenos resultados para infantes con patología valvular aórtica crítica, sobre todo cuando se trata de forma precoz, ya que podría evitar la disfunción del VI.⁶¹

Por tanto, podemos decir que, los homoinjertos son los sustitutos valvulares más utilizados durante la etapa pediátrica, ya que no han sido superados por otros dispositivos en cuanto a durabilidad, además de las ventajas de no requerir tratamiento anticoagulante.^{61,71} En la actualidad existen varias líneas de investigación centradas, como la nuestra, en estudiar los factores determinantes en la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos, sobre todo en pacientes jóvenes por la posible implicación del sistema inmunológico en el deterioro estructural posimplante.

- RESULTADOS.

La cirugía de Ross a pesar de ser más compleja quirúrgicamente; obtiene resultados que se caracterizan por una excelente supervivencia y bajas tasas postoperatorias de tromboembolismo, sangrado y endocarditis,^{61,74} sin aumento de la tasa de mortalidad respecto a la cirugía convencional.

La mayor preocupación a la hora de realizar la cirugía de Ross es el desconocimiento en cuanto a la durabilidad de los injertos valvulares, sobre todo a corto y medio plazo. De ello deriva la importancia de seguir investigando y analizando distintas series a lo largo del tiempo y de forma prolongada, con el objetivo de identificar factores implicados en la disfunción y/o la necesidad de reoperación de los injertos utilizados durante el procedimiento.⁶¹ En la actualidad hay distintas líneas de investigación, unas centradas en mejorar el soporte del autoinjerto pulmonar en vistas a evitar su dilatación, y otras, como la nuestra, cuyo objetivo es evitar y/o reducir la degeneración/deterioro del homoinjerto pulmonar.

1.9 HOMOINJERTOS PULMONARES EN LA RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO SALIDA VENTRÍCULO DERECHO (RTSVD).

El homoinjerto pulmonar como sustituto ideal en la RTSVD es utilizado de forma extensa en los distintos servicios de cirugía, para las siguientes indicaciones:³⁸

- Corrección de enfermedades cardiovasculares de etiología congénita.
- Endocarditis con destrucción tisular de importante cuantía sobre el anillo.
- Operación/cirugía de Ross, objetivo de nuestro presente estudio.

Para poder entender y profundizar de porqué el homoinjerto pulmonar es el sustituto ideal en la RTSVD, es necesario abordar algunos conceptos que desglosaremos en el siguiente epígrafe.

- VÁLVULA PULMONAR: COMPORTAMIENTO BIOMECÁNICO Y HISTOLOGÍA VÁLVULA PULMONAR.

La válvula pulmonar es una válvula semilunar, de las cuatro válvulas que componen el corazón, que conecta el cono arterioso (infundíbulo) del TSVD, con el tronco pulmonar. Se encarga de transportar la sangre que no ha sido oxigenada, desde el VD al pulmón. Desde el punto de vista funcional se abre durante la sístole (contracción del ventrículo) para permitir que la sangre circule hacia la arteria pulmonar y se cierra durante la diástole (cuando el ventrículo se relaja) para impedir que la sangre vuelva al corazón. Como la válvula pulmonar es parte de la raíz pulmonar, también debe verse en el contexto de las otras estructuras que componen dicha raíz pulmonar.

Aunque las válvulas semilunares presentan una arquitectura similar, ni la estructura ni la composición son idénticas, presentando cada una un diseño individual y un propio perfil histológico que garantizan su función dentro del ciclo cardiaco. La válvula pulmonar está sometida a presiones menores en comparación a la válvula aórtica, por ello es más fina; y es capaz de variar su forma y estructura asemejándose así a la válvula aórtica nativa cuando son implantadas en posición aórtica.²³

Por tanto, se puede decir que ambas válvulas tienen principalmente la misma arquitectura y sus diferencias menores representan el correlato histológico de su ubicación en diferentes entornos fisiológicos. En cuanto a las principales diferencias histológicas cabe señalar que, las valvas de las pulmonares, en general, tienen capas que son más delicadas, siendo la capa ventricular y arterial más delgadas. La separación entre la capa fibrosa y la capa esponjosa es menos manifiesta que en las valvas aórticas y las interdigitaciones del anillo fibroso con el miocardio son también más delicadas. Gross et al.²⁰ descubrieron en sus estudios de los corazones que, el 1% de las valvas pulmonares presentaban microcirculación, hallazgo nunca encontrado en las valvas aórticas, lo cual podría deberse a la diferencia de tensión mecánica a las que se encuentran sometidas las dos válvulas. Además, realizaron una comparación de las características histológicas y topográficas de las valvas pulmonares y aórtica como queda indicado en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Comparación de las características histológicas y topográficas de las cúspides pulmonares y aórticas.²⁰

<u>Válvula pulmonar</u>	<u>Válvula aórtica</u>
Más fina.	Gruesa.
<p>* Varias capas finas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capa fibrosa con proyecciones transversales en forma de cresta. ▪ Anillo Espongioso pequeño y fibrilar. A veces ausente en el espesor. ▪ Capa Espongiosa poco definida y similar histológicamente al del anillo esponjoso. ▪ Capa ventricular con músculo liso prácticamente ausente en su espesor. 	<p>* Capas mas gruesas en todo el espesor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capa fibrosa con pocas proyecciones transversales a nivel de la cresta. ▪ Anillo Espongioso de mayor tamaño, rara vez fibrilar, más a menudo esponjoso. Rara vez ausente. ▪ Capa Espongiosa definida claramente cuando está presente y similar al del anillo esponjoso. ▪ Capa ventricular con músculo liso presente en su espesor.
Anillo subvalvular ausente o muy delicado.	Anillo subvalvular visible.
Las interdigitaciones del anillo con el miocardio son muy delicadas.	Las interdigitaciones son más gruesas, y aumentan con la edad.

Las diferencias histológicas entre las cúspides pulmonares y aórticas son mucho menos obvias que las topográficas. El grupo de Benninghoff et al.¹⁹ describieron las valvas pulmonares más delgadas y los nódulos de Arancio más pequeños en comparación con las valvas aórticas; y el grupo de Strandins et al.⁷⁵ demostraron que las diferencias mecánicas de ambas válvulas son mínimas, estableciendo ligeras diferencias entre la estructura de los elementos valvulares aórticos y pulmonares, en cuanto a su

grosor, su densidad y la composición de los elementos estructurales. De esa forma se pudo concluir que la válvula pulmonar puede considerarse mecánica y estructuralmente ideal como un SVAo enferma y pulmonar sana nativa en el procedimiento de Ross.⁷⁶

- RECUERDO HISTÓRICO.

Hasta la década de los 60, los únicos sustitutos disponibles eran prótesis de distinto diseño: primero las de tipo “bola”, luego surgieron prótesis con un solo disco (monodisco) y por último el modelo de las “bicúspides”. A finales de la década de los 60, surgieron las prótesis generadas con tejidos biológicos: la propia fascia lata del paciente (Senning, 1967); la duramadre de cadáver (Zerbini,1975); pero no fue hasta la década de los 70, cuando se crearon, gracias a los avances, las prótesis con tejido heterólogo, primero las de origen porcino fijados a glutaraldehído, gracias a Carpentier y posteriormente las de origen bovino por Ionescu.

En 1939, Gross dio punto de partida al uso de los injertos, al realizar el primer trasplante usando tejido cardiovascular. Gross llevó a cabo una reparación de una coartación de aorta utilizando para ello una arteria humana previamente procesada y conservada en un medio con antibiótico. Posteriormente en 1951 Dubost reparó un aneurisma abdominal y fue en dicha intervención cuando se utilizó por primera vez un homoinjerto valvular. Aunque, Murray en 1956 describió y publicó las primeras intervenciones con homoinjertos valvulares, la época clave en la introducción y redescubrimiento de los homoinjertos llegó en la década de los 60, gracias a las aportaciones científicas de Ross⁵² y de Barrat-Boyes.⁷⁷

En 1987, gracias a las observaciones de O’Brien et al.⁷⁸ donde se describieron resultados óptimos en cuanto a función y hemodinámica de los homoinjertos criopreservados, se sentaron las bases de las técnicas de preservación y procesamiento de los injertos valvulares, secundando así la creación y la importancia de los bancos de tejidos.

- INJERTOS VALVULARES.

Los xenoinjertos de origen porcino fueron los primeros sustitutos valvulares utilizados en cirugía, sin embargo, no fueron satisfactorios los primeros resultados obtenidos, por la respuesta inflamatoria acelerada que sufrían en el posoperatorio inmediato, como consecuencia de la antigenicidad del tejido heterólogo. Todo el proceso inmune fue objetivado tras el estudio de los injertos explantados deteriorados, donde se observaron infiltrados de macrófagos y otras células inmunitarias secundaria a la antigenicidad del tejido heterólogo.

Todo eso conllevó a líneas de investigación centradas en conseguir reducir la antigenicidad de los injertos valvulares, mediante procesos de esterilización de los tejidos, métodos que avanzaron gracias al descubrimiento del uso en el procesamiento de los injertos del glutaraldehído, que mejoró la resistencia al estrés mecánico y el deterioro estructural.⁷⁹ La desaparición de la capacidad antigénica de los injertos valvulares se conoce como *Cross-linking*, donde tras exponer el tejido valvular del donante al glutaraldehído, se endurece la matriz extracelular, desaparece la capa endotelial y se produce una modificación de las propiedades mecánicas del injerto; aumentando su rigidez, su resistencia y disminuyendo el rechazo tras el implante, debido a que las células autólogas son incapaces de degradar el tejido heterólogo.⁸⁰ Como desventaja, los velos valvulares fijados pierden su capacidad de anisotropía, lo cual aumenta la tensión sobre algunos puntos críticos del injerto valvular, que puede ser foco de calcificación en el posoperatorio. Además, la pérdida de la capacidad de regeneración tisular del injerto al convertirse en tejido inerte conlleva en el tiempo a la aparición de disfunción.

Toda esta línea de investigación concluyó que era necesario mantener la integridad celular de los nuevos injertos valvulares durante su procesamiento para incrementar con ello la durabilidad. Hoy en día los xenoinjertos porcinos no se consideran sustitutos valvulares ideales, por los fenómenos de incompatibilidad interespecie que determinan el rechazo postransplante.⁸¹ Por lo que, por todas estas razones nació la idea, que la mejor forma de mantener el componente celular y acelular

y conseguir las ventajas de ambos y por otro lado evitar los fenómenos de incompatibilidad, era con el implante de los homoinjertos valvulares humanos.

- **HOMOINJERTOS VALVULARES HUMANOS.**

Los homoinjertos valvulares humanos incluyen la arteria pulmonar y la aorta considerados como los “*grandes vasos cardiacos*” con sus correspondientes válvulas, que se obtienen de corazones de donante cadáver, tras pasar por un protocolo de procesamiento, para garantizar su viabilidad, esterilidad y conservar su arquitectura tisular, con el objetivo de ser aptos para su implante como reemplazo valvular.⁸²

La viabilidad valvular consiste en la capacidad de válvula de conservar su estructura, siendo clave los métodos de procesamiento valvular de los homoinjertos para mejorar su durabilidad por largos periodos de tiempo.⁸³⁻⁸⁴ Distintos estudios y líneas de investigación se centran en encontrar que factores determinan la disfunción de los homoinjertos con el objetivo de aumentar la durabilidad tras el implante, identificando como principal responsable del deterioro precoz y tardío, la respuesta inmunitaria.⁸⁵

Como resultado de los hallazgos obtenidos con el uso de homoinjertos valvulares se pueden extraer algunas conclusiones:⁸²

- El homoinjerto o aloinjerto cumple con los requisitos propuestos como “*prótesis/sustituto ideal*”.
- Están exentos de la necesidad de la toma de medicación anticoagulante.
- Presentan una degeneración gradual en el tiempo, lo cuál facilita la planificación quirúrgica en caso de necesidad de reintervención.
- En los casos disfunción por endocarditis activa sobre válvula nativa o protésica, es el sustituto de elección.

- **HOMOINJERTOS PULMONARES.**

Para poder entender el concepto de homoinjerto pulmonar, es necesario y útil entender y/o recordar dos términos básicos en lo que respecta al implante de tejido cardiovascular:

– *Tejido homólogo*: Es el tejido que mantiene similitud funcional y estructural y procede de individuos de la misma especie.

– *Homoinjerto cardiovascular*: Es el tejido de origen humano y engloba tanto a las válvulas cardíacas persé, como cualquier vaso o segmento venoso o arterial del organismo.

Por tanto, el homoinjerto o aloinjerto pulmonar es una válvula cardíaca, en concreto la válvula pulmonar humana procedente de un donante cadáver y que tras su extracción se coloca en la posición pulmonar del receptor. Gracias al desarrollo tecnológico y a los avances científicos en lo que respecta al procesamiento de los tejidos de origen humano, podemos diferenciar tres grupos de homoinjertos pulmonares: homoinjertos frescos, los criopreservados y los descelularizados.⁸⁶

- **Frescos.**

Fueron las utilizadas en los periodos iniciales, las primeras consistían en válvulas disecadas de corazones extraídos en el quirófano aséptico, posteriormente conservadas con soluciones salinas en periodos comprendidos entre 2 a 24 días previo a su uso. Posteriormente se comenzó a usar antibióticos como medida de esterilización de dichas válvulas sin condiciones de estricta asepsia, tras un breve periodo postmortem; sin embargo, en 1972 se demostró que la solución antibiótica era la responsable de la pérdida del 50% de la viabilidad celular, por lo que, en 1973, se empezó a utilizar otro medio nutriente con el objetivo de aumentar la viabilidad celular del homoinjerto fresco a ocho semanas para su implante.⁸⁷

○ **Criopreservados.**

La criopreservación se inició por la necesidad de extender la conservación y viabilidad de los homoinjertos, para su almacenaje y posterior distribución según la demanda asistencial. Fue entonces cuando Donald Ross, Robert Parker y Al Janabi ⁸⁹ en 1974, introdujeron un nuevo protocolo con el objetivo de almacenar homoinjertos durante largos periodos de tiempo. Dicho protocolo consistía en enfriar los homoinjertos de forma gradual hasta -195º C, utilizando para ello nitrógeno líquido, previa protección de los tejidos con glicerol ó dimetilsulfóxido (DMSO); garantizando la conservación de la arquitectura tisular y la matriz extracelular y manteniendo intacta la viabilidad celular. De esta forma se consiguió prolongar el periodo de conservación del homoinjerto a más 10 años y con ello nacieron los Bancos de homoinjertos criopreservados.⁸⁹

Como principales ventajas, cabe destacar que presentan una excelente hemodinámica, no requieren anticoagulación, se tiene gran experiencia en la práctica clínica, y presentan poca rigidez. Como principales inconvenientes destacan, la poca disponibilidad, sobre todo los de pequeño tamaño en los bancos de tejidos, la no capacidad de crecimiento, así como el deterioro y la disfunción estructural.⁹⁰

○ **Descelularizados.**

Los homoinjertos descelularizados se obtienen tras un proceso de modificación mediante ingeniería de tejidos, cuyo fin es hacer desaparecer las células procedentes de los donantes, sin aumentar la complejidad técnica del implante. El protocolo de descelularización consiste en:^{85,91}

1. Rotura de fibras de colágeno, con su consiguiente disminución de resistencia y elasticidad.
2. Eliminación y pérdida de los componentes de la matriz con la consiguiente disminución la adhesión y proliferación celular.

3. Adhesión de polímeros sintéticos mediante un proceso de ingeniería tisular; con el objetivo de evitar la respuesta inmunológica, aumentar la durabilidad del injerto, y mantener las propiedades mecánicas y estructurales.

Las válvulas pulmonares descelularizadas (VPD) comenzaron a implantarse en el año 2002 en niños, demostrando ser una alternativa eficaz a corto y medio plazo en lo que respecta a la disfunción del homoinjerto; y a largo plazo podría reducir aún más el riesgo de reintervención de los homoinjertos. En un futuro es de esperar que pudieran convertirse en el tratamiento de elección para el recambio de la válvula pulmonar en pacientes con cardiopatías congénitas.⁹²

Sin embargo, no soluciona los problemas de disponibilidad, razón por la cual surgió la utilización de xenoinjertos descelularizados porcinos, aunque se han descrito peores resultados y no se consideran en la actualidad un sustituto ideal para la RTSVD.

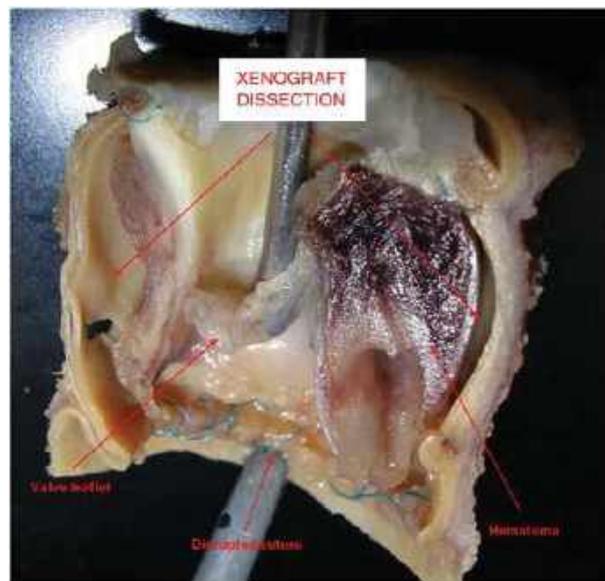


Figura 14: Muestra explantada de un xenoinjerto descelularizados porcino. (Perri G, *Eur cardiothoracic surg* 2012).

- COMPORTAMIENTO Y HEMODINÁMICA DE LOS HOMOINJERTOS PULMONARES UTILIZADOS EN LA RTSVD.

En los últimos años, se prefiere utilizar el homoinjerto pulmonar para RTSVD, ya que hay estudios que postulan que el homoinjerto aórtico cuando es implantado en posición pulmonar aumenta su índice disfunción y deterioro estructural por fenómenos de calcificación, debido a la riqueza de elastina en su composición,⁹³ reconocido como factor de riesgo para la el desarrollado de una potente respuesta inmune.

En cuanto al comportamiento y la hemodinámica de los homoinjertos tras su implante, cabe decir que representan un buen sustituto valvular para niños y adolescentes, porque no necesitan anticoagulación y presentan alta resistencia a las infecciones y un buen rendimiento hemodinámico, con bajas tasas de disfunción y reintervención a largo plazo, superando con ello al uso de válvulas o conductos valvulares en posición pulmonar.⁹⁴

Entre las principales ventajas de los homoinjertos pulmonares podemos destacar:⁹⁵⁻⁹⁸

- Versatilidad en cuanto al tamaño, existiendo tamaños de homoinjertos de pequeño diámetro.
- Capacidad hemostática.
- Maleabilidad,⁹⁵ ofreciendo ventajas quirúrgicas evidentes al facilitar que las ramas puedan emplearse en la ampliación de áreas de estenosis presentes en distintos segmentos a lo largo de las arterias pulmonares.⁹⁶
- Alta resistencia a endocarditis
- Exención de la necesidad de toma de medicación anticoagulante crónica.^{97,98}

- **INDICACIONES.**

Como ya mencionamos anteriormente, fue en la década de los 60 cuando se comenzó a utilizar los homoinjertos como tratamiento de las cardiopatías. Ross y Somerville ⁹⁹ realizaron el primer implante de un homoinjerto en posición pulmonar; pero no fue hasta la década de 80, cuando el homoinjerto se convertiría en el sustituto ideal para la RTSVD gracias a los resultados en términos de durabilidad y funcionalidad de los pacientes intervenidos.¹⁰⁰

De acuerdo con los hallazgos obtenidos con el uso de homoinjertos pulmonares, podemos distinguir las siguientes indicaciones para la RTSVD:

- **Cirugía de las cardiopatías congénitas.**

En la actualidad, en muchas instituciones y centros pediátricos de cirugía cardíaca se utilizan los homoinjertos pulmonares como tubo valvulado para la RTSVD en la corrección de cardiopatías complejas, en pacientes recién nacidos y en lactantes de bajo peso, tales como el tronco arterioso, la atresia pulmonar y otras que recogemos en la siguiente **Tabla 2.**⁸²

Tabla 2: Indicaciones frecuentes para la utilización de homoinjertos en la RTSVD.⁸²

PATOLOGÍA	UTILIZACIÓN DE HOMOIJERTO
Atresia pulmonar con comunicación interventricular (CIV)	RTSVD
Tronco arterioso	RTSVD Transposición
Trasposición de grandes arterias (TGA) + CIV+ Estenosis pulmonar (EP)	RTSVD (Rastelli)
Trasposición corregida de grandes vasos	RTSVD
Doble TSVD	RTSVD
Tetralogía de Fallot (TOF)	RTSVD

CIV: Comunicación interventricular; TGA: Trasposición de grandes arterias; EP: Estenosis pulmonar; TSVD: Tracto de salida del ventriculo derecho; RTSVD: Reconstrucción del tracto de salida del ventriculo derecho; TOF: Tetralogía de Fallot.

En el estudio de Kalfa et al.¹⁰¹ se describen tasas de libertad de reintervención y disfunción del homoinjerto excelentes (89 y 80% a los 5 años, 76 y 69% a los 10 años, respectivamente) al igual que otras series de pacientes no Ross,¹⁰²⁻¹⁰⁴ que defienden su utilidad para la RTSVD.

Las principales características del implante del homoinjerto pulmonar en la RTSVD en cardiopatías congénitas son:¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

- Alteración de la geometría del TSVD, ya que suelen tener una posición heterotópica, según el tipo de cardiopatía congénita de base y su complejidad.
 - Suele realizarse en pacientes de menor edad.
 - Se suelen utilizar menores diámetros por ser los pacientes intervenidos de menor edad.
 - Mayor compromiso de espacio, donde se suma a la poca edad del paciente, la complejidad de su cardiopatía.
 - Suelen ser pacientes con altas resistencias vasculares pulmonares.
 - Debido tanto al compromiso de espacio, como a la distorsión del TSVD suelen presentar alteraciones hemodinámicas con altos gradientes y flujo turbulento a través del homoinjerto.
 - La disfunción suele ser por un mecanismo multifactorial.
 - Técnicamente la intervención quirúrgica es de mayor complejidad.
-
- **Cirugía valvular: Procedimiento de Ross.**

Se le considera el sustituto ideal para la RTSVD en el procedimiento de Ross cuyas ventajas incluyen variabilidad en una amplia gama de tamaños y características favorables para la manipulación quirúrgica en manos de cirujanos expertos, con una excelente durabilidad a medio y largo plazo, así como bajas tasas de mortalidad operatoria. Como desventaja destaca la relativa escasez de homoinjertos pulmonares; sobre todo la disponibilidad limitada de pequeños tamaños para el grupo pediátrico y

la incidencia de disfunción/deterioro del homoinjerto pulmonar a lo largo del tiempo:¹⁰⁹⁻¹¹²

- El Implante es “totalmente” ortotópico, en su posición normal.
- Suele realizarse en pacientes de mayor edad con respecto a los congénitos “no Ross.”
- Se suelen utilizar mayores diámetros, por no existir compromiso de espacio.
- No suelen ser pacientes con altas resistencias vasculares.
- No se producen fenómenos de distorsión en cuanto al manejo quirúrgico.
- No hay alteración del flujo laminar, por ser un procedimiento más sencillo, sin distorsión ni compromiso de espacio.
- Se encuentra bajo el influjo de un posible mecanismo inmunológico y la disfunción suele ser por estenosis.

En conclusión, teniendo en cuenta estas consideraciones, en lo que respecta al procedimiento de Ross y a las cardiopatías congénitas; los resultados en términos de comportamiento y hemodinámica no son comparables, dadas las características diferenciales de los pacientes intervenidos comentados anteriormente.

- **DISFUNCIÓN/DETERIORO DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES UTILIZADOS EN LA RTSVD.**

El homoinjerto pulmonar ha demostrado ser el sustituto ideal para la RTSVD o el reemplazo de la válvula pulmonar en pacientes con distintos diagnósticos y a distintas edades, gracias a su versatilidad como conducto valvulado. Podemos hablar de “fallo” del homoinjerto pulmonar cuando se produce la necesidad de reintervención/reoperación por vía quirúrgica o percutánea debido a su disfunción, siguiendo los criterios de las guías de práctica clínica.³⁷

En actualidad , las causas o factores que pueden desencadenar la disfunción del homoinjerto pulmonar no están claras , se basan en especulaciones y teorías tras el estudio de distintas series^{109,111-115} a corto, medio y largo plazo de los homoinjertos,

aunque se aboga por un mecanismo multifactorial que podría ser desencadenado por; **respuesta inmunitaria** como causa de disfunción precoz, derivada de utilización de hemoderivados , tiempos de isquemia alargados, edad del donante y receptor joven, incompatibilidad ABO/HLA entre otros ; **factores mecánicos** derivados de la técnica quirúrgica del implante del homoinjerto , compromiso de espacio ; **sobrecrecimiento** , reconocido el crecimiento somático acelerado sobre todo en los infantes y **procesos degenerativos** como causa de disfunción tardía a largo plazo, por posibles alteraciones hemodinámicas.

No obstante, a pesar de no existir un criterio claro en cuanto a los factores que determinan la disfunción del homoinjerto pulmonar, se ha descrito como un posible factor de riesgo el tipo de cardiopatía de base. Forbess et al.¹¹³ encontraron una mayor tasa de disfunción del homoinjerto relacionado con cardiopatías como tronco arterioso, TGA con EP y TOF con atresia pulmonar. Estas observaciones¹¹³ resaltan el problema del diagnóstico anatómico, porque se ha reconocido que ciertos defectos cardíacos congénitos,^{116,117} tienen muchas más probabilidades de tener anomalías arteriales pulmonares que, por ejemplo, un paciente sometido a un procedimiento de Ross,¹¹⁸ por la disfunción de la válvula aórtica en el contexto de una válvula bicúspide congénita. Se especula que la distorsión del árbol vascular pulmonar afectaría a la hemodinámica del homoinjerto pulmonar y por ende desencadenaría deterioro funcional, sin embargo, esta teoría no ha sido demostrada.

Por tanto, para poder predecir y evitar la disfunción del homoinjerto pulmonar es importante determinar los factores implicados en el deterioro estructural tras el implante para la RTSVD. Nuestra presente tesis se centra en el análisis de los factores determinantes en la disfunción y deterioro del homoinjerto pulmonar criopreservado en pacientes sometidos al procedimiento de Ross. Además, tenemos perspectivas futuras de ampliar el estudio incluyendo en la muestra el resto de las patologías congénitas y pretendemos dar énfasis a la serie pediátrica por sus peculiaridades como grupo.

- FACTORES DETERMINANTES EN LA DISFUNCIÓN DEL HOMOIJERTO PULMONAR UTILIZADO EN LA RTSVD EN PACIENTES NO-ROSS.

Los pacientes “no Ross” que se someten al implante de un homoinjerto pulmonar criopreservado para la RTSVD muestran una supervivencia más corta en comparación con los pacientes de Ross, independientemente de la edad.¹⁰¹

Los principales factores de riesgo involucrados en la disfunción del homoinjerto y documentados tras el estudio de algunas series, se resumen fundamentalmente en; la posición heterotópica del homoinjerto pulmonar implantado, asociado a la distorsión ejercida sobre el homoinjerto tras el compromiso de espacio por compresión esternal y el uso de pequeños tamaños ajustados a la edad joven del receptor, lo cual es el principal factor que repercute en la longevidad del homoinjerto.^{97,109,114-117} Por lo tanto, la disfunción es multifactorial.

La posición heterotópica del homoinjerto ha sido reconocida como un factor de riesgo para la disfunción del homoinjerto por otros autores;¹¹⁹⁻¹²² Sano et al.⁹⁶ detallaron las indicaciones para el reemplazo del homoinjerto y describieron que la posición heterotópica causaba “*obstrucción del homoinjerto*” a nivel valvular y lo citaron como la indicación más común para reintervención. Otro factor como la distorsión anatómica puede desempeñar un papel importante; en el estudio de Carr-White et al.¹²³ se sugiere que el mecanismo predominante de la EHP era una reacción inflamatoria, basada en: su inicio precoz, la progresión rápida y estudios histológicos de los homoinjertos explantados. Según este estudio, la respuesta inmune podría ser secundaria al fenómeno de distorsión vascular periférica por el estiramiento que sufre el homoinjerto en el postoperatorio inmediato, que causa la liberación de factores tisulares y por ende provoca la respuesta inflamatoria. Por otro lado, la compresión esternal puede conducir a una distorsión anular de la válvula de homoinjerto. La turbulencia creada por esta distorsión puede ser responsable del deterioro con pérdida de función y envejecimiento a largo plazo.¹²²

En pacientes “no Ross”, además, ciertas variantes anatómicas parecen predisponer a la compresión del homoinjerto y al fracaso precoz por las características anatómicas vinculadas, como el tronco arterioso, la transposición y la doble salida del VD.^{103-121,124} De hecho, Oosterhof et al.¹²⁵ demostraron que, en los pacientes con TOF, las lesiones residuales que ocurren durante el primer año tras el implante del homoinjerto en la RTSVD tienen un impacto en la longevidad del homoinjerto a largo plazo.

La edad temprana en la operación parece ser el factor de riesgo común reconocido en la disfunción del homoinjerto^{110,115}, independientemente del tipo de cardiopatía, porque se relaciona estrechamente con el tamaño del homoinjerto implantado y, por lo tanto, con la edad del donante, constituyendo los tres factores que afectan la durabilidad del homoinjerto pulmonar.

Aunque la base inmunológica ha sido aludida como causante de disfunción del homoinjerto, sin evidencia patológica definitiva,¹²⁶ algunos autores son defensores de una explicación mecánica,¹²⁷ basada en el hallazgo de que cirugías paliativas previas al implante del homoinjerto es un factor de riesgo, sobre todo cuanto más joven era el paciente en el momento de la implantación del homoinjerto.^{126,128} En defensa de la teoría inmunológica, a pesar de la falta de evidencia patológica definitiva,^{126,129,130} la edad temprana se asocia con un sistema inmunitario más activo y por ello la degeneración del homoinjerto en pacientes jóvenes no sólo debe al crecimiento somático del paciente. Otros autores han intentado determinar si la incompatibilidad ABO puede desencadenar una reacción inmune y deterioro precoz del homoinjerto.^{131,132} En un estudio de Christenson et al.¹³² encontraron que la incompatibilidad ABO aceleraba la degeneración del homoinjerto.

Otros factores que se han estudiado que pudieran asociarse con disfunción del homoinjerto a medio plazo es la hipertensión pulmonar,¹²⁷ la estenosis de la arteria pulmonar distal,¹¹⁷ el tiempo de isquemia alargado,¹²¹ el sobredimensionamiento marcado de los homoinjertos implantados, particularmente en los bebés, (ya que la distorsión del homoinjerto puede conducir a un deterioro más rápido que si se hubiera

elegido un tamaño más pequeño) ¹²⁴ y los recambios del homoinjerto ¹³³; Stark et al.¹⁰³ informaron un peor resultado para las reoperaciones, atribuyendo este hallazgo principalmente a razones técnicas (mecánicas).

Por lo tanto, la mayoría de los factores que determinan la disfunción del homoinjerto pulmonar para la RTSVD en pacientes “*no-Ross*”, suelen deberse a un mecanismo multifactorial sin base científica clara hasta el momento.

- FACTORES DETERMINANTES DE LA DISFUNCIÓN DEL HOMOINJERTO PULMONAR UTILIZADO EN LA RTSVD EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE ROSS.

Aunque los homoinjertos pulmonares criopreservados se consideran el sustituto ideal para la RTSVD en pacientes sometidos al procedimiento de Ross, su disfunción y deterioro estructural no es desdeñable; la información de la que disponemos en la actualidad acerca del procedimiento de Ross y la degeneración primaria del homoinjerto pulmonar se debe del estudio de distintas series ^{97,103,113,115,116,123,134} de la cirugía de Ross, con tasas de libertad de disfunción, aproximadamente del 40% a los 10 años de seguimiento tras la cirugía. Los pacientes que se someten a un procedimiento de Ross generalmente no tienen enfermedad vascular pulmonar y, por lo tanto, ofrecen un mejor modelo para estudiar los factores de riesgo relacionados con la disfunción del homoinjerto que podrían influir en la disfunción y/o reintervención.

El estudio de Bando et al.¹¹⁵ determinó que la principal disfunción descrita en los homoinjertos y causa de recambio se debía a la EHP en el 69% de los pacientes, acusando como responsable al sistema inmunitario. Otros trabajos como el de Cochran et al.¹³⁵ estudiaron la viabilidad de los homoinjertos criopreservados y su relación con la respuesta inmune y demostraron que la criopreservación no altera la expresión antigénica de homoinjertos, por lo que la conservación de la arquitectura endotelial y valvular sugiere que es una reacción inmunológica más que el proceso de criopreservación el responsable del proceso degenerativo.¹³⁶ Muchos son los estudios^{98,136-138} que intentan demostrar el papel del sistema inmune en la disfunción

precoz de los homoinjertos en la RTSVD. Rajani et al.¹³⁷ describieron en homoinjertos explantados una infiltración de células inflamatorias que consistía en linfocitos T y B, acusando un posible rechazo contra los homoinjertos implantados. Estos hallazgos han llevado a considerar el uso de la inmunosupresión en pacientes sometidos a implante de homoinjertos en la RTSVD, llegando a evaluar el uso de azatioprina en la respuesta inmune humoral y la función del homoinjerto en niños, aunque no se encontró una disminución significativa en la respuesta inmune a los anticuerpos HLA.¹³⁹ Por tanto, la relevancia clínica de dicha activación inmune específica del donante sigue siendo incierta.

Nuestro grupo⁷⁴ tras el estudio de la primera serie a corto plazo de los posibles factores implicados en el deterioro del homoinjerto pulmonar, sugirieron una base inmunológica, por la presencia de una excesiva reacción fibrótica-inflamatoria en los homoinjertos tras ser evaluadas mediante estudios de imagen en el seguimiento. Tras el estudio llegaron a plantear la necesidad de la toma de medicación inmunosupresora como profilaxis de la EHP, cuestionando el uso de ciclosporina (CsA) para prevenir el rechazo del homoinjerto tras la cirugía de Ross.¹⁴⁰ Es posible que alguna forma de inmunosupresión perioperatoria pueda ser beneficiosa en estos pacientes de alto riesgo.^{53,74}

Al igual que en los pacientes no-Ross, los factores predictores de riesgo mas documentados incluyen la edad joven del donante, edad del receptor joven y el tamaño del homoinjerto pulmonar pequeño para la edad y sexo del paciente.^{74,97,113,134} Como ya dijimos anteriormente *“La edad temprana en la operación parece ser el factor de riesgo común reconocido en la disfunción del homoinjerto,^{110, 115} independientemente del tipo de cardiopatía, porque esto se relaciona estrechamente con el tamaño del homoinjerto implantado y, por lo tanto, con la edad del donante de homoinjerto, constituyendo los tres factores que afectan la durabilidad del homoinjerto pulmonar”*

El estudio de Gerenstein et al.¹²² plantea que los homoinjertos implantados a edades más tempranas tienden a ser más propensos a la degeneración que los implantados en pacientes mayores. Además, el uso de homoinjertos con diámetro

pequeño de donantes más jóvenes en este grupo, es una posible explicación de la diferencia en la disfunción del homoinjerto entre pacientes operados a edades mayores. Por esa razón, de los factores mecánicos, se ha encontrado que el tamaño del homoinjerto es un factor significativo que influye en la supervivencia en la mayoría de los estudios,^{95,142,143} por lo que el diámetro del homoinjerto es un predictor independiente de estenosis tardía. Esto es especialmente cierto en la población pediátrica, los pacientes operados a una edad temprana en general reciben un homoinjerto con un diámetro pequeño y el crecimiento acelerado durante la infancia supera al homoinjerto, provocando la necesidad de una nueva operación.¹¹³ Por este motivo, gran parte de los servicios de cirugía Cardiovascular, usan el homoinjerto de mayor tamaño posible en los niños, con el objetivo de intentar compensar el crecimiento natural propio del infante con un homoinjerto de mayor tamaño y disminuir la tasa deterioro/disfunción y reintervención quirúrgica.^{141,144} Sin embargo, para otros autores implantar un homoinjerto demasiado grande conlleva un riesgo de compresión o distorsión estructural del homoinjerto.¹⁴²

Entre otras características del donante analizadas se encuentran; la **compatibilidad ABO**, la cual no se ha identificado como factor de riesgo para la disfunción del homoinjerto,^{142,145,146-148} debido a que los antígenos de los grupos sanguíneos están ausentes en la superficie endotelial de las válvulas cardíacas, por lo que es posible que no sea necesaria la compatibilidad ABO donante/receptor; el **género del donante**, Kalfa et al.¹⁴⁷ en su estudio determinaron que ser donante femenino es un posible factor de riesgo, al objetivar mejores resultados con donantes masculinos, el **género del receptor**, Oeser et al.¹⁴⁹ describen al receptor masculino como un factor de riesgo significativo, en posible relación del uso de homoinjertos de mayor tamaño en pacientes femeninas ; las **trasfusiones sanguíneas** descrita como factor de riesgo en nuestro estudio preliminar⁷⁴ por un mecanismo inmunomediado y la **técnica quirúrgica**, algunas series^{150,151} lo identifican como posible factor de riesgo y defienden que ciertas modificaciones de la técnica influyen en la longevidad del homoinjertos en términos de disfunción.

Dada la gran variabilidad de factores estudiados y su posible vinculación con la disfunción del homoinjerto; el destino a largo plazo del homoinjerto, así como las características de preservación, del receptor y del donante, que pueden modificar el rendimiento tardío del injerto, aún no están claros.

- ALTERNATIVAS AL HOMOINJERTO PULMONAR EN LA RTSVD.

Con toda esta información se podría decidir renunciar al uso de un homoinjerto pulmonar en pacientes considerados de alto riesgo de disfunción precoz y reintervención y, considerar otros enfoques y alternativas en la RTSVD.

Más allá de la edad pediátrica, existen muchas opciones para el reemplazo de la válvula pulmonar. Un "*sustituto ideal*" es un sustituto de larga duración, sin contracción y con potencial de crecimiento somático. Desafortunadamente, ninguno de los conductos diseñados para tal fin "es ideal" y cada cuenta con ciertas ventajas y desventajas específicas.

- **Conductos valvulados. Xenoinjertos.**

Los xenoinjertos más utilizados incluyen injertos de vena yugular bovina, conductos de válvula pulmonar porcina (Shelhigh Inc., Millburn, Nueva Jersey, EE. UU.) e injertos de raíz aórtica porcina (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, EE. UU.). Entre las principales ventajas, incluyen un suministro adecuado, conductos pequeños que se pueden usar en recién nacidos, excelentes características de manejo y bajo coste.



Figura 15: Conducto valvulado Contegra. (Raja SF .*Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006)

El injerto "Contegra" de Medtronic obtenido de la vena yugular bovina consiste en una válvula venosa dentro del conducto de la vena yugular. Tiene una variedad de tamaños desde 12 mm hasta 22 mm. Son una alternativa a los conductos de homoinjerto.^{152-153.}

- **Válvulas transcater.**

La válvula Melody (Medtronic, Inc.) consta de un segmento de la vena yugular de origen bovino dentro de un stent de iridio de platino. El dispositivo está aprobado para la implantación percutánea en un conducto colocado previamente. La experiencia con la implantación percutánea de la válvula Melody en RTSVD muestra que tiene una adecuada durabilidad a medio y largo plazo.¹⁵⁴

Figura 16: Prótesis valvular Melody® y sistema de transporte endovascular Ensemble®(Medtronic Inc. ®).



- **Conductos valvulados sintéticos.**

Son conductos compuestos de Dacron o de injertos de tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) y válvulas biológicas o mecánicas. Destacan los modelos de Carpentier-Edwards y Hancock, que utilizan una válvula porcina dentro de un tubo Dacron. Los conductos compuestos construidos manualmente usan una válvula biológica dentro de un injerto de tubo Dacron o PTFE. Las ventajas incluyen una excelente longevidad; como principal desventaja incluye la limitación de tamaño, por lo que no se consideran tratamiento de elección en neonatos y niños pequeños.¹⁵⁵

- **Prótesis mecánicas y biológicas.**

Aunque las válvulas mecánicas tienen la ventaja teórica de la durabilidad a largo plazo, los pacientes con disfunción del VD pueden tener un mayor riesgo de trombosis. Tienen una durabilidad aceptable en la posición pulmonar.¹⁵⁶ Es una opción aceptada en pacientes que requieren anticoagulación por otras causas.

También se han implantado bioprótesis en posición pulmonar. Las válvulas de xenoinjerto más utilizadas son las válvulas pericárdicas porcinas y bovinas. En posición aórtica las válvulas pericárdicas bovinas son más duraderas que las válvulas porcinas, quedando aun por demostrar, los resultados cuando se implantan en posición pulmonar. Su principal motivo de disfunción se debe a procesos de calcificación.

1.10 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN PROPIA.

La información de las que disponemos en la actualidad acerca del procedimiento de Ross y la degeneración primaria del homoinjerto pulmonar se deben del estudio de las series de la cirugía de Ross.^{97,103,113,115,116,123,134} Actualmente el procedimiento de Ross sigue siendo un tema que genera controversia, ya que hay detractores que cuestionan sus beneficios respecto a la cirugía convencional, dudan de la eficacia del procedimiento debido a la incertidumbre que les genera la discordancia en lo que respecta a la diferencia de tamaños entre el homoinjerto y el anillo pulmonar del paciente y además exponen la dificultad técnica que requiere de la especialización quirúrgica.

Los resultados obtenidos tras la utilización de homoinjertos criopreservados en el procedimiento de Ross sobre el deterioro estructural no es lo suficientemente llamativo como para considerar otro tipo de alternativa como opción para la RTSVD durante la intervención. Gracias a dichos resultados concluimos que la libertad de disfunción/deterioro del homoinjerto pulmonar es óptima. Solo en una baja proporción de los pacientes se produce disfunción y sobre todo lo hacen de forma precoz tras la intervención.^{150,157-162} Por tanto, podemos decir que la disfunción del

homoinjerto puede estar producida por un mecanismo básico: el desarrollo de respuesta inmune del huésped contra el homoinjerto criopreservado en posición pulmonar del donante.

Como ya hemos mencionado, se ha identificado como responsable de dicho mecanismo a las células intersticiales presentes en la matriz del homoinjerto, que poseen capacidad antigénica y serían las responsables del rechazo, así como las responsables de la no reparación de los defectos del mecanismo valvular, lo cual acaba produciendo el desarrollo de EHP y/o de la insuficiencia de este en menor medida. Como cabe esperar, el homoinjerto pulmonar de cadáver, al tratarse de “trasplante de tejido cardiovascular”, es susceptible a los fenómenos de rechazo de mayor o menor cuantía, dependiendo de la respuesta inmunológica propiciada del receptor y/o del donante, y dicha característica como vemos en el presente estudio determinan una mayor o menor respuesta, así como una mayor o menor disfunción del homoinjerto.¹⁴⁴

No conocemos todavía el mecanismo inmunitario que ocasiona la disfunción y el deterioro de los homoinjertos, pero sí se sabe y es conocido que el homoinjerto más duradero es aquel que es capaz de preservar tanto la forma, como la estructura en su interior, por ello es importante mantener un protocolo estricto y actualizado de preservación de homoinjertos por parte del banco de tejidos.¹⁶³

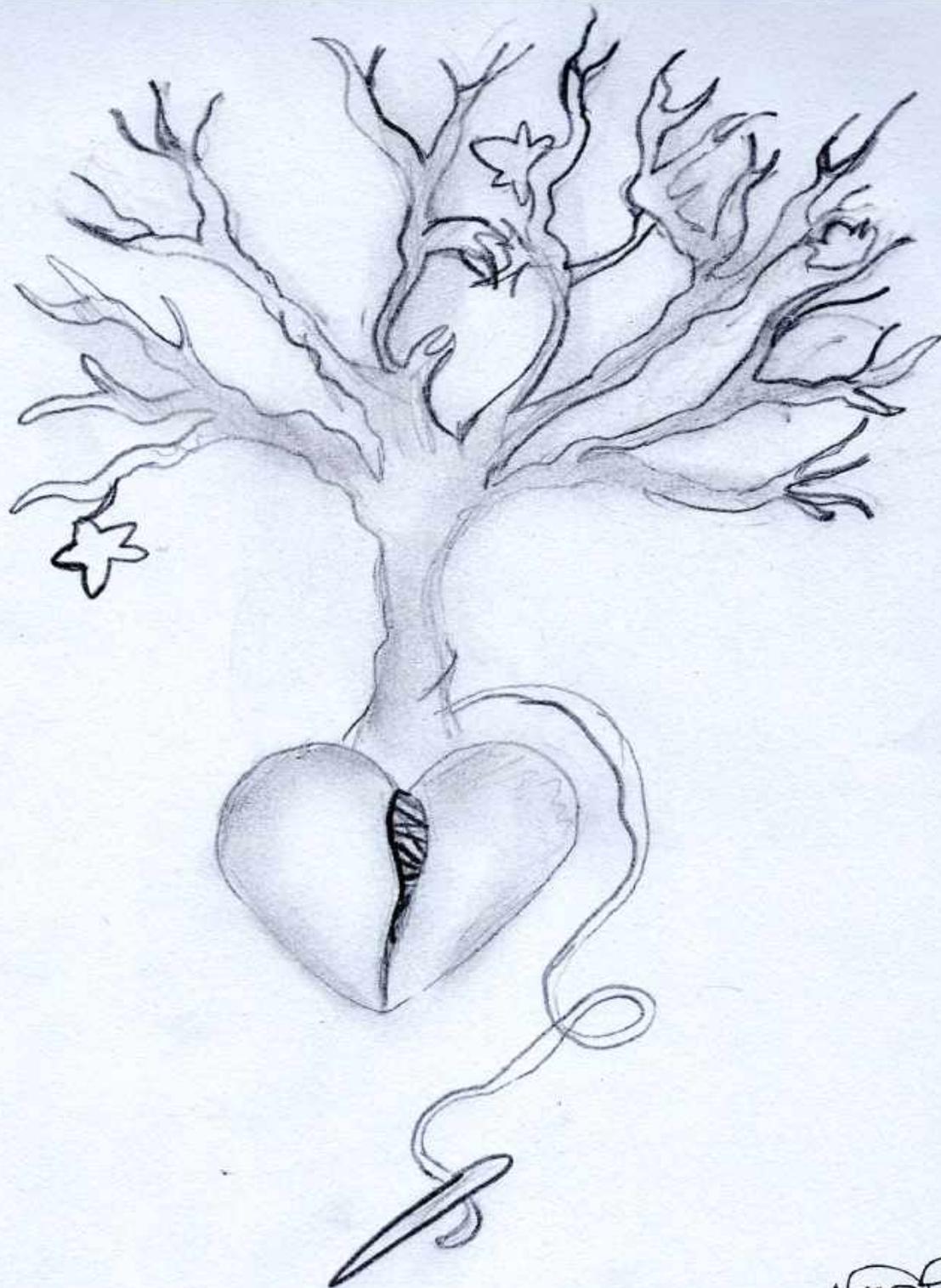
Según los datos obtenidos, aunque desconozcamos el mecanismo de rechazo inmune, cabría pensar que todos los pacientes son susceptibles al desarrollo de degeneración estructural del homoinjerto tras el procedimiento quirúrgico. Hay que decir que la mayor parte de los pacientes pueden desarrollar fenómenos de rechazo, sin desencadenar disfunción del homoinjerto, manteniéndose asintomáticos a lo largo de su vida, siendo por tanto necesarios seguimientos más prolongados de los pacientes para poder identificar otros factores asociados a la disfunción. No obstante, tras realizar nuestro estudio, hemos llegado a la conclusión que además de los fenómenos de rechazo que se establecen de forma precoz sobre todo en la población pediátrica, existen otros factores implicados en la disfunción y deterioro de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la cirugía de Ross.

Por tanto, no podemos negar que exista una absoluta libertad de disfunción debido a distintas razones, por un lado, la respuesta inmunitaria y por otro lado los factores del donante, del receptor y/o del procedimiento quirúrgica persé, que son determinantes de la severidad de la respuesta inmune y/o deterioro del homoinjerto implantado. Una cuestión planteable es, si los resultados de nuestra serie en comparación a la literatura pueden verse sesgados porque nuestra muestra corresponde fundamentalmente a población adulta con respecto a población pediátrica, pensando en el papel de la respuesta inmunitaria y su relación con la edad del paciente, puesto que como ya hemos comentado parece que juega un papel decisivo en la degeneración del homoinjerto pulmonar.

Con todo ello podemos concluir que, el implante del homoinjerto pulmonar es sencillo, que se utiliza como sustituto anatómico y funcional de un tejido normofuncionante, con resultados hemodinámicos muy similares al de un individuo sano, con presiones fisiológicas y sin apenas alteraciones en la circulación pulmonar. Es la EHP la principal complicación en el posoperatorio precoz y tardío, aunque todavía se desconocen los factores involucrados, así como sus implicaciones clínicas y hemodinámicas.

Por tanto, ¿Cuáles son los factores determinantes de la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la cirugía de Ross?

Nuestro reto es conseguir mejorar los resultados del procedimiento de Ross en lo que respecta al homoinjerto pulmonar, razón por la cual hemos seguido una línea de investigación propia, en vistas a encontrar hallazgos relevantes tras un estudio a largo plazo de nuestra serie.



MARTAA

CAPÍTULO II

MARTAA

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.

El procedimiento de Ross fue introducido a finales de la década de 1960 por Donald Ross. La operación de Ross es un procedimiento quirúrgico en el cual se sustituye la válvula aórtica del paciente con el autoinjerto pulmonar y, en el lugar de la válvula pulmonar extraída sana, se coloca un homoinjerto pulmonar criopreservado de donante cadáver (homoinjerto pulmonar)⁶⁰ siendo, por tanto, una alternativa al reemplazo valvular aórtico con válvulas mecánicas o bioprótesis pericárdicas o de xenoinjerto.

El uso del procedimiento de Ross es controvertido, tanto en adultos como en edad pediátrica, realizándose solo en unos pocos centros con experiencia. En el adulto, no se ha adoptado como una seria alternativa, debido a sus complicaciones técnicas, la atención perioperatoria compleja, el desarrollo de la enfermedad de la válvula pulmonar y la dilatación a largo plazo de la raíz neoaórtica, entre otros. Sin embargo, ha habido un conjunto sustancial de datos que muestran una excelente calidad de vida, supervivencia a largo plazo, ausencia de reintervención.¹⁶⁴

Respecto a las complicaciones del autoinjerto aórtico y el homoinjerto pulmonar, se ha descrito un riesgo a largo plazo de requerir una reoperación del 20% o más.¹⁶⁵ En cuanto a la frecuencia de reintervenciones exclusivamente del homoinjerto, se ha descrito entre el 3%-13% a los 5 años y entre el 7%-21% a los 12 años;¹⁵⁷ mientras que respecto a la hemodinámica en reposo y con ejercicio máximo, puede haber un gradiente moderadamente alto a través del homoinjerto en la posición de la válvula pulmonar.¹⁶⁶

En un estudio de seguimiento a largo plazo de 113 homoinjertos implantados en cirugía Ross, se estimó que aproximadamente un 19% de todos ellos requirieron reintervención a los 20 años, debido al deterioro estructural de la válvula. Dicho daño

se tradujo principalmente en la EHP por calcificación de las cúspides y/o línea de sutura y con menor frecuencia por insuficiencia debido fundamentalmente a la pérdida de alguna de las cúspides. Por otra parte, la técnica quirúrgica aparece como el principal determinante de las complicaciones del homoinjerto en posición pulmonar.¹⁶⁷

En otro estudio con resultados a 20 años, sobre 202 pacientes, 25 de ellos desarrollaron una disfunción del homoinjerto pulmonar, pero sólo 8 fueron reintervenidos.¹⁶⁸ En otro reciente estudio (2018)¹⁶⁹ de seguimiento sobre 100 procedimientos de Ross en población pediátrica, la mayoría de las reintervenciones se relacionaron con el tracto de salida neo-derecho del VD, pudiéndose atribuir en parte a la falta de crecimiento.

Finalmente, en un estudio comparativo entre homoinjertos pulmonares descelularizados frente a los homoinjertos criopreservados, se observó una tasa reducida de reintervención en el caso de los primeros respecto a los segundos.¹⁷⁰

Por este motivo, se planteó realizar este trabajo, motivo de tesis doctoral, a través del análisis de todos los casos de cirugía Ross en nuestro centro, desde sus comienzos en Noviembre de 1997, hasta Noviembre de 2017, ya que consideramos que se requieren más estudios de seguimiento de homoinjertos, para conocer con mayor precisión cuales son los factores que determinan la disfunción de los homoinjertos criopreservados.

2.2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

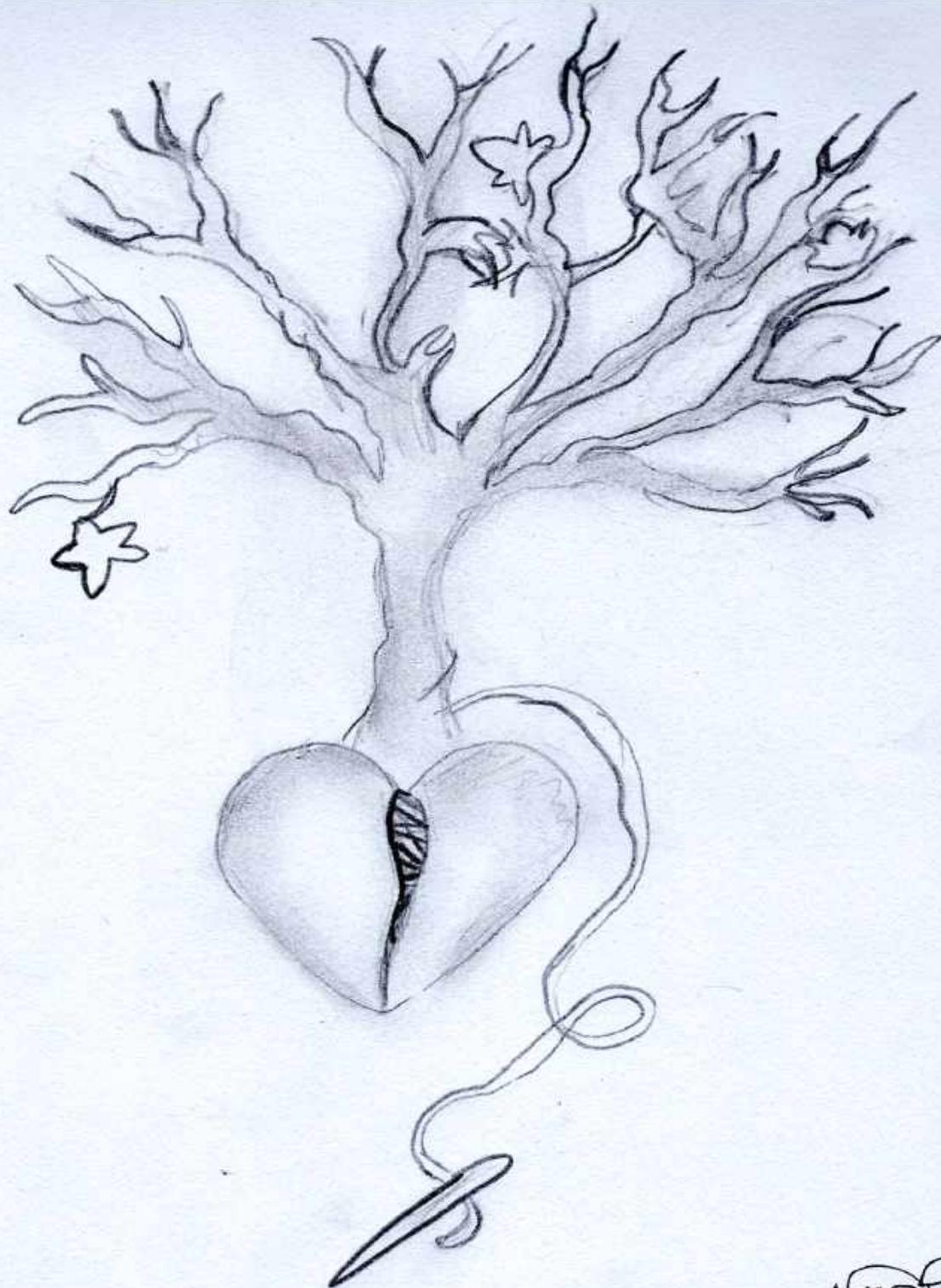
La pregunta de investigación se plantea en relación a la evaluación de los resultados a largo plazo obtenidos en la cirugía de Ross realizada en el servicio de Cirugía Cardíaca del HURS, desde Noviembre de 1997 a Noviembre de 2017, teniendo en cuenta los factores determinantes de la hemodinámica, y analizando la incidencia de disfunción los homoinjertos pulmonares en los años posteriores a la intervención.

- **Objetivo principal:**

Estudiar la incidencia postoperatoria de disfunción y/o degeneración de los homoinjertos pulmonares criopreservados y los factores hemodinámicos asociados en la serie de casos de Cirugía de Ross realizada en el HURS durante el período 1997-2017.

- **Objetivos secundarios:**

- Identificar las variables a considerar en un modelo de predicción de morbimortalidad.
- Analizar los resultados clínicos a largo plazo en cuanto a la disfunción del homoinjerto pulmonar y/o la necesidad de reintervención.
- Identificar posibles factores de riesgo implicados en la disfunción del homoinjerto pulmonar de los pacientes de nuestra serie.
- Diferenciar las características disfuncionales y/o degenerativas de los homoinjertos, en función de la técnica y/o cirujano principal de la intervención quirúrgica.
- Analizar la evolución de los homoinjertos implantados según la técnica de criopreservación en los bancos de tejidos de origen.



MARTAA

CAPÍTULO III

MARTAA

MATERIAL Y MÉTODOS.

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1 ÁMBITO.

El análisis objeto de la tesis doctoral se llevó a cabo en el HURS de Córdoba, hospital terciario perteneciente al Servicio Andaluz de Salud (SAS). Para la especialidad de Cirugía Cardiovascular es centro de referencia nacional y referente para la comunidad autónoma de Andalucía en numerosos procedimientos de las enfermedades cardiovasculares, tales como el trasplante cardiaco de adultos e infantil, el tratamiento de las enfermedades cardiacas de la edad infantil, el uso de órganos artificiales o el uso de válvulas cardiacas humanas, entre otros.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, y unicéntrico (Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Cardiovascular del HURS, Córdoba, España). Corresponde a la serie de pacientes intervenidos de cirugía de Ross durante el período de tiempo desde Noviembre del año 1997 hasta Noviembre del año 2017 inclusive. El protocolo de seguimiento ha sido estandarizado, mediante valoración anual en consultas externas y la realización de un ETT de control con periodicidad anual a lo largo de todo el posoperatorio.

A lo largo del periodo de tiempo definido, se han llevado a cabo un total de 142 intervenciones exclusivas de Ross, casuística que comprende la totalidad de la experiencia quirúrgica en este tipo de cirugía.

Se recogieron los eventos adversos relacionados con el homoinjerto pulmonar, tales como EHP; se consideró como disfunción del homoinjerto a la EHP con un gradiente a través del homoinjerto pulmonar máximo (GHP) ≥ 36 mmHg, equivalente a una estenosis moderada-severa; insuficiencia/regurgitación del homoinjerto pulmonar, endocarditis y/o necesidad de técnicas de reintervención durante el

intervalo de seguimiento. Decidimos analizar solo EHP debido a la baja tasa y grado de aparición de insuficiencia del homoinjerto en nuestra serie.

La indicación de reintervención se basó en los criterios recomendados por las guías de práctica clínica^{171,172} entre los que se encuentran un deterioro funcional significativo del homoinjerto con empeoramiento sintomático (clase funcional > II), y / o un empeoramiento objetivo de la función ventricular derecha versus dilatación progresiva del VD. Otra posible indicación es una endocarditis infecciosa refractaria al tratamiento médico. Consideramos los reemplazos de homoinjerto, así como las intervenciones percutáneas (valvuloplastia, colocación de stent o implantación percutánea de válvulas pulmonares Melody) como reintervenciones.

En la reintervención, utilizamos el implante de válvula percutánea como primera opción de procedimiento, excepto en caso de tamaño de homoinjerto inadecuado o cuando hay una distancia insuficiente entre el homoinjerto y la arteria coronaria izquierda. Hoy en día, la posibilidad de realizar tratamientos percutáneos con resultados satisfactorios a corto y medio plazo pueden retrasar y/o evitar la explantación quirúrgica del homoinjerto.

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.

- **Criterios de inclusión:**

Se han incluido en el estudio todos los pacientes sometidos al procedimiento de Ross, entre el periodo de Noviembre 1997 a Noviembre 2017, con exención de consentimiento informado, bajo aprobación y permiso por el Comité de ética.

- **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los pacientes que se sometieron al procedimiento de Ross-Konno (técnica de Ross asociada con ampliación del TSVI mediante parche en septo interventricular, o colgajo de pared libre del TSVD obtenido por ampliación de la

resección del autoinjerto pulmonar), para evitar el efecto de la distorsión del TSVD en la función del homoinjerto.

3.4 RECOGIDA DE INFORMACIÓN.

La recogida de los datos se llevó a cabo de manera retrospectiva mediante la consulta de los registros de las historias clínicas antiguas con relación a los datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios de todos los pacientes de nuestro servicio intervenidos de cirugía de Ross, en el período anteriormente referido. Para la correcta realización del presente estudio, se contó con la aprobación y permiso por parte del Comité de Ética (**Anexo 1**), en el cual se aprobó la exención de la necesidad de obtener el consentimiento del paciente, debido al diseño retrospectivo del estudio.

En dicho proceso, se recogieron los datos en una base local informatizada, con usuario y contraseña y diseñado con las variables que describiremos a continuación. (**Anexo 2**).

Dentro de la evaluación retrospectiva, se registraron todos los eventos adversos relevantes relacionados con el homoinjerto pulmonar, tales como estenosis, insuficiencia, endocarditis, recambio de homoinjerto, necesidad de técnicas percutáneas que ocurrieron durante el intervalo de seguimiento.

3.5 VARIABLES DE ESTUDIO.

Se recopilaron las distintas variables en una base de datos independiente, diseñada para tal fin (**Anexo 2**), en la cual los usuarios autorizados participantes contaron con una ID de usuario único y una contraseña necesaria para acceder a la pantalla de entrada de datos.

Podemos destacar los siguientes grupos de variable recogidas en la **Tabla 3**.

1) Filiación y características del paciente:

Las variables relativas a la filiación del paciente son:

- Número identificativo del paciente (texto)

Las variables relativas a las características del paciente son:

- Edad (en el momento de la inserción del homoinjerto).
- Tipo de edad: (Pediátrica (hasta 16 años inclusive) /Adulto (16 o más años)).
- Sexo.
- Peso (kg).
- Talla (cm).
- IMC.
- Principal etiología:(Congénito /No congénito).
- Cirugías previas (Reparación/ Sustitución/Otras/ Ninguna).
- Grado NYHA preoperatorio (%) (I /II /III /IV /No se sabe).
- Tipo de lesión (Estenosis/Insuficiencia/Doble lesión /Endocarditis aguda).
- Comorbilidades preoperatorias: (Diabetes/ Mellitus/ Hipertensión/ Hiperlipemia / Insuficiencia renal/ Otro).
- Tamaño anillo pulmonar (mm).

2) Detalles del homoinjerto criopreservado:

- Tamaño homoinjerto pulmonar donante (mm).
- Numero de unidad.
- ABO /RH.
- Tiempo isquemia.
- Fecha de congelación.
- Edad.
- Sexo.
- Solución Antibiótica de la criopreservación.
- Temperatura de incubación (18-24°C / -4 °C).

3) Detalles operatorios:

- Circulación extracorpórea (minutos).
- Tiempo de clampaje aórtico (minutos).
- Cirujano principal (código).

4) Detalles perioperatorios:

- Fecha de la intervención.
- Estancia en UCI (días).
- Estancia hospitalaria total (días).
- Complicaciones en el postoperatorio: (Estenosis del homoinjerto/ Insuficiencia del homoinjerto/ Endocarditis/ Recambio (homoinjerto) / Intervenciones percutáneas / Otros).
- Traslusión de hemoderivados (Numero de unidad) (Sangre/ Plaquetas/ Plasma).

5) ETT Posoperatorio: Seguimiento ecocardiográfico y funcional:

- Evolución del gradiente transpulmonar pico máximo y medio (mmHg).
- Diámetro del anillo (mm),
- Grado de estenosis: (Leve/ Moderada/ Severa).
- Presencia de estenosis: (Sí / No).
- Tipo de estenosis: (Difusa /Anillo/ Degeneración de velos/ No presencia).
- Presencia de insuficiencia: (Sí/ No).
- Grado de insuficiencia: (Leve/ Moderada/ Severa).
- Disfunción VD: (Sí / No).
- Reintervenciones: (Stents/ Melody /Recambio homoinjerto /Ninguno).

6) Situación actual: (Asintomático /Sintomático/ Exitus).

Tabla 3: Variables analizadas en el estudio			
VARIABLE	Definición	Tipo	Codificación
Número identificativo del paciente		Texto	Texto
Edad	Años	Cuantitativa discreta	Numérica
Tipo de edad	Años	Cualitativa dicotómica	Pediátrica ≤16 años Adulto > 16 años
Sexo	Hombre/Mujer	Cualitativa dicotómica	- Hombre - Mujer
Tipo de lesión	Principal etiología	Cualitativa politómica	- Estenosis - Insuficiencia - Ambas - Endocarditis
Fecha de intervención		Cuantitativa discreta	Numérica
Peso	Kilogramos del paciente	Cuantitativa continua	Numérica
Estatura	Altura del paciente en metros	Cuantitativa continua	Numérica
IMC	Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Numérica

Antecedentes personales	Patologías de interés del paciente previas a la intervención	Cualitativa policotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes - HTA. - Insuficiencia renal - Dislipemia - Otros
Principal etiología	Información preoperatoria	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Congénito - No congénito
Cirugías previas	Información preoperatoria	Cualitativa policotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Reparación - Sustitución - Ninguna - Otras
Tamaño de anillo pulmonar	Datos ecocardiográficos	Cuantitativa continua	Numérica
Gradiente homoinjerto	Información preoperatoria	Cuantitativa continua	Numérica
Numero de unidad	Número	Cuantitativa continua	Numérica
ABO/ RH	Datos banco de tejidos	Cualitativa policotómica	<ul style="list-style-type: none"> - A+ - A- - B + - B- - AB+ - AB- - O+ - O- - Desconocido
Fecha de congelación		Cuantitativa discreta	Numérica

Antibiótico preservación	Datos banco de tejidos	Cualitativa policotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina - Tobramicina - Anfotericina - Cotrimoxazol
Tiempo de isquemia fría		Cuantitativa continua	Numérica
Grado funcional	Grado funcional cardíaco	Cualitativa policotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Grado I - Grado II - Grado III - Grado IV
Temperatura de incubación		Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Tª ambiente (18-22º C) - Tª – 4 º C
Tiempo de Circulación Extracorpórea (CEC)	Tiempo de revascularización “bypass” intraoperatoria	Cuantitativa continua	Numérica
Tiempo de isquemia	Tiempo de cardioplejía	Cuantitativa continua	Numérica
Tiempo hospitalario en UCI	Días	Cuantitativa discreta	Numérico
Tiempo hospitalario en planta de CCV	Días	Cuantitativa discreta	Numérico
Cirujano principal (código)	Datos intraoperatorios	Cualitativa	Texto
Trasfusión de hemoderivados Sangre	Número de unidades	Cuantitativa discreta	Numérico

Trasfusión de plaquetas	Número de unidades	Cuantitativa discreta	Numérico
Trasfusión de plasma		Cuantitativa discreta	Numérico
Complicaciones postoperatorio	Diferentes complicaciones postquirúrgicas que puedan surgir	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Reintervención homoinjerto - Estenosis homoinjerto - Insuficiencia homoinjerto - Endocarditis - Recambio homoinjerto - Intervenciones percutáneas - Otros - Ninguna
Situación actual	Información posoperatoria	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Asintomático - Sintomático - Exitus
Presencia de estenosis	Información posoperatoria	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No
Grado de estenosis	Información posoperatoria	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Leve - Moderado - Severo - Ninguno
Tipo de estenosis	Información posoperatoria	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> - Difusa - Anillo - Degeneración de velos - Ninguna

Presencia de insuficiencia	Información posoperatoria	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Grado de insuficiencia	Información posoperatoria	Cualitativa policotómica	- Leve - Moderada - Severa - Ninguna
Disfunción de VD	Información posoperatoria	Cualitativa dicotómica	- Sí - No
Reintervenciones	Información posoperatoria	Cualitativa policotómica	- Recambio de homoinjerto - Stents - Melody - Ninguna

3.6 FACTORES ASOCIADOS A LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

- TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Todas las intervenciones se realizaron de forma electiva bajo bypass cardiopulmonar con hipotermia moderada (28°C) en cinco pacientes y el resto en hipotermia leve (33°C). La protección miocárdica se logró mediante cardioplejía hemática fría retrógrada y por ostia. El procedimiento se realizó según la técnica descrita por Donald Ross, utilizando el autoinjerto como raíz libre, tras evaluar la integridad de la válvula pulmonar autóloga mediante arteriotomía pulmonar transversa.^{74,173}

EL TSVD se reconstruyó con el uso de homoinjerto pulmonar criopreservado en nitrógeno líquido a -196°C tratado con un protocolo que comentaremos a continuación, en la Institución del Banco Sectorial de Tejidos, y siguiendo los estándares habituales establecidos por la Asociación Española de Bancos de Tejidos.¹⁶³ Los injertos procedían de donantes multiorgánicos que tras un período de 6-24 h de incubación antibiótica (Vancomicina, Tobramicina, Cotrimoxazol y Anfotericina B 50 microgramos/ml) hasta 2011 y posteriormente sin anfotericina, fueron bañados en una solución crioprotectora

compuesta por DMSO al 10% en medio de cultivo (TC-199 o RPMI1640) y albúmina humana; a una temperatura 4°C hasta finales de 2016, actualmente en normotermia (18-20°C). Para su utilización fueron descongelados en baño María a 37°C, con posterior eliminación del crioprotector por los efectos tóxicos sobre los tejidos del receptor.⁷⁴

Como en nuestro anterior estudio⁷⁴ no se realizó la tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA) y las pruebas de compatibilidad ABO por razones logísticas. El control de calidad bacteriológico/micológico se realiza en todas las etapas, y el diámetro del aloinjerto se selecciona en función del peso teórico y el rango de superficie corporal establecido en las tablas comúnmente utilizadas en cirugía cardiovascular.⁷⁴

- PROTOCOLO DE TRABAJO DEL BANCO DE HOMOIJERTOS DEL CENTRO DE TRANSFUSION, TEJIDOS Y CELULAS (CTTC) DE CÓRDOBA.



Figura 16: Centro de transfusión, tejidos y células (CTTC) de Córdoba.

“Cuando un corazón no es apto para ser trasplantado se pueden rescatar sus válvulas y arterias. Son los organismos oficiales de procuración los que determinan cuando un operativo de donación cardíaca culmina como “Corazón para Trasplante” o como “Corazón para Válvula”⁸²

Todos los homoinjertos , excepto una pequeña proporción de los mismos, objetivo de estudio de nuestra presente tesis proceden del Banco de Tejidos del CTTC de Córdoba, banco que se encuentra acreditado por la Autoridad Sanitaria Competente y que cumple con el marco normativo para tejidos que establece el Real Decreto Ley 9/2014 de 4 de julio, por el que se establecen *“las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para uso en humanos.”*¹⁷⁴ También cumplen con las recomendaciones científicas de la Guía del Consejo de Europa sobre la calidad y seguridad de los tejidos y células para su aplicación en humanos.¹⁷⁵

El propósito y objetivo es implantar un tejido viable con el componente celular conservado, y la composición y estructura de la matriz extracelular preservada. Este protocolo de procesamiento, conservación y almacenaje permite mantener la viabilidad de las células, ya que las células trasplantadas en la matriz mantienen la capacidad de continuar con el ciclo biológico tras el procedimiento.

En el protocolo podemos distinguir diferentes fases:

1. Selección de donantes.

Se consideran candidatos para la donación de válvulas cardíacas y vasos sanguíneos, todos los posibles donantes que reúnan los criterios generales para la donación de órganos, así como los criterios específicos para homoinjertos valvulares y vasculares:

- Edad < 60 años.
- No antecedentes de malformación vascular.
- No ateromatosis aórtica apreciable.
- Ausencia de fiebre reumática, endocarditis, miocarditis, cirugía cardíaca o enfermedad pulmonar activa.

- No antecedentes de traumatismos torácicos o sobre el vaso, ni maniobras de reanimación prolongadas.

Podrán considerarse como candidatos:

- Donantes de órganos con corazón no viable para trasplante.
- Donantes en parada cardíaca.
- Receptores de trasplante cardíaco.

2. Extracción.

- *Extracción del bloque cardíaco y envío del Hospital al Banco de Tejidos.*

Bajo condiciones de asepsia, se realiza la extracción del corazón, con cuidado de lo lesionar las válvulas y dejando una longitud adecuada de aorta y arteria pulmonar, para un posible uso en procedimientos que requieran de la RTSVD.

Tras la obtención del corazón, se introduce en un recipiente, de aproximadamente 1 litro de solución Ringer, de solución salina a 4°C, solución de histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) o bien otros medios de cultivo de tejidos, y se lava con abundancia.

A continuación, se envuelve en una primera bolsa estéril, previa introducción del corazón en otro recipiente con un contenido de 500 cc de los medios anteriores. Posteriormente se vuelve a realizar un segundo embolsado y se identifica con una etiqueta. Por último, se introduce en una nevera con hielo y se traslada del corazón al CTTC de Córdoba (figura 16).

- *Diseción de la válvula.*

Una vez recibido el corazón en el CTTC, el técnico del área, o en su ausencia el técnico del turno rotatorio requiere la presencia del equipo quirúrgico de guardia

adscrito al Servicio de Cirugía Cardiovascular del HURS para efectuar la disección de las válvulas, y procesamiento del tejido vascular anotando en sus fichas correspondientes, las medidas, así como cualquier otro dato de interés. Las figuras 17(A/B) muestran sendos detalles del procedimiento.

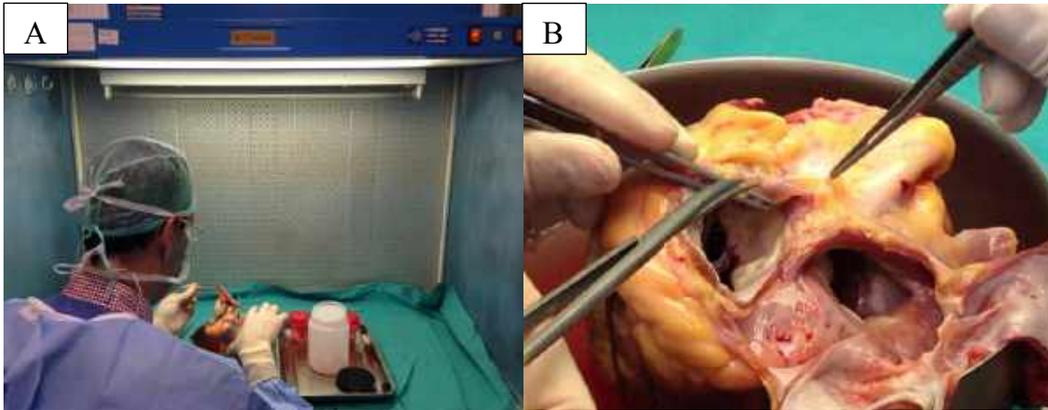


Figura 17: Imagen en el CTC de disección y extracción de las válvulas cardiacas para su posterior procesamiento. (A) Cirujano Cardiovascular del HURS; (B) Disección de válvula pulmonar y aórtica.

CRTS - Córdoba

FICHA DE HOMINOJERTO PULMONAR

Nº HT: 2 79877 Nº donante: 054725 Edad: 50

Grupo: B Rh: +

Tipo de donante: Mullerian-Ausolia (fecha): 6-2-01 (bos): A/B

Tallado valvular (fecha): 2-3-01 (bos): B/C

Tiempo de isquemia fría: 2 h

Desinfección con antibiótico, Si/No: Temperatura: 4°C Tiempo: 17:30 h

Tipo y concentración: *conservación* } 50% / *alcohol* } 50%

Características subulares

Longitud total (mm): 33 Diámetro proximal (interio/externo)(mm): 22/22

Bifurcación Si: No:

Diámetro distal art. pulm. derecha (mm):

Diámetro distal art. pulm. izquierda (mm):

Longitud arteria pulmonar dcha (mm):

Longitud arteria pulmonar izda (mm):

Ateroma Si: No: Longitud folios auriculares: 0V

Fenestraciones Si: No: No: No:

Calcificaciones Si: No:

Otras características

REGISTRADO EN UN CORTADO DE POCO VOLUMEN PARA EXAMEN HISTOLÓGICO

Test de competencia correcto Si: No:

Criopreservación

Día: Composición de la solución crioprotectora: *DM50 40% mTC-499-5*
albumina humana

Almacenamiento Día: 2-3-01 Tipo: 2L

3/11/01

Fto. Dr. *Albillo*
Facultativo Especialista
Banco de Tejidos

Fto. Dr. *Albillo*
Facultativo Especialista
Cirugía Cardiovascular

Figura 18: Hoja de recogida de datos sobre las características del homoinjerto diseccionado.

No debemos olvidar, que el tiempo máximo desde la extracción del corazón y la disección de las válvulas no debe superar las 24 horas. Igualmente, el período máximo de permanencia de los vasos en el medio de transporte es de 24 horas. Una vez realizada la disección valvular, son introducidos sendas válvulas de forma independiente en frascos estériles, los cuales a su vez contienen un medio de cultivo HBBS a 4°C y antibióticos a una concentración de 50 mg/dl (Cotrimoxazol, Vancomicina y Tobramicina) hasta la criopreservación.

3. Procesado y envasado.

A partir de este momento, todas las operaciones se realizan por el personal del área del CTTC. Se somete la válvula a un periodo adicional de esterilización en antibióticos, con un periodo mínimo de 6 horas y máximo de 24 horas en un medio de cultivo HBSS. Cada válvula se introduce en una bolsa de criopreservación por una abertura posterior y sellada. Posteriormente se introduce, a través de uno de los dispositivos adaptados para tal fin de 60 ml de una solución crioprotectora fría, compuesta por DMSO al 10%, en medio de cultivo TC-199 con albúmina humana.

4. Congelación.

Tras el sellado del orificio de entrada, y realización de doble embolsado, se coloca la bolsa en el congelador programable, y se efectúa la congelación con lento descenso térmico (-1°C/min), según protocolo en uso autorizado, hasta alcanzar la temperatura de -120°C, y posteriormente se almacenan los tejidos en tanque de nitrógeno en fase gas. Se toman muestras para análisis bacteriológico de cada una de las soluciones de antibióticos, así como de la solución crioprotectora a la que están sometidas las válvulas. Igualmente se toman fragmentos de las piezas quirúrgicas para cultivo microbiológico.

5. Almacenamiento.

Las válvulas cardíacas se mantienen almacenados a una temperatura inferior a -150°C por un periodo máximo de 10 años.

6. Distribución

Cuando se necesita de un injerto vascular, el Hospital contacta con la mayor antelación posible con el Banco de Tejidos del CTTC de Córdoba, solicitando la pieza anatómica con las características precisas, y señalando fecha, hora y lugar de la intervención. Desde el CTTC se confirma la disponibilidad de la pieza o en su defecto, caso de inexistencia, informará sobre otras de similares características.

Las solicitudes se efectúan por escrito, cumplimentando el Informe de Solicitud de Tejido (Figura 19).

Figure 19 consists of two forms from the Banco de Tejidos del CTTC de Córdoba. Form A, titled 'BANCO DE TEJIDOS INFORME DE SOLICITUD DE TEJIDO', is a request form for tissue. It includes fields for the hospital name, date, and specific characteristics of the tissue such as 'TIPO DE PIEZA', 'TAMANO Y/O CARACTERÍSTICAS', 'LATERALIDAD', 'GRUPO SANGUÍNEO Y RH', 'DIAGNÓSTICO', and 'FECHA PREVISTA DE INTERVENCIÓN'. Form B, titled 'FICHA DE RECEPTOR', is an acceptance form for the implant. It includes fields for the hospital name, date, patient information (name, age, sex, blood group, diagnosis), and a section for 'AUTORIZACION' (authorization) with a signature and date of the physician who will perform the surgery.

Figura 19: (A) Informe de solicitud del tejido al CTTC con las características precisas. (B) Ficha de aceptación para el implante por parte del receptor.

La pieza anatómica (homoinjerto) se envía el día de la intervención en un set de implante, preparado al efecto en el CTTC, en base a dos posibilidades:

- **Posibilidad 1°:** El tejido se envía congelado, inmerso en la solución crioprotectora y dentro de la bolsa de criopreservación y sumergida, para mantener su estado, en nieve carbónica o contenedor de nitrógeno vapor. Dicha bolsa está

etiquetada con el número de Banco de Tejidos, y tipo de pieza, conteniendo a su vez la Guía para la descongelación de válvula o vaso en el quirófano previamente a su implante.

- *Posibilidad 2ª* (sólo para uso inmediato en menos de 24 horas): El tejido se envía descongelado, con la solución crioprotectora eliminada y bañada en salino fisiológico frío. En este caso el set de implante consta de la pieza anatómica dentro de doble frasco, etiquetado con los datos anteriormente señalados. El frasco se envía en la caja de poliestireno con unidades refrigerantes para mantener la temperatura a 4°C.

El servicio implantador devuelve al CTTC el Certificado de Implante, debidamente cumplimentado, igualmente se envía al CTTC de Córdoba, información sobre incidencias durante el implante, así como seguimiento y control.

- PREPARACIÓN DEL HOMOINJERTO EN EL QUIRÓFANO DEL HURS.

Durante el primer periodo de la serie 1997-2005,⁷⁴ en el que todas las intervenciones fueron realizadas por un mismo cirujano, la preparación del homoinjerto consistía, únicamente, en la eliminación del exceso de músculo del TSVD del donante. Se dejaba la adventicia, y alrededor de 1 cm de músculo, para facilitar la hemostasia de las suturas. En el periodo más reciente de la serie, desde 2005 en adelante, las intervenciones fueron realizadas por 3 cirujanos del equipo, la preparación del homoinjerto se modificó, extirpando toda la adventicia y dejando un faldón muscular <5 mm.

3.7 DEFINICIONES.

- INSUFICIENCIA Y ESTENOSIS DEL HOMOINJERTO PULMONAR (EHP).

La estimación del grado de insuficiencia y EHP se llevó a cabo tras el procedimiento quirúrgico. Para ello, los pacientes fueron seguidos a nivel clínico y con ETT en el posoperatorio inmediato y con intervalos anuales por cardiólogos y cirujano

cardiovascular responsable del caso siguiendo un protocolo idéntico de ecocardiografía para el estudio de la estructura y función del homoinjerto pulmonar.

Dicho estudio se realizó en nuestro centro utilizando el Acuson Sequia 256® (Siemens, Mountain View, CA, EE. UU) y iE33® (Philips, Ámsterdam, Países Bajos) sistemas de ultrasonido. Entre otros datos se evaluó la estructura y función valvular con ecocardiografía bidimensional y doppler, se obtuvo el gradiente de presión máximo y medio a partir de la velocidad de flujo transvalvular mediante la fórmula de Bernoulli modificada, así como la medición del anillo pulmonar y el tamaño y función del ventrículo derecho.¹⁷⁶

- CLASE FUNCIONAL NYHA.

En cuanto a la clase funcional de los pacientes, hemos seguido la Clasificación de la NYHA, definida en 1964. (**Tabla 4**).

Tabla 4: Clasificación funcional NYHA (Villar bello, *Escala NYHA (New York Heart Association) Valoración funcional de Insuficiencia Cardíaca.*)

Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

3.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS.

En el análisis estadístico utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 25. En cuanto al análisis univariante se utilizó el test de la χ^2 , el test exacto de Fisher y el test de la t de Student.

- **Análisis estadísticos:**

Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables por separado. Dependiendo del carácter de la variable se representó:

- En *variables continuas*: media, desviación estándar, mínimo, P25, mediana, P75, máximo, n, valores ausentes (*missing*).
- En *variables cualitativas*: % respecto al total, n de cada categoría.

Para el análisis se utilizaron pruebas de comparación de variables según la naturaleza de estas:

- *Variables cualitativas dicotómicas*: se utilizó el test de la Chi-cuadrado (en el supuesto de muestras pequeñas: más de un 20% de celdas de la tabla de contingencia con frecuencia esperada inferior a 5, se utilizó el test de Fisher o la corrección de Yates según el número de categorías).
- *Variables cuantitativas*: en primer lugar, se realizó un test de bondad de ajuste a la distribución Normal (test de Shapiro-Wilk o de Kolmogorov-Smirnov), y en los casos en los que se cumplan los supuestos de normalidad, se utilizó el test paramétrico t-Student, y test no paramétricos (U-Mann Whitney o Kruskal Wallis) si la distribución de datos no demostró ser normales.
- El nivel de significación que se adoptó para todas las pruebas fue del 0,05 bilateral, con intervalos de confianza al 95% y con una potencia estadística del 80%.

- Los posibles determinantes de EHP se evaluaron mediante un modelo de regresión múltiple logística. El análisis de Kaplan-Meier se utilizó para representar la probabilidad de libertad de estenosis y de reintervención del homoinjerto en varios puntos temporales.

3.9 PLAN DE TRABAJO.

Antes de llevar a cabo los procedimientos relacionados con el estudio, el centro participante contó con la aprobación del Comité de ética.

- **Etapas de desarrollo.**

Como se expone a continuación en el cronograma, las etapas de desarrollo seguidas durante la realización del estudio fueron:

- Diseño del estudio: Todo lo referente a la realización del protocolo de investigación, así como el diseño de la hoja de recogida de datos informática y obtención de la documentación pertinente para solicitar los permisos al Comité de ética.
- Solicitud de permiso del Comité de ética: Período durante el cual se obtuvo la aprobación por parte del Comité de ética, para la correcta realización del presente estudio.
- Trabajo de campo: Se refiere a todo lo referente al tiempo en el que se realizó la recogida de los datos por parte del investigador principal y colaboradores.
- Análisis de los datos: Una vez finalizada la recogida de los datos, se procedió a analizar toda la información a través del programa estadístico SPSS, tratando de obtener los resultados del estudio.
- Realización del informe final: Una vez obtenidos todos los resultados, se redactó el informe final del trabajo, junto con una discusión documentada bibliográficamente.

- Publicación de los resultados: Tras la obtención de los resultados, el grupo de trabajo fue aceptado para la publicación en una revista científica especializada en la materia.
- Redacción y defensa de tesis.

- **Cronograma de las actividades.**

En la siguiente **tabla 5**, se detalla el cronograma de las actividades realizadas.

Tabla 5: Cronograma de actividades para el proyecto de investigación.

Año	2018			2019			2020		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
CUATRIMESTRE									
Diseño del estudio									
Solicitud/Aprobación del comité de ética									
Trabajo de campo									
Análisis de los datos									
Elaboración del informe final									
Publicación de los resultados									
Redacción y Defensa de Tesis									

3.10 ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de Investigación de Córdoba, comité constituido a tenor de lo establecido en el Decreto 439/2010, de 14 de Diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía. Se aprobó la exención de la necesidad de obtener el consentimiento del paciente para el estudio debido al diseño retrospectivo del estudio.

Así mismo, los investigadores participantes siguieron el protocolo aprobado por el Comité de ética para la investigación y autoridades sanitarias, no implementando ningún cambio sin la previa autorización de estas entidades.

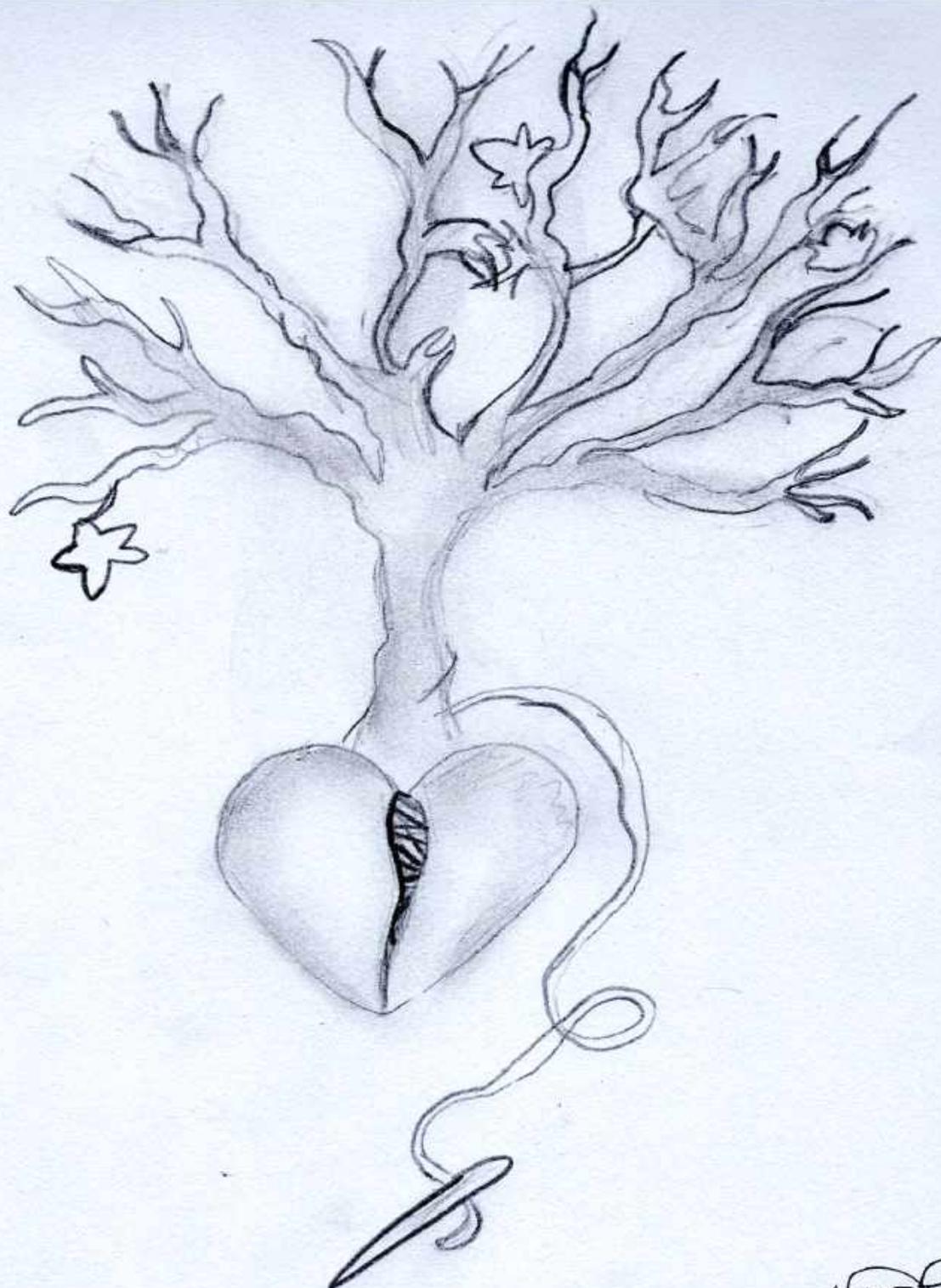
A excepción de lo que sea requerido por ley, solo los cirujanos cardiovasculares colaboradores en el estudio tuvieron acceso a los datos confidenciales que identifican a los pacientes por su nombre, apellidos y número de historia, que se recogen en el registro de filiación y están almacenados en una base de datos segura e independiente.

El protocolo de trabajo se llevó a cabo en consonancia con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y a las enmiendas posteriores, conducido de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y demás requisitos éticos-legales aplicables al estudio en cuestión.

Todos los miembros integrantes del grupo de investigación fueron conocedores y se comprometieron a garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal para proteger el derecho a la intimidad de los pacientes, y posteriormente de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

3.11 SOPORTE BIBLIOGRÁFICO.

En cuanto a la bibliografía, hemos procedido a realizar la búsqueda selección de artículos científicos independientemente del idioma, en la base de datos Embase, PubMed, Cochrane, Medline y la biblioteca virtual del SAS. Para la reclutación de los mismos, se emplearon como términos de búsqueda “Pulmonary homograft”, “Ross surgery”, “Dysfuction” y “Reintervention”.



MARTA A

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

MARTA A

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Entre noviembre de 1997 y noviembre de 2017, se operaron un total de 142 pacientes de la cirugía de Ross. La Figura 20 a continuación muestra la distribución de las intervenciones a lo largo del período. El año en el que más intervenciones se realizaron fue 2001 con 19 pacientes operados (13.3%), seguido de 2003 (12%), posteriormente la tendencia descendió, con una leve recuperación en 2009 y 2015, pero sin llegar a la cantidad de casos que ocurrieron en los primeros años.

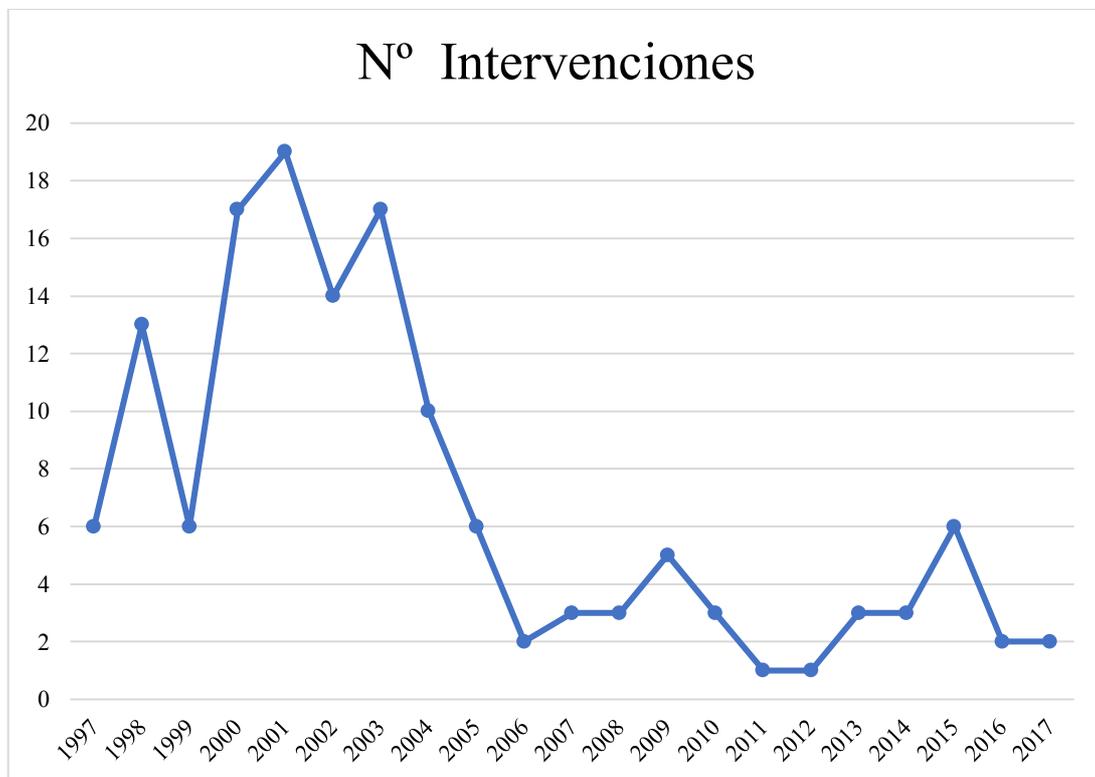


Figura 20: Distribución temporal de las intervenciones de cirugía de Ross a lo largo de los 20 años de seguimiento de nuestra serie.

A continuación, en los siguientes epígrafes, se describen, analizan y representan con detalla los datos preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios de los pacientes de nuestra serie. La **tabla 6** resume las características más relevantes de los pacientes.

Tabla 6: Características basales de los pacientes sometidos al procedimiento de Ross

	Total (n = 142)	Adultos (n = 110)	Niños (edad ≤16 years) (n = 32)
Edad de receptor (años)	28±11.8 [3-51]	32.9±8.6 [17-51]	11.8±3.8 [3-16]
Sexo receptor			
Hombre	98(69)	77(70)	21(65.6)
Mujer	44(31)	33(30)	11(34.4)
Etiología congénita	91(64)	59(53.6)	32(100)
Cirugía cardiaca previa	34(24)	19(17.3)	15(46.9)
Edad donante (años)	42.8±13.1 [15-69]	44.3±12.1 [16-69]	37.4±15.3 [15-54]
Sexo donante n=127			
Hombre	81(64)	67(67)	14(51.9)
Mujer	46(36)	33(33)	13(48.1)
Anillo pulmonar (mm)	21.6±3.9	23.1±2.4	16.6±4.1
Tiempo congelación (meses)	6.9±8.8 [0.2-56.7]	6.7±9.5 [0.9-54.2]	7.3±10.4 [0.2-56.7]
Tamaño homoinjerto(mm)	25.5±2.8 [16-32]	26±2.6 [22-32]	23.5±3 [16-32]

Datos expresados como frecuencias (%), medias ± desviación estándar.

- VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

En el período de tiempo especificado, se realizaron un total de 142 intervenciones exclusivas de Ross, casuística que conforma la totalidad de la experiencia quirúrgica en este tipo de operaciones en nuestro centro.

- Sexo.

Desde Noviembre 1997 a Noviembre de 2017 se intervinieron en nuestro centro 142 pacientes según el procedimiento de Ross: 98 hombres (69%) y 44 mujeres (31%), la distribución por sexos se refleja en la tabla 7 y figuras 21 y 22.

Tabla 7: Distribución de los pacientes según el sexo del receptor global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
	(n = 142)	(n = 110)	(n = 32)
Sexo receptor			
Hombre	98(69)	77(70)	21(65.6)
Mujer	44(31)	33(30)	11(34.4)



Figura 21: Distribución global por sexo del receptor.

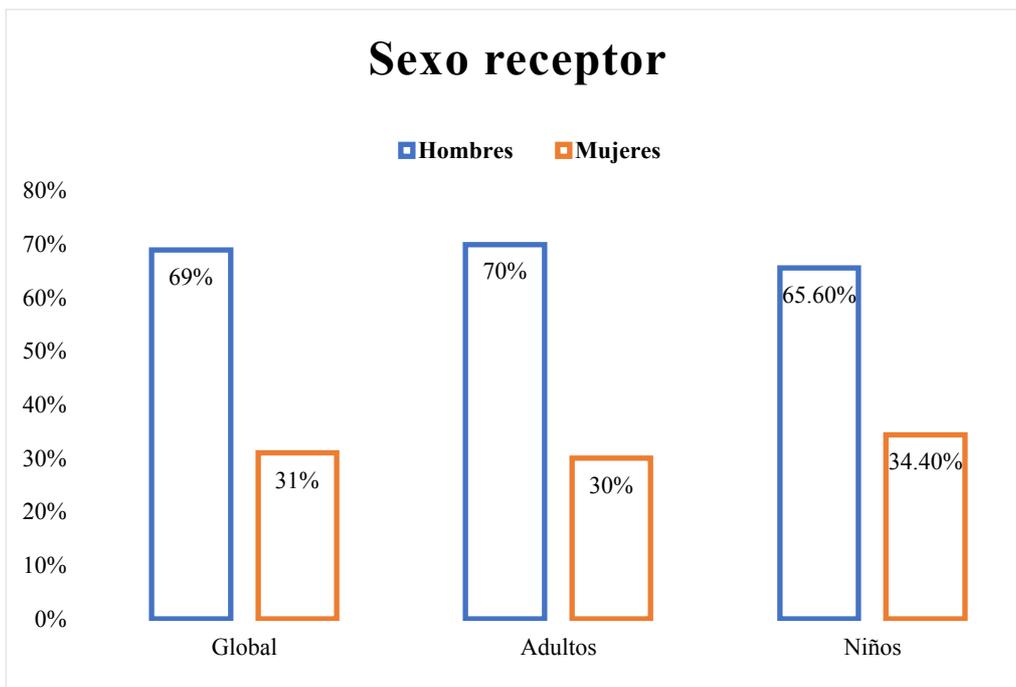


Figura 22: Distribución del sexo del receptor por grupos de edad.

- **Edad del receptor.**

La mediana global de edad fue 28 años con un rango intercuartílico (RIC) de [3-51]. Del total de la muestra 32 (22.5%) eran niños con una mediana de edad de 11.8 años con RIC [3-16], considerando como punto de corte ≤ 16 años según los propios protocolos de nuestro servicio. El resto de los pacientes forman el grupo de los adultos con una mediana de edad de 32.9 años y un RIC [17-51]. La distribución de la edad de los pacientes se resume en la siguiente tabla 8 y figuras 23 y 24.

Tabla 8: Distribución de los pacientes según la edad del receptor global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤ 16 years)
	<i>(n = 142)</i>	<i>(n = 110)</i>	<i>(n = 32)</i>
Edad del receptor (años)	28±11.8 [3-51]	32.9±8.6 [17-51]	11.8±3.8 [3-16]

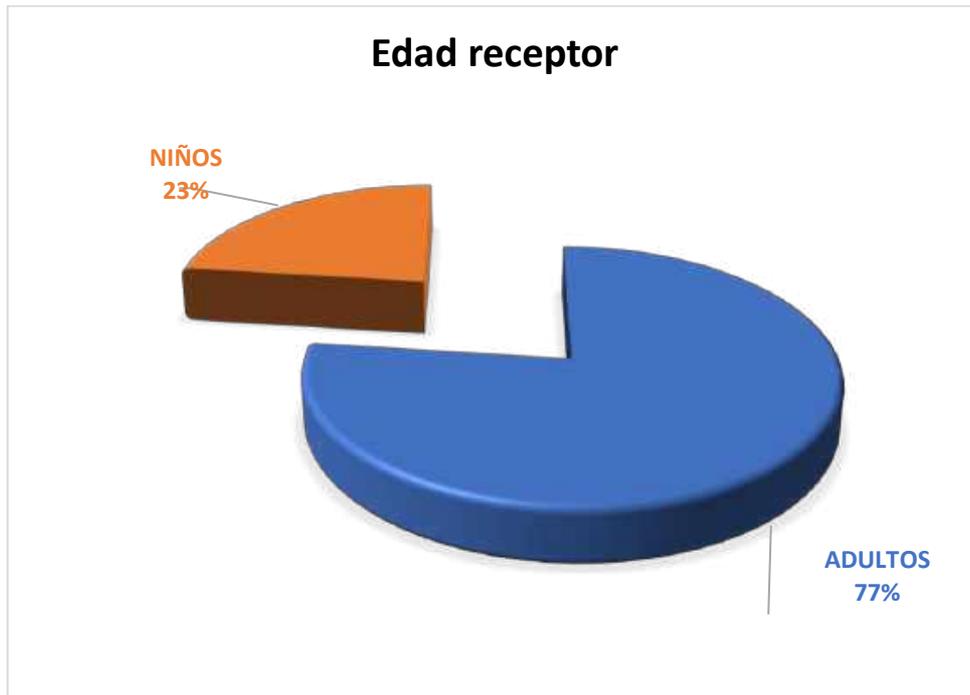


Figura 23: Distribución de la edad del receptor por grupos.

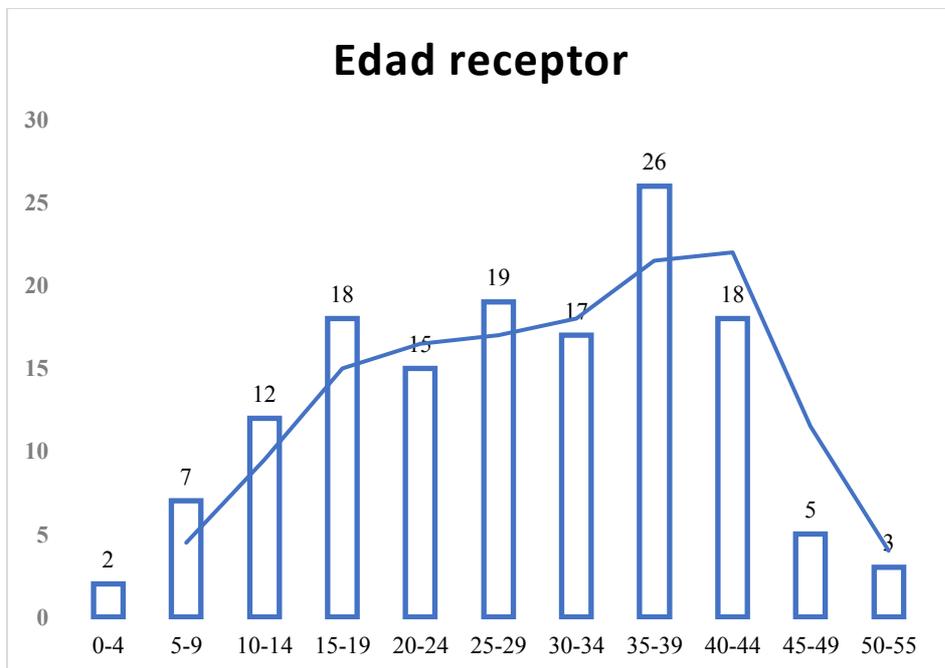


Figura 24: Distribución de los pacientes por rangos de edad.

- CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS.

- **Diagnóstico preoperatorio.**

Del total de la muestra, los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera; 57 pacientes (40.14%) presentaban IAo, 47 pacientes EAo (33.10%), 28 pacientes DLAo (19.72%) y 10 pacientes con endocarditis aguda (7.04%).

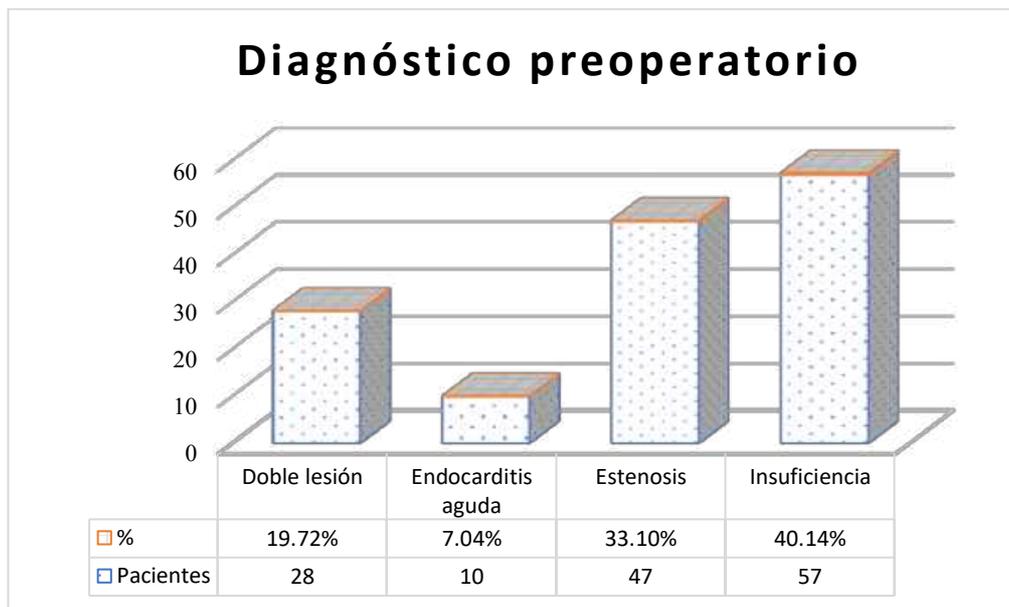


Figura 25: Distribución de pacientes en función del diagnóstico preoperatorio.

- **Principal etiología.**

En nuestra serie, del total de la muestra, el 64% de los pacientes (n=91) presentaban valvulopatía aórtica de etiología congénita. Nuestra muestra está compuesta principalmente por adultos (n= 59) con valvulopatía aortica de etiología congénita.

Tabla 9: Distribución de los pacientes según la etiología global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
	(n = 142)	(n = 110)	(n = 32)
Etiología congénita	91(64)	59(53.6)	32(100)

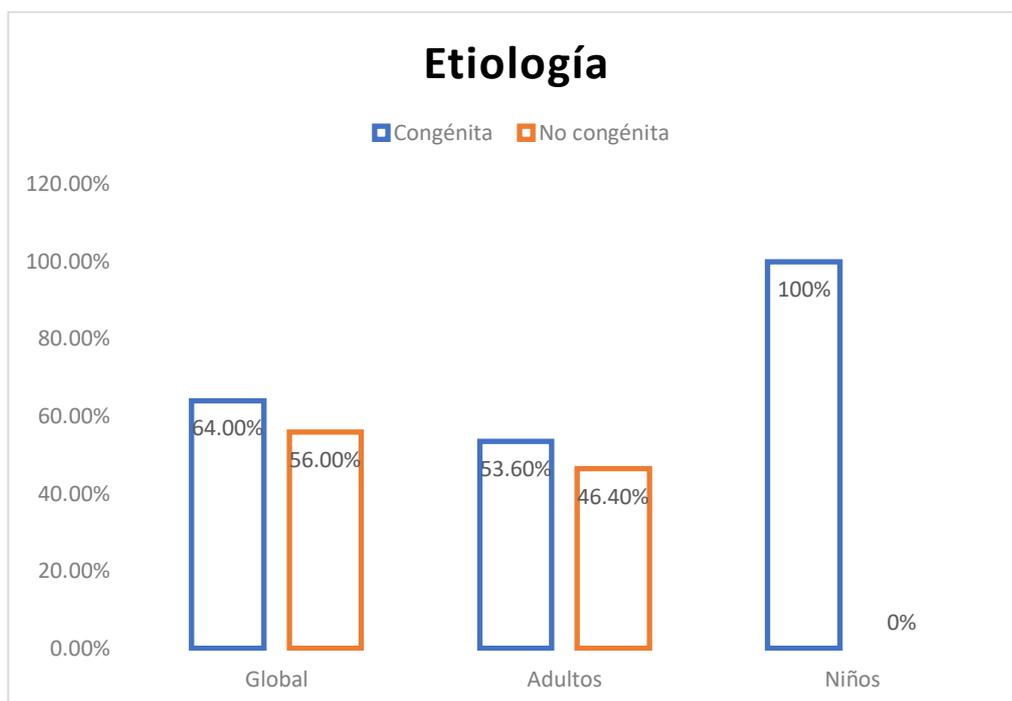


Figura 26: Distribución de pacientes en función de etiología principal global y disgregados por grupos de edad.

- **Cirugías previas.**

Del total de pacientes intervenidos, solo 34 habían sido sometidos a cirugías previas a la intervención de Ross (24%), de los cuales 19 pacientes eran adultos (17.3%) y 15 niños, lo que supone un 46.9 % del total del grupo pediátrico.

Tabla 10: Distribución de los pacientes en función de cirugías previas global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
	(n = 142)	(n = 110)	(n = 32)
Cirugía cardiaca previa	34(24)	19(17.3)	15(46.9)

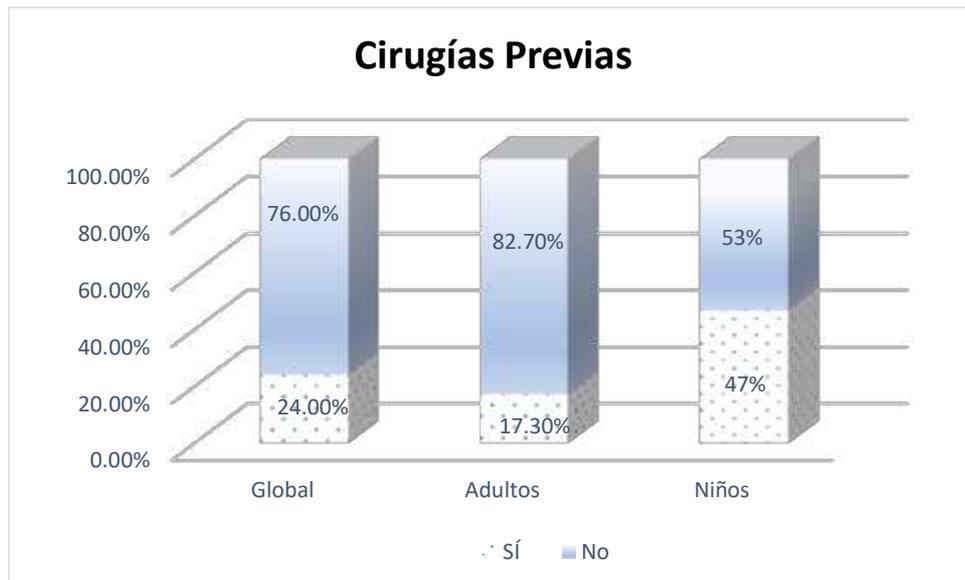


Figura 27: Distribución de pacientes en función de cirugías previas.

- **Grado NYHA preoperatorio.**

Según la clasificación de la NYHA, la distribución de las diferentes categorías funcionales se muestra en la Figura 28; 20 pacientes (14.08%) pertenecían al grado funcional I, 82 pacientes pertenecían al grado funcional II (57.75%) y 40 pacientes pertenecían al grado funcional III (28.17%).

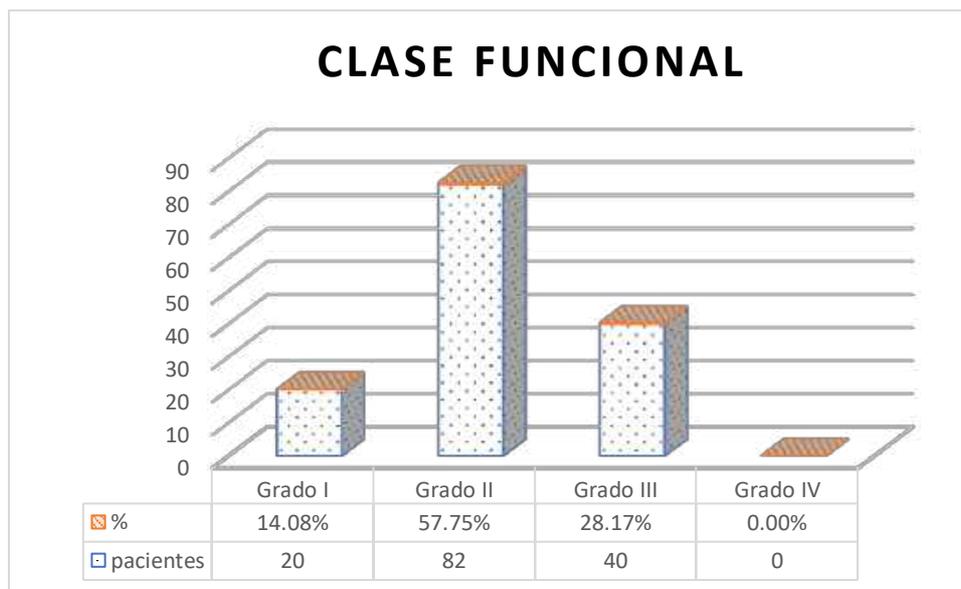


Figura 28: Distribución de pacientes según la clase funcional NYHA preoperatoria.

- **Tamaño anillo pulmonar.**

El tamaño medio del anillo pulmonar del total de la serie es de 21.6 ± 3.9 mm. Separados por grupos de edad, los adultos con un promedio de 23.1 ± 2.4 mm y el grupo pediátrico 16.6 ± 4.1 .

Tabla 11: Promedio del diámetro en mm del anillo pulmonar del receptor.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤ 16 years)
	<i>(n = 142)</i>	<i>(n = 110)</i>	<i>(n = 32)</i>
Anillo pulmonar (mm)	21.6 ± 3.9	23.1 ± 2.4	16.6 ± 4.1



Figura 29: Promedio del tamaño del anillo pulmonar en mm por grupos de edad.

- CARACTERÍSTICAS DEL HOMOINJERTO.

- **Sexo del donante.**

En cuanto al sexo del donante, solo disponemos de los datos relevantes de 127 pacientes; 81 hombres (64%) y 46 mujeres (36%), la distribución por sexos se refleja en la tabla 12 y figuras 30 y 31.

Tabla 12: Distribución de los pacientes según el sexo del donante, global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
Sexo donante n=127			
Hombre	81(64)	67(67)	14(51.9)
Mujer	46(36)	33(33)	13(48.1)

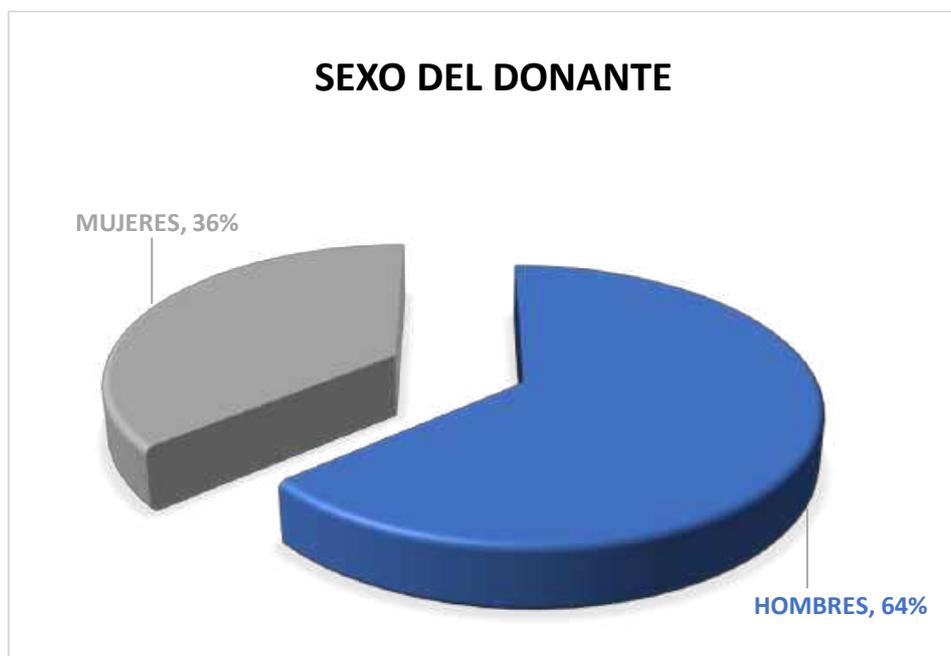


Figura 30: Distribución global por sexo del donante.

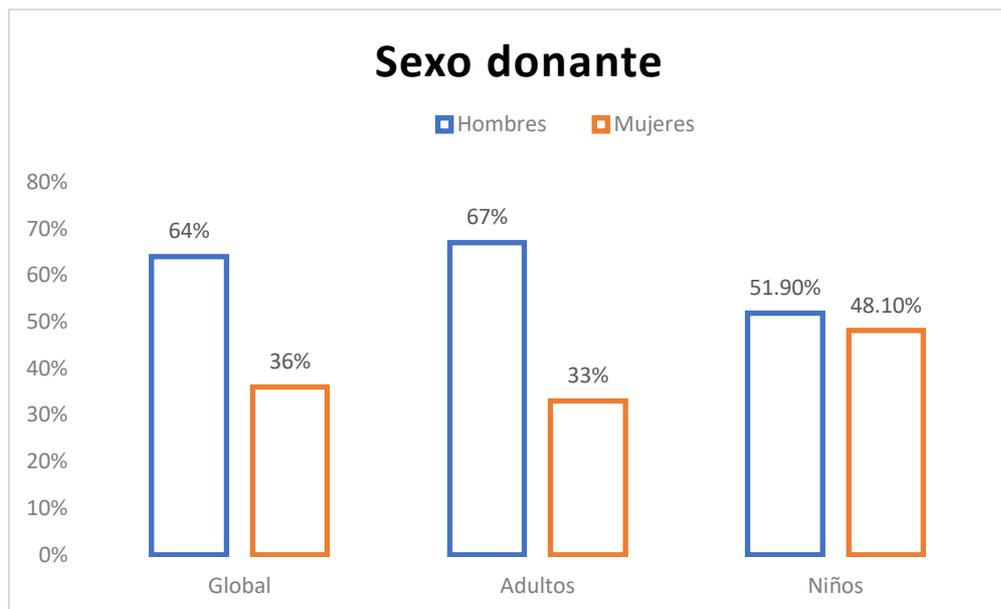


Figura 31: Distribución del sexo donante por grupos de edad.

- **Edad donante.**

La mediana global de edad del donante fue 42.8 años con RIC de (15-69). En el grupo de los adultos, la edad media del donante fue 44.3 años y un RIC (16-69), mientras que la edad media del donante en el grupo pediátrico fue 37.4 años con RIC (15-54). La distribución de la edad de los pacientes se resume en la siguiente tabla 13 y figuras 32 y 33.

Tabla 13: Distribución de los pacientes según la edad del donante, global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
Edad donante (años)	42.8±13.1 [15-69]	44.3±12.1 [16-69]	37.4±15.3 [15-54]

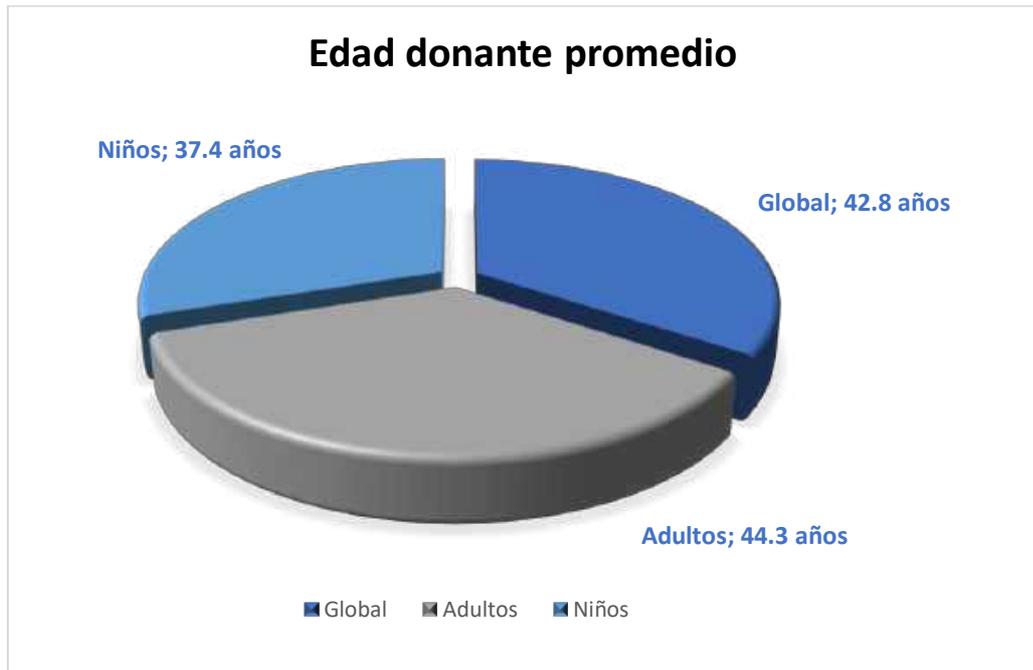


Figura 32: Distribución de edad del donante por grupos en años.

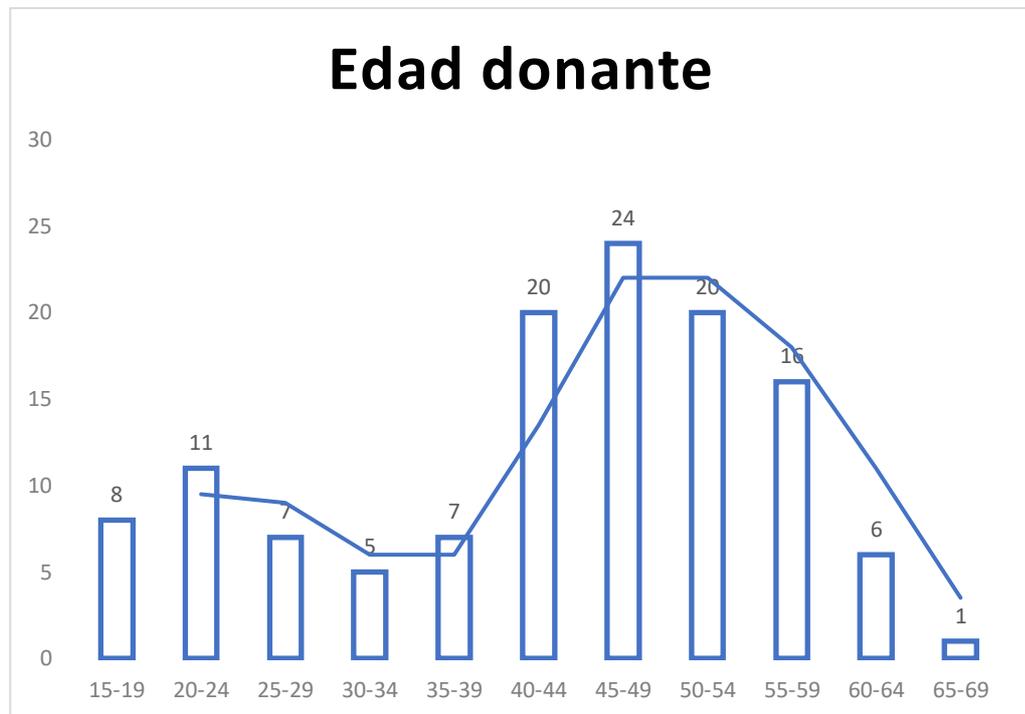


Figura 33: Distribución de la edad del donante por rangos de edad.

- **Tamaño homoinjerto pulmonar.**

El tamaño medio del anillo del homoinjerto pulmonar del total de la serie es de 25.5 ± 2.8 mm con un RIC (16-32). Separados por grupos de edad, los adultos con un promedio de 26.1 ± 2.6 mm y un RIC (22-32) y el grupo pediátrico 23.5 ± 3 y un RIC (16-32).

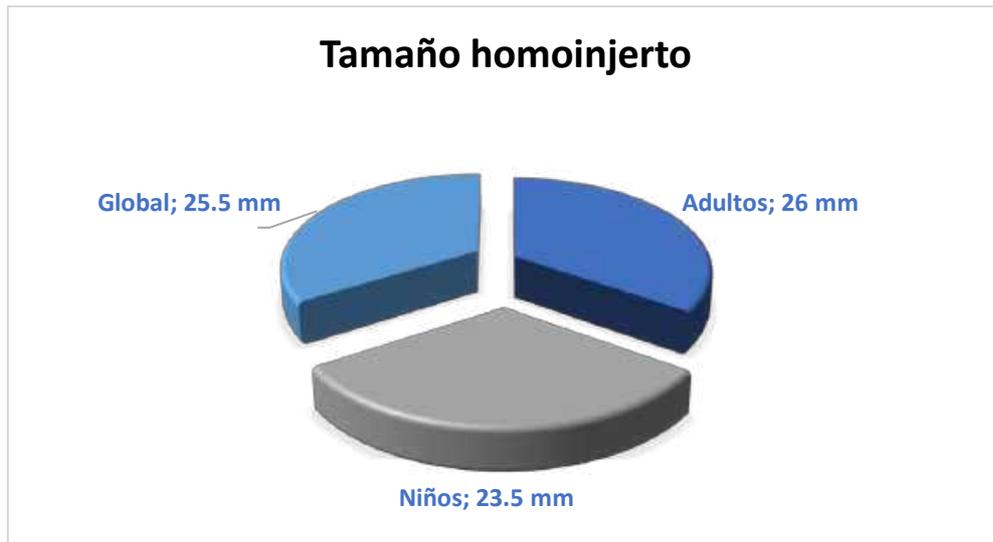


Figura 34: Promedio de los diámetros del homoinjerto pulmonar por grupos de edad en mm.

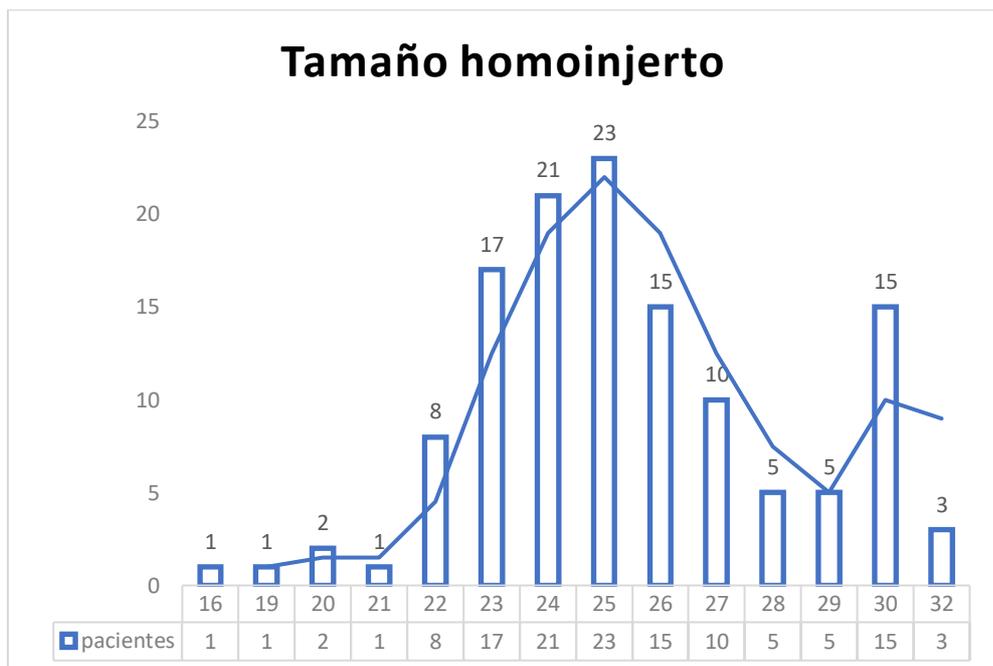


Figura 35: Distribución de los diámetros del homoinjerto pulmonar respecto al receptor.

Tabla 14: Promedio de los diámetros del homoinjerto pulmonar global y por grupos de edad en mm

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
Tamaño homoinjerto(mm)	25.5±2.8 [16-32]	26± 2.6 [22-32]	23.5±3 [16-32]

- **Tiempo congelación.**

El valor medio del tiempo de congelación fue 6.9 meses con RIC (0.2-56.7). Por grupos de edad, los adultos con una media de 6.7 meses y RIC (0.9-54.2) y el grupo pediátrico 7.3 meses y RIC (0.2-56.7), tal y como se muestra en la siguiente tabla 15 y figura 36.

Tabla 15: Distribución del tiempo de congelación del homoinjerto pulmonar global y por grupos de edad.

	Total	Adultos	Niños (edad ≤16 years)
Tiempo congelación (meses)	6.9±8.8 [0.2-56.7]	6.7±9.5 [0.9-54.2]	7.3±10.4 [0.2-56.7]



Figura 36: Distribución de los tiempos de congelación en meses.

- FACTORES QUIRÚRGICOS.

- **Cirujano principal.**

Del total de procedimientos realizados a lo largo de los 20 años, 100 de las intervenciones (70%) fueron realizadas por un único cirujano, el resto de los pacientes intervenidos se distribuyeron en tres cirujanos. La distribución de las intervenciones se muestra en la figura 37.



Figura 37: Distribución del número de procedimiento de Ross en función del cirujano principal

En la siguiente figura 38, se representa la dispersión del GHPmáx del conjunto de pacientes que ha operado cada cirujano. Cada punto es un paciente con su GHPmáx, el punto grueso azul es la media del conjunto de gradientes, mientras que la línea que divide cada caja es la mediana. En los casos del cirujano 2 y 3, media y mediana están próximas, mientras que en el caso del cirujano 1 y 4, media y mediana están lejos de coincidir. Normalmente es así cuando hay muchos valores extremos, lo cual es fácilmente observable en los cirujanos 1 y 4.

La cantidad de datos del cirujano 1 desvirtúa un poco la comparativa con el resto, ya que han operado menos pacientes; no obstante, la conclusión es que los GHP del cirujano 3 son más homogéneos que los del resto.

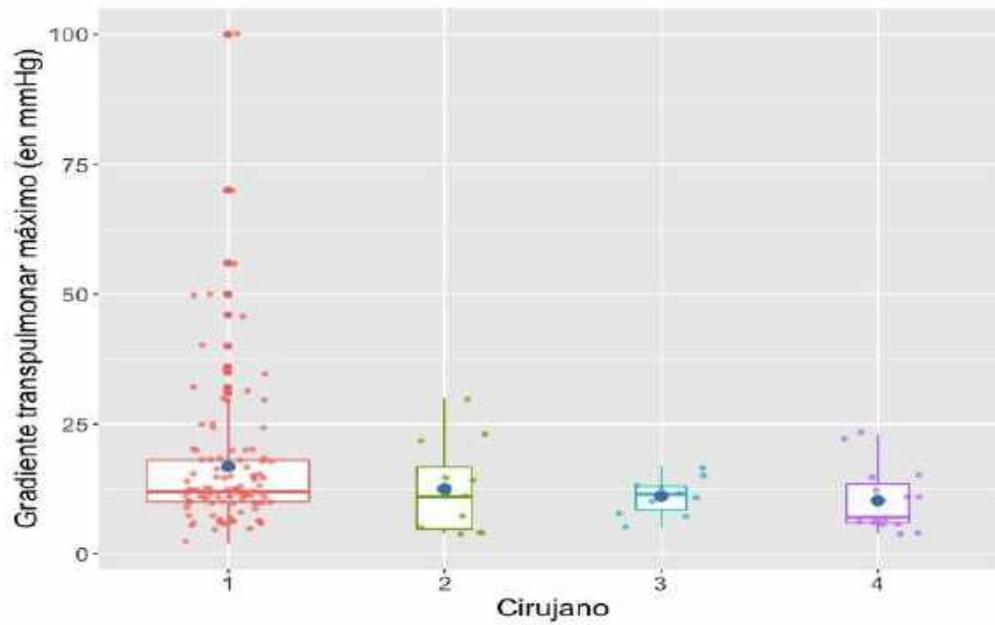


Figura 38: Representación gráfica del gradiente transpulmonar máximo según técnica quirúrgica empleada.

- **Procedimientos adicionales.**

Por otra parte, 63 pacientes (44.37 %), además del procedimiento de Ross se asociaron otros procedimientos adicionales en el mismo acto quirúrgico.



Figura 39: Distribución de los pacientes en función de procedimientos adicionales a la cirugía de Ross.

- **Circulación extracorpórea (CEC) y Tiempo de isquemia.**

El tiempo medio de CEC fue de 165 ± 60 minutos (Figura 40) y el de isquemia de 116 ± 55 minutos (Figura 41).

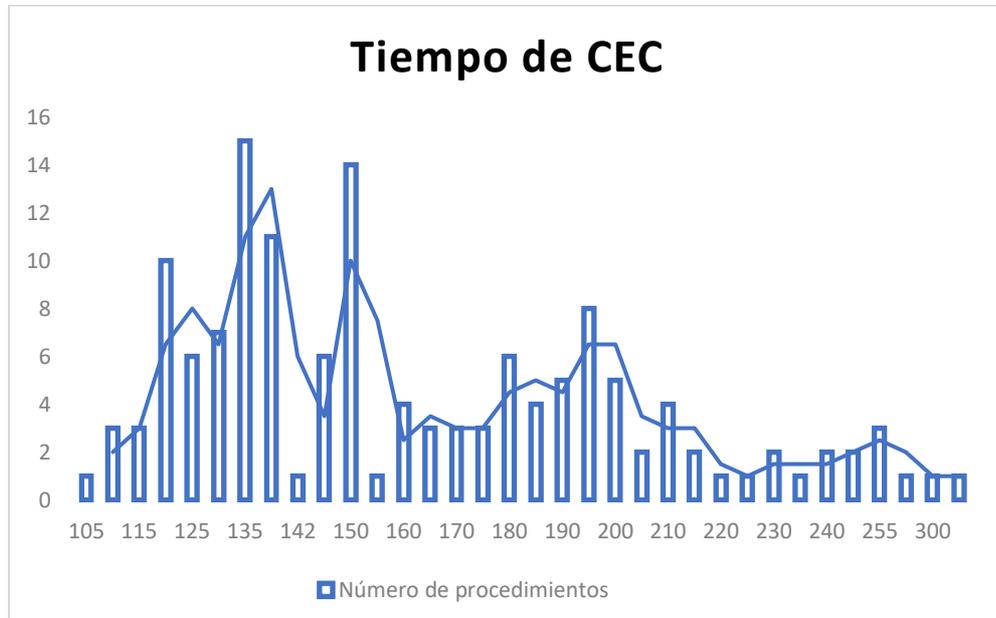


Figura 40: Distribución de los tiempos de extracorpórea en minutos de cada procedimiento.

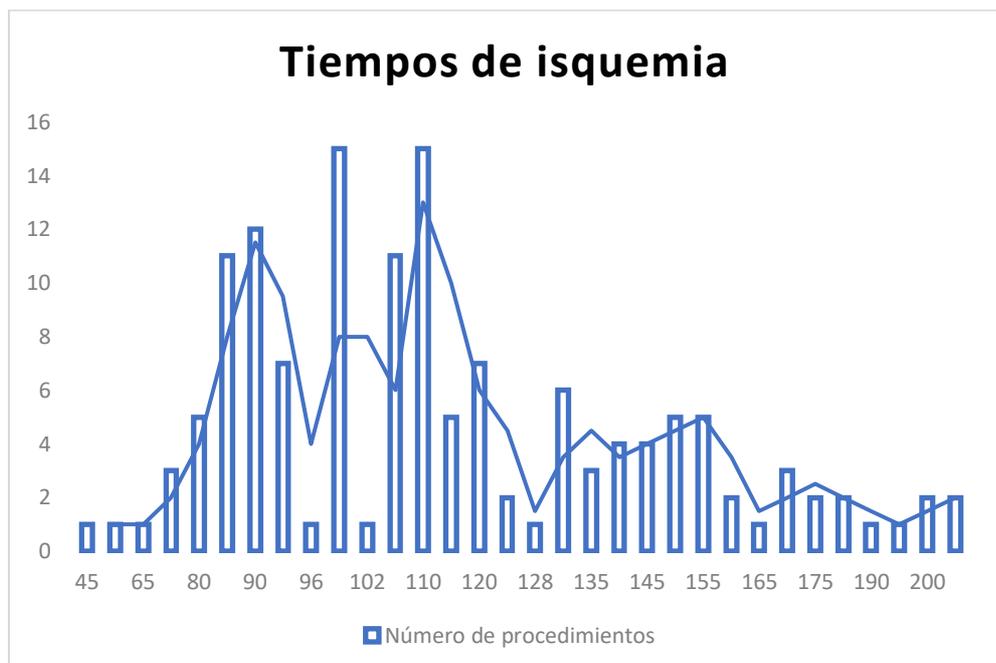


Figura 41: Distribución de los tiempos de isquemia en minutos de cada procedimiento.

4.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS QUIRÚRGICOS PRECOCES Y A LARGO PLAZO.

Tras la intervención quirúrgica, y 20 años de seguimiento (mediana 15 años, con un rango 11 a 17 años), todos los pacientes fueron seguidos clínica y ecocardiográficamente en el posoperatorio inmediato y con intervalos anuales por cardiólogos y cirujano cardiovascular responsable del caso siguiendo un protocolo idéntico de ETT para el estudio de la estructura y función del homoinjerto pulmonar.

El objetivo del estudio es analizar los factores determinantes de la disfunción del homoinjerto pulmonar y se estudia tanto la insuficiencia del homoinjerto como la EHP, pero dado que en nuestra serie sólo contamos con un 7% insuficiencias del homoinjerto postintervención con una regurgitación pulmonar (RP)>2, sin ningún caso de reintervención, nos hemos centrado en la EHP como principal complicación en el posoperatorio inmediato y a largo plazo.

Al final del seguimiento, los pacientes se encontraban en clase funcional NYHA I, solo un 14.5% de casos tenían GHPmáx.≥ 50 mmHg (GHP considerado como EHP severa), asintomáticos y bajo vigilancia clínica estrecha por un posible tratamiento similar en un futuro.

En cuanto a las reintervenciones de homoinjertos, 13 pacientes (9.1%) tuvieron que someterse a una (n = 8) o dos reintervenciones (n = 5) a lo largo del seguimiento, de las cuales 6 (46.1%) fueron recambios de homoinjertos y 7 (53.8%) fueron intervenciones percutáneas (stents, Melody...) Uno de estos pacientes requirió el reemplazo del homoinjerto debido a una endocarditis que había sido refractaria al tratamiento médico.

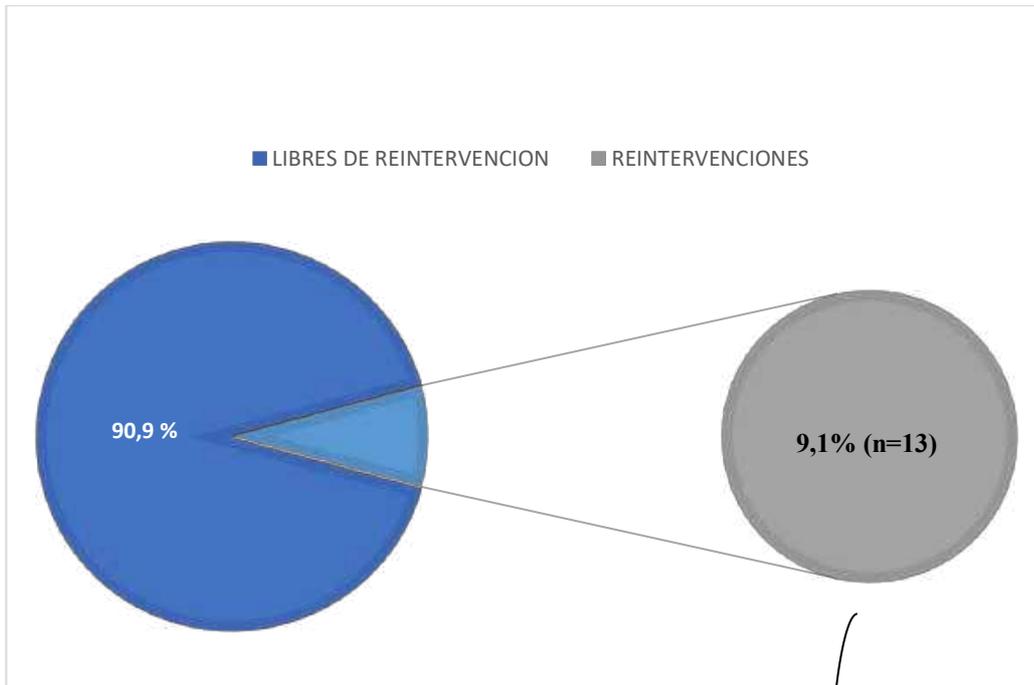


Figura 42: Distribución de la muestra según reintervención o libre de reintervención a lo largo del seguimiento.

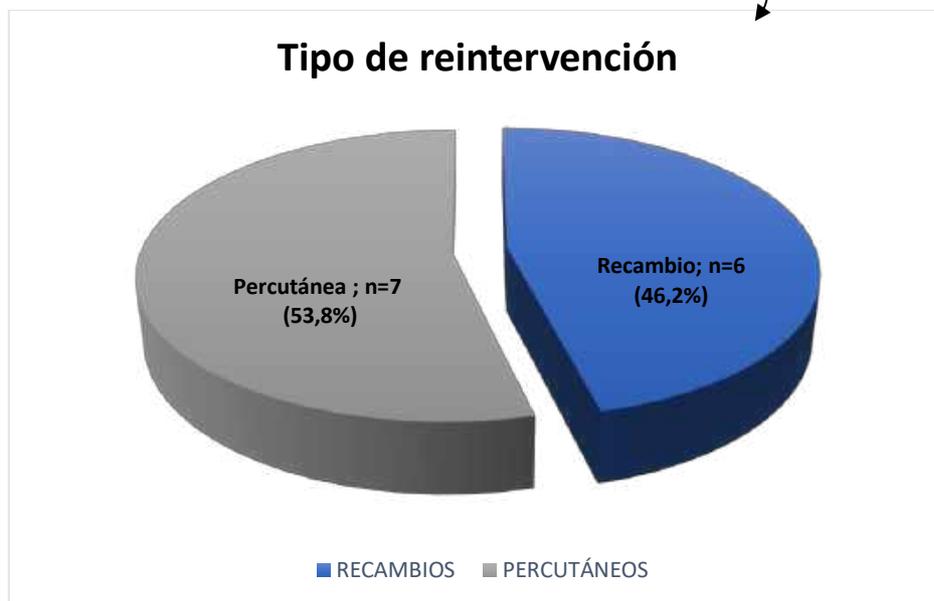


Figura 43: Distribución de las reintervenciones en función del tipo de procedimiento.

- EVOLUCIÓN DEL % DE PACIENTES QUE DESARROLLARON EHP MODERADA-SEVERA.

Tras 20 años de seguimiento, un total de 44 pacientes (31%) desarrollaron EHP moderada-severa. Observándose que la aparición de EHP ocurre generalmente en los primeros años de evolución. Al primer año se diagnosticaron un total de 15 pacientes con EHP moderada-severa (10.6%) y a los 5 años incrementó con la suma de 21 pacientes, a un total de 36 casos, lo que supuso un total del 25.4%. El incremento en el número de casos nuevos a lo largo del tiempo hasta completar los 20 años de seguimiento fue más progresivo y en menor cuantía respecto al periodo más precoz postintervención. Tras los primeros 5 años, la evolución del % de pacientes que desarrollaron EHP moderada-severa como complicación tardía, fue más estable en el tiempo, con un incremento de 8 nuevos casos, lo que sumó un total de 44 pacientes (31%) con EHP moderada-severa tras el seguimiento.

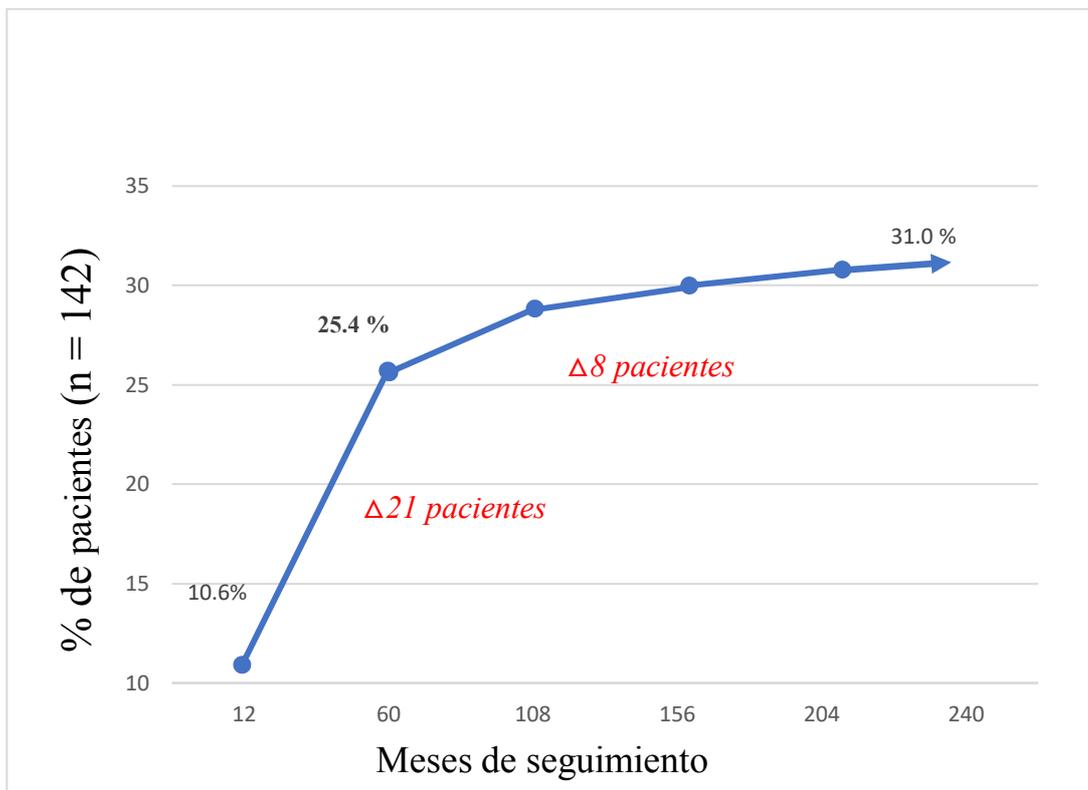


Figura 44: Evolución del porcentaje de pacientes que desarrollaron EHP moderada-severa. EHP: Estenosis de homoinjerto pulmonar.

- EVOLUCIÓN DEL DIÁMETRO MEDIO DEL HOMOIJERTO PULMONAR.

En nuestra serie, al analizar la evolución en el tiempo del diámetro del homoinjerto pulmonar desde el implante, se pudo observar que la reducción del tamaño es más acentuada en el primer año posimplante de forma global.

Al disgregar por grupos de edad, el grupo pediátrico presentó una mayor reducción del tamaño, alrededor del 23.1%, durante el primer año después de la intervención, en comparación con el 12.3% en adultos ($p < 0.005$).

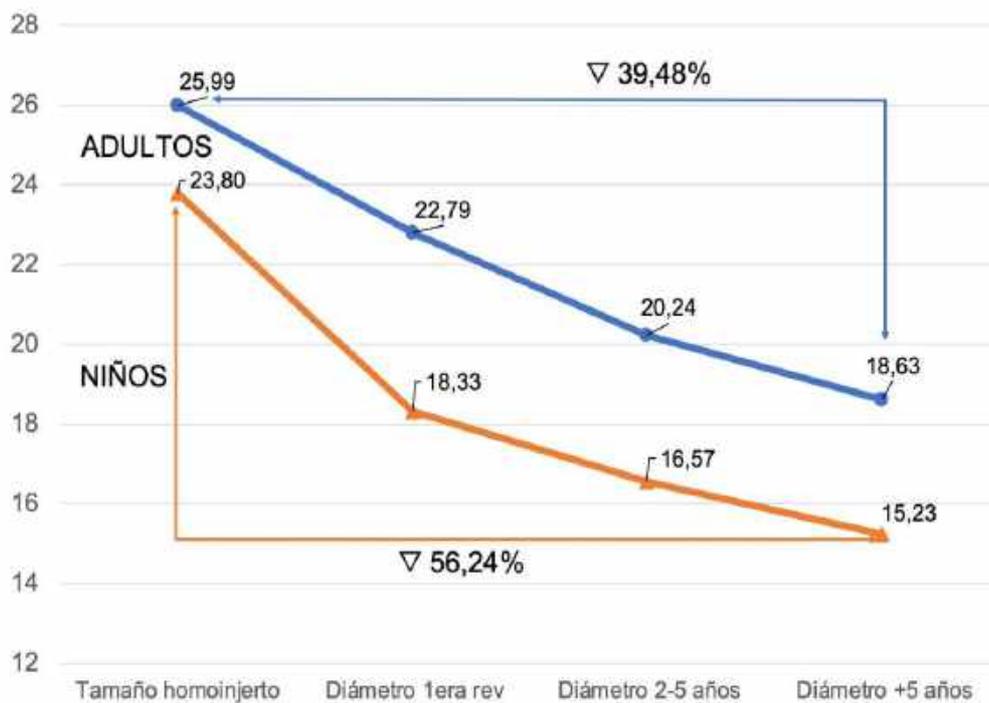


Figura 45. Evolución del diámetro medio del homoinjerto pulmonar por grupos de edad a lo largo del seguimiento.

- EVOLUCIÓN DEL GHP SEGÚN LA EDAD DEL DONANTE.

En nuestra serie, al analizar la evolución en el tiempo del GHP según la edad del donante, se pudo observar que la edad joven del donante se comportó como un factor de riesgo para la reintervención y disfunción temprana, mientras que los homoinjertos de donantes mayores mostraron un GHP más bajo durante el seguimiento.

En nuestra muestra, la edad del donante solo se ha analizado como variable continua, por lo que no podemos establecer un punto de corte concreto que nos discrimine a partir de que edad disminuye el riesgo de disfunción. No obstante, con perspectivas futuras, al disgregar por grupos de edad, de acuerdo con tres puntos de corte, hemos podido poner de manifiesto que mientras más baja es la edad del donante, la evolución del homoinjerto pulmonar es peor a lo largo del tiempo.

En las siguientes gráficas se puede observar la evolución de los GHP según la edad del donante en cada revisión. De esta forma, en la figura 46 se aprecia que la media del GHP en los tres grupos de edad es aproximadamente la misma, en torno a 15 mmHg, si bien en el rango de edad de los donantes entre 30 y 50 años es ligeramente menor.

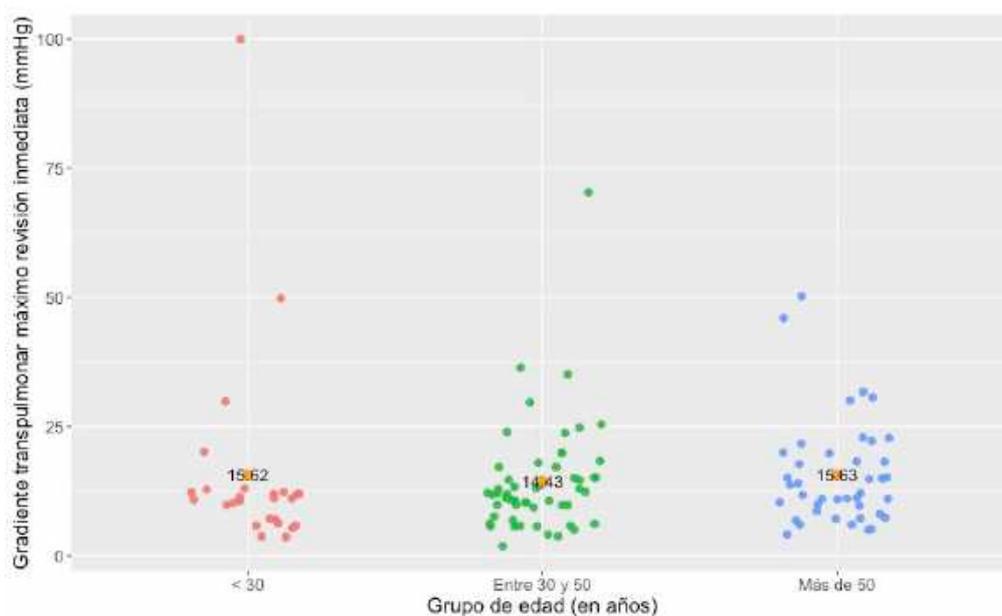


Figura 46: GHP_{máx} tras la primera revisión por grupo de edad del donante. GHP_{máx}: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

Tras la revisión llevada a cabo entre los 2 y los 5 años posteriores a la intervención se observa que la media del GHP del primer grupo de pacientes, los más jóvenes, se ha incrementado hasta los 26.62 mm Hg, es decir, un 70% más, en los donantes del grupo de edad entre 30 y 50 años, también se ha incrementado en más de un 70%, mientras que en el caso de los donantes de más 50 años lo ha hecho un 34.8%, pasando de 15.63 a 21.07 mmHg.

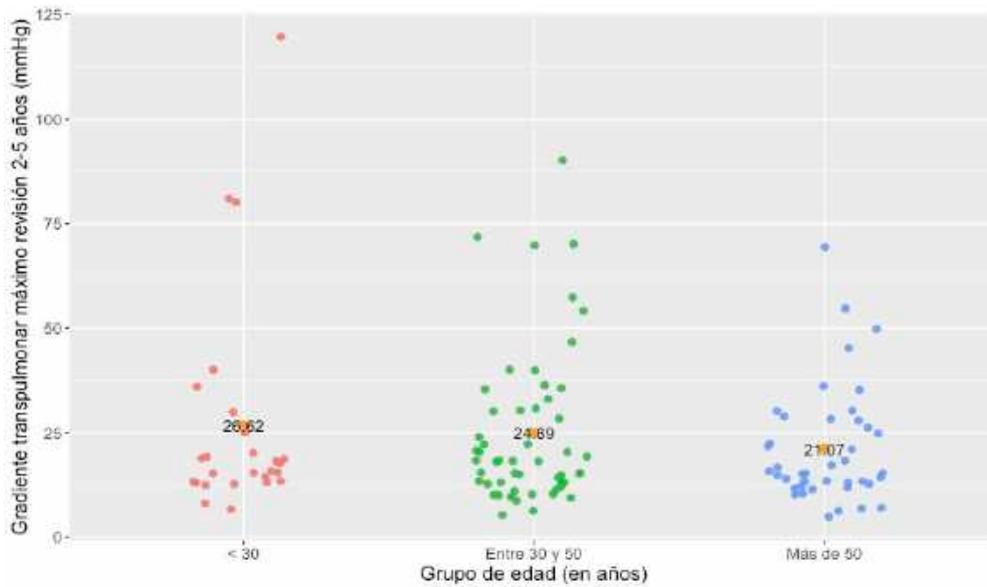


Figura 47: GHPmáx tras la segunda revisión por grupo de edad del donante. GHP: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

Finalmente, en la última revisión, la media de los GHP de los donantes más jóvenes excede los 30 mmHg incrementándose un 15% con respecto a la revisión anterior, al igual que el segundo grupo de edad, que se incrementa un 17%, a diferencia del último grupo de edad cuyo incremento es de un 12.29%, quedándose en una media de 23.66 mmHg.

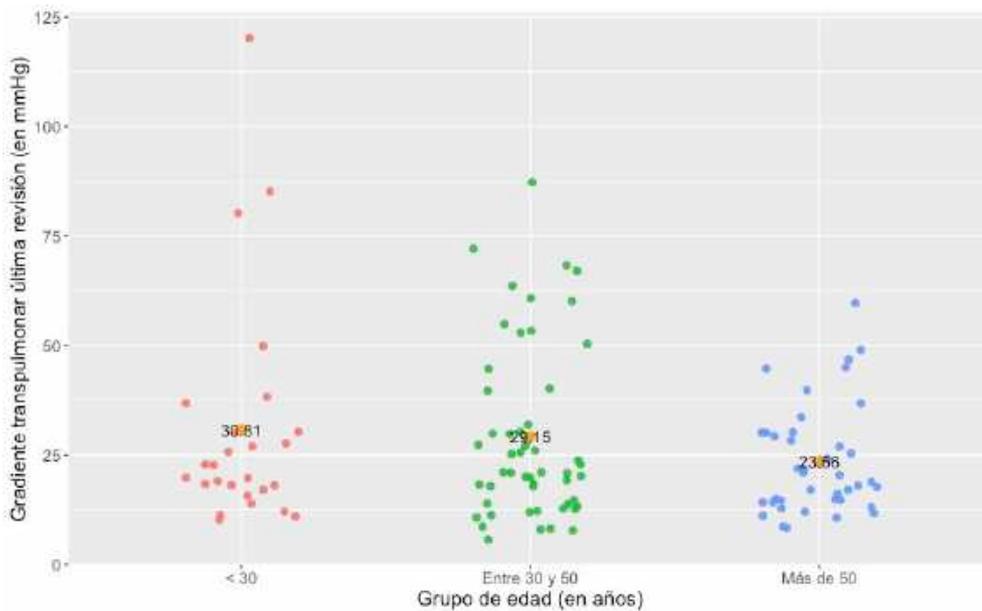


Figura 48: GHPmáx tras la última revisión por grupo de edad del donante. GHP: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

- CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

Tras analizar la supervivencia de los pacientes en términos de libertad de presentar disfunción en términos de EHP moderada-severa y reintervención del homoinjerto pulmonar tras la cirugía de Ross, se obtuvieron las siguientes estimaciones; libertad de EHP moderada-severa al comienzo, a los 5 y 20 años del 89.4%, 74.6% y 69%; y sobre la libertad de reintervención del 99.3%, 95.7% y 90.9% respectivamente.

Disfunción del homoinjerto y reintervención después de la cirugía de Ross

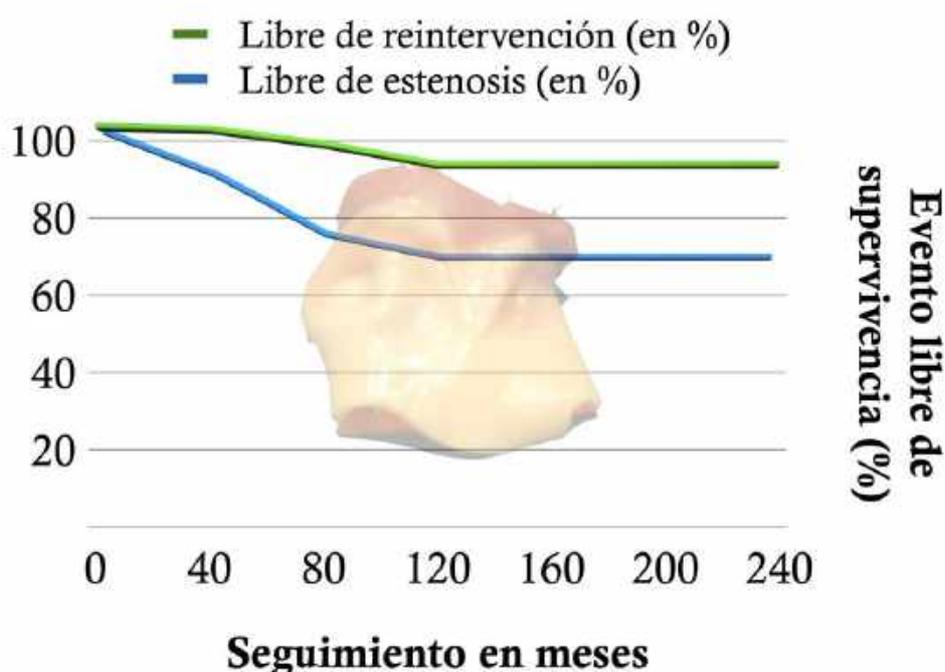


Figura 49: Libertad de EHP moderada-severa (GPH \geq 36 mmHg, barra inferior) y reintervención (barra superior) quirúrgico o percutáneo en nuestra serie clínica. EHP: Estenosis del homoinjerto pulmonar; GPH: gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

- **Curvas de Libertad de EHP.**

A lo largo del seguimiento de la muestra, la tasa de libertad de aparición de EHP moderada-severa fue del 89.4% en la primera revisión, 74.6% a los 5 años y del 69% en el ultimo seguimiento el total de la serie.

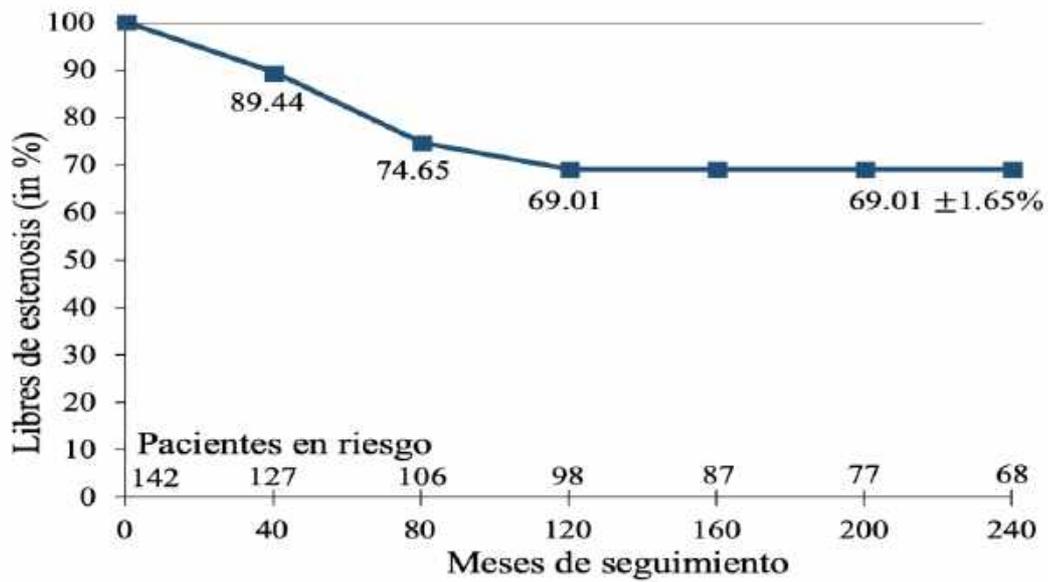


Figura 50: Libertad de EHP a lo largo el seguimiento en el total de la serie. EHP: Estenosis homoinjerto pulmonar.

Al separar por grupos de edad, la tasa de libertad de EHP moderada-severa en los adultos en el último seguimiento fue del 75.4% frente al 47% del grupo pediátrico.

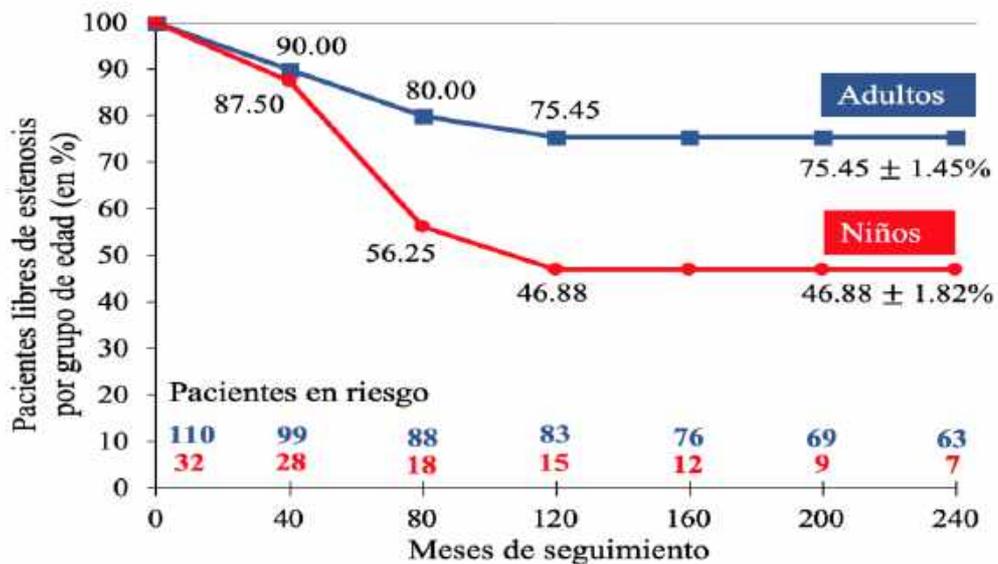


Figura 51: Libertad de EHP a lo largo el seguimiento por grupos de edad. EHP: Estenosis homoinjerto pulmonar.

- **Curvas de libertad de reintervención.**

A lo largo del seguimiento de la muestra, la tasa de libertad respecto a la reintervención del homoinjerto, fue 99% al año, 95.7% a los 5 años, 90.9% en el último seguimiento.

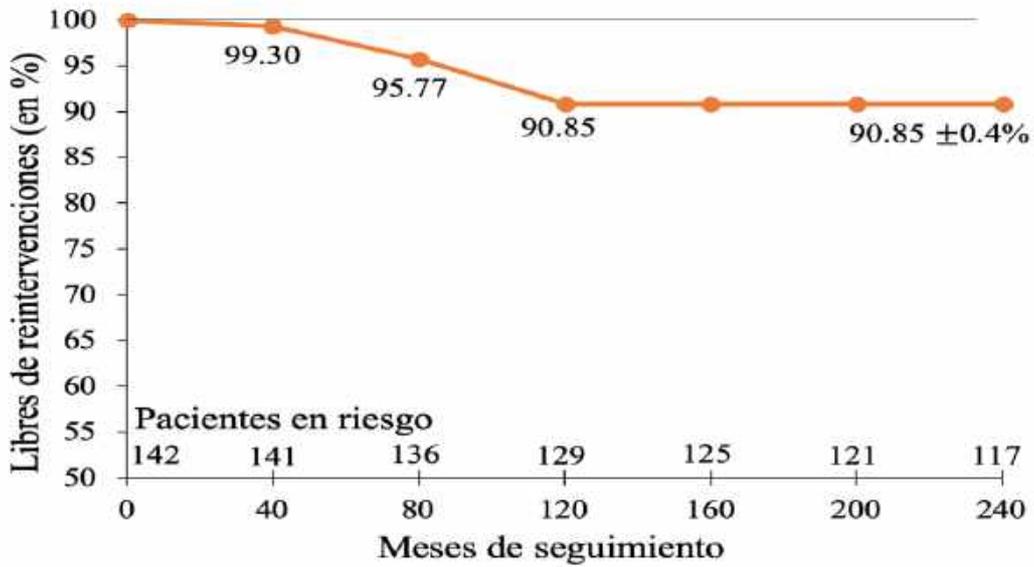


Figura 52: Libertad de reintervención a lo largo el seguimiento en el total de la serie.

Al separar por grupos de edad, en el caso de los adultos, la tasa de libertad de reintervención en el último seguimiento fue del 92.7% frente al 84.4% del grupo pediátrico.

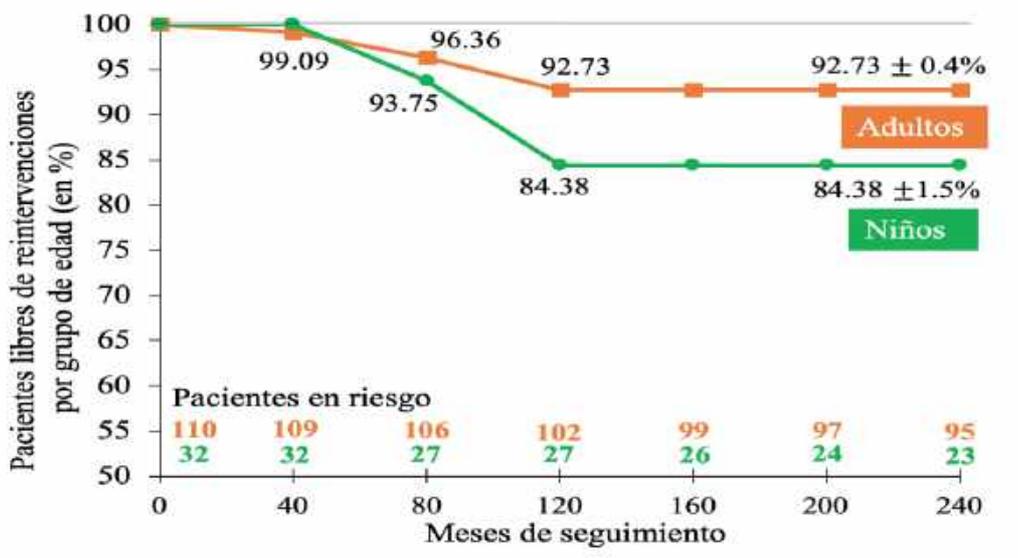


Figura 53: Libertad de reintervención a lo largo el seguimiento por grupos de edad.

- ANÁLISIS DE PROBABILIDAD.

- **Probabilidad de presentar EHP moderada-severa.**

El riesgo de desarrollar EHP moderada-severa se valoró mediante el análisis de probabilidad actuarial durante el seguimiento y se llegó a las siguientes observaciones, la probabilidad de desarrollar EHP moderada-severa es más acusada en los primeros años, disminuyendo de forma significativa a partir de los 10 años del seguimiento.

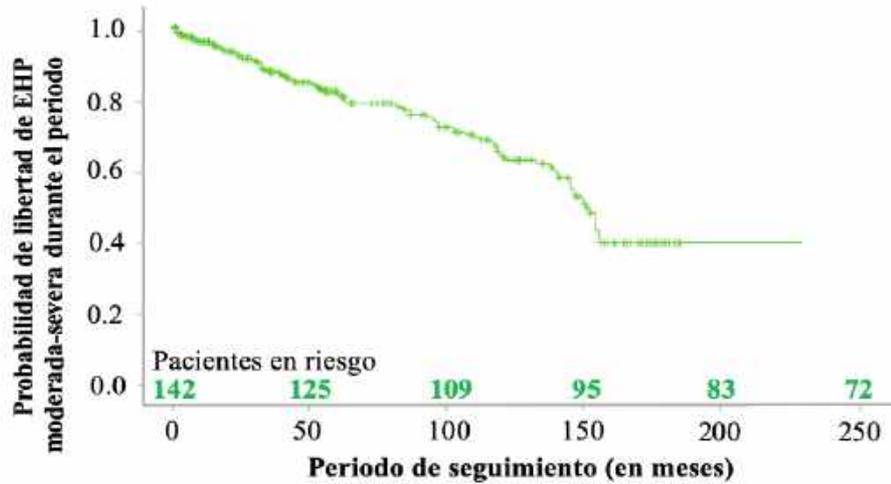


Figura 54: Probabilidad actuarial de permanecer libre de EHP moderada-severa en el total de la serie tras el procedimiento de Ross. EHP: Estenosis de homoinjerto pulmonar.

Al separar por grupos de edad, observamos que la probabilidad de libertad de estenosis moderada-severa en los adultos fue, al año, 5 años y 15 años, del 99%, 95% y 74% y del 95%, 80% y 44%, en el grupo de los niños, respectivamente, $p=0.0045$.

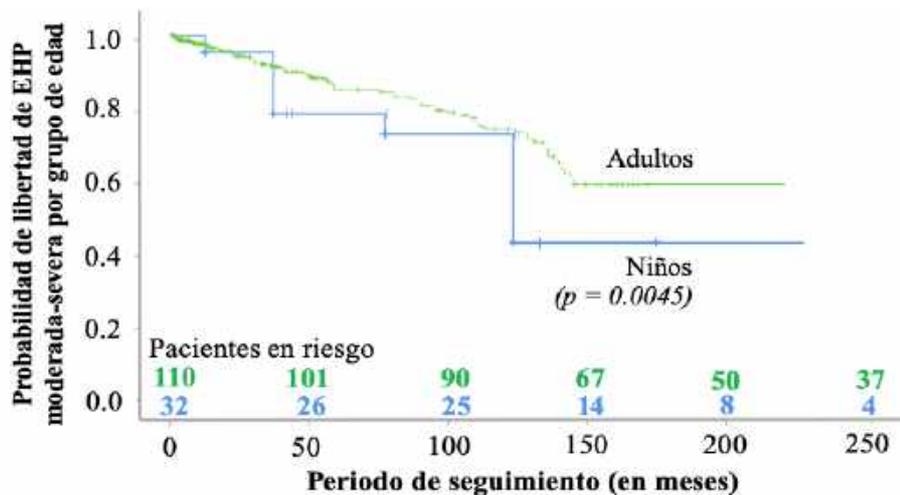


Figura 55: Probabilidad actuarial de permanecer libre de EHP moderada-severa por grupos de edad tras el procedimiento de Ross. EHP: Estenosis de homoinjerto pulmonar.

- **Probabilidad de reintervención.**

El riesgo de requerir una reintervención (quirúrgica y/o percutánea) se valoró mediante el análisis de probabilidad actuarial durante el seguimiento y se llegó a las siguientes observaciones, la probabilidad de requerir reintervención es mayor en los primeros años, disminuyendo de forma significativa a partir de los 10 años del seguimiento.

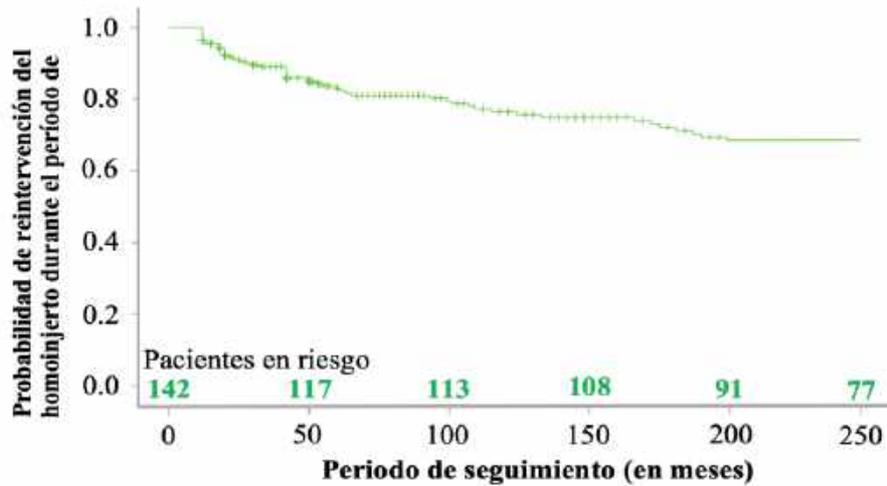


Figura 56: Probabilidad actuarial de permanecer libre de reintervención por cualquier causa en el total de la serie.

Al disgregar por grupos de edad, en cuanto a la probabilidad de libertad de reintervención a los 20 años, de seguimiento, se observó que es mayor en el grupo de adultos respecto al grupo pediátrico, sin ser estadísticamente significativo ($p=0.25$).

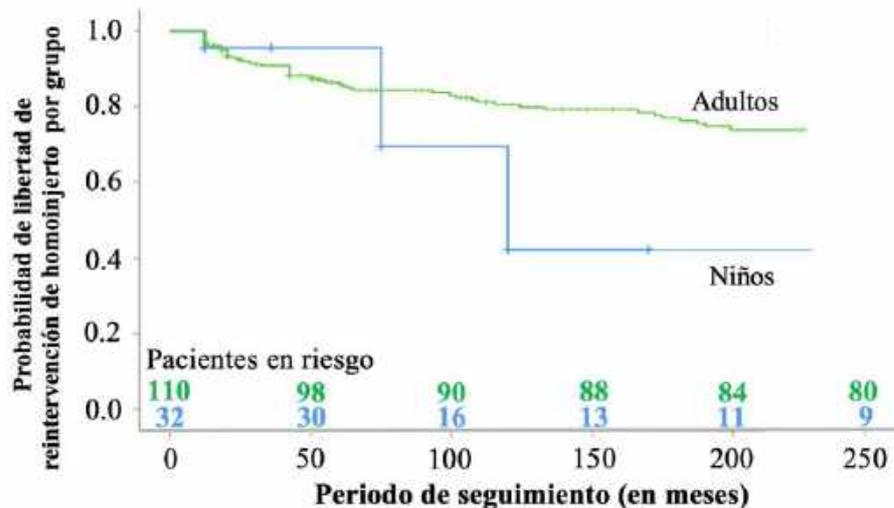


Figura 57: Probabilidad actuarial de permanecer libre de reintervención por grupos de edad tras el procedimiento de Ross.

- **Riesgo acumulado según el periodo de seguimiento.**

La función de riesgo acumulado nos permite en nuestro estudio estimar la probabilidad de fallo del homoinjerto pulmonar y se define como el logaritmo negativo de la función de supervivencia:

$$H(t) = -\log(\text{función de supervivencia}) = -\log(S(t))$$

Este parámetro $H(t)$ puede interpretarse como la fuerza de mortalidad acumulada, es decir, corresponde al número de eventos que se esperarían para cada individuo en el tiempo t si el evento fuera un proceso repetible. En nuestro caso, en los niños se observa que el riesgo acumulado de presentar disfunción del homoinjerto pulmonar aumenta en mayor proporción a medida que avanza el tiempo.

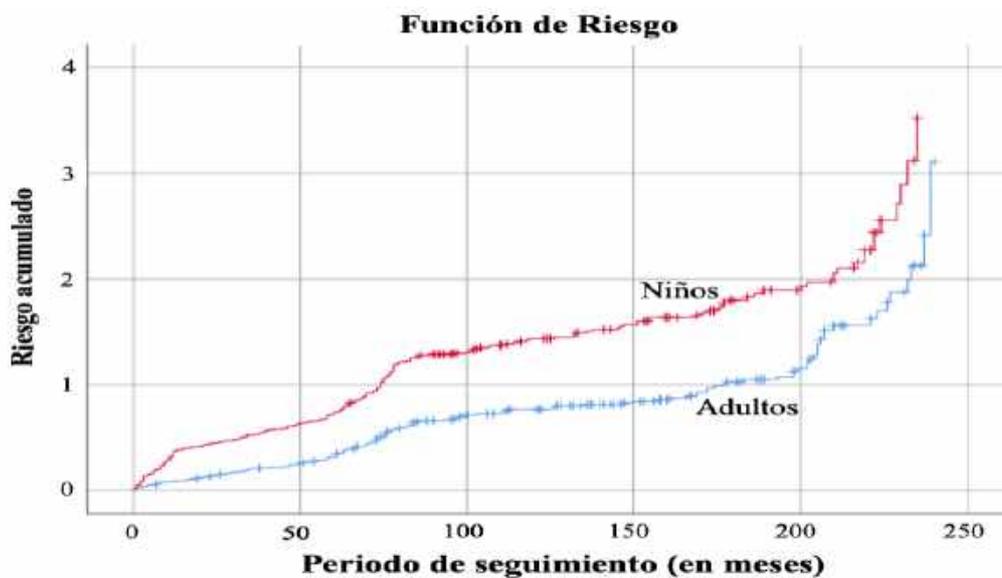


Figura 58: Riesgo acumulado de los pacientes incluidos en la muestra disgregados en grupos de edad a lo largo del periodo de seguimiento.

4.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Se analizan aquellas variables del estudio que puede influir en el desarrollo de disfunción del homoinjerto pulmonar tras la cirugía de Ross. Para ello, se ha realizado un análisis univariante, seleccionando aquellas con significación estadística tras aplicar las pruebas estadísticas paramétricos y no paramétricas.

En el análisis de riesgo univariante (**tabla 16**), la edad pediátrica expresada como variable continua y dicotómica (grupo pediátrico sí/no) se comportó como factor de riesgo (HR 3.70 IC [1.56-7.20], $p=0.002$), mientras que la edad mayor del donante se mostró como factor protector (HR 0.98 IC [0.95-0.99], $p=0.044$), siendo ambas estadísticamente significativas, con respecto al desarrollo de EHP moderada-severa durante el seguimiento. Los antecedentes de cirugías previas y la técnica quirúrgica modificada del homoinjerto también tendían a asociarse con el desarrollo de EHP moderada-severa pero esos factores no alcanzaron significación estadística. Otras variables como el sexo del receptor, el sexo del donante, el tiempo de congelación y el uso de hemoderivados no se asociaron de forma significativa con el desarrollo de la EHP moderada-severa durante el seguimiento del paciente.

Tabla 16: Variables asociadas con EHP moderada -severa en nuestra serie, en el análisis univariante.

	Resultados			HR (95%CI)	P
	Presente ^a	Ausente ^a	P		
Edad del receptor (años)				0.96(0.92-0.99)	0.03
Grupo pediátrico (≤ 16 years)	13/32(40)	29/112(26)	0.0045	3.70(1.56-7.20)	0.002
Edad donante(años)				0.98(0.95-0.99)	0.044
Cirugía cardiaca previa	13/15(86)	19/127(20)	0.091	2.22(0.93-5.05)	0.07
Sexo receptor: hombre	23/71(32)	7/27(26)	0.42	1.45(0.53-3.45)	0.50
Tamaño homoinjerto (mm)				0.92(0.77-1.12)	0.45
Sexo donante: hombre	30/51(58)	46/79(59)	0.38	0.72(0.35-1.55)	0.40
Tiempo congelación (meses)				1.16(0.70-1.90)	0.60
Técnica quirúrgica homoinjerto modificada				2.50(0.06-3.07)	0.067
Uso de hemoderivados					
Plasma (unidades)				1.05(0.98-1.09)	0.22
Plaquetas (unidades)				1.01(0.98-1.04)	0.93
Hematíes (unidades)				1.02(0.96-1.08)	0.49
Total, (unidades)				1.00(0.99-1.01)	0.71

IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; a. Datos expresados como n/n (%); EHP: Estenosis homoinjerto pulmonar.

En cuanto a la técnica modificada del homoinjerto, los cambios en la preparación del homoinjerto pulmonar no fueron estadísticamente significativos a un nivel del 5% en comparación con la técnica tradicional ($p=0.067$). Hasta ahora, según los datos analizados, el cirujano 1, con la técnica tradicional, agrupa la mayor parte de los casos, y como vemos en la figura 59, representa mayor dispersión de GHP, mientras que el resto de cirujanos presentan menor dispersión y se ajustan más a una distribución Gaussiana de normalidad; por lo que parece que se observa cierta mejoría en el momento del seguimiento de la disfunción del homoinjerto pulmonar en los últimos tiempos, posiblemente debido a los cambios en la preparación del homoinjerto.

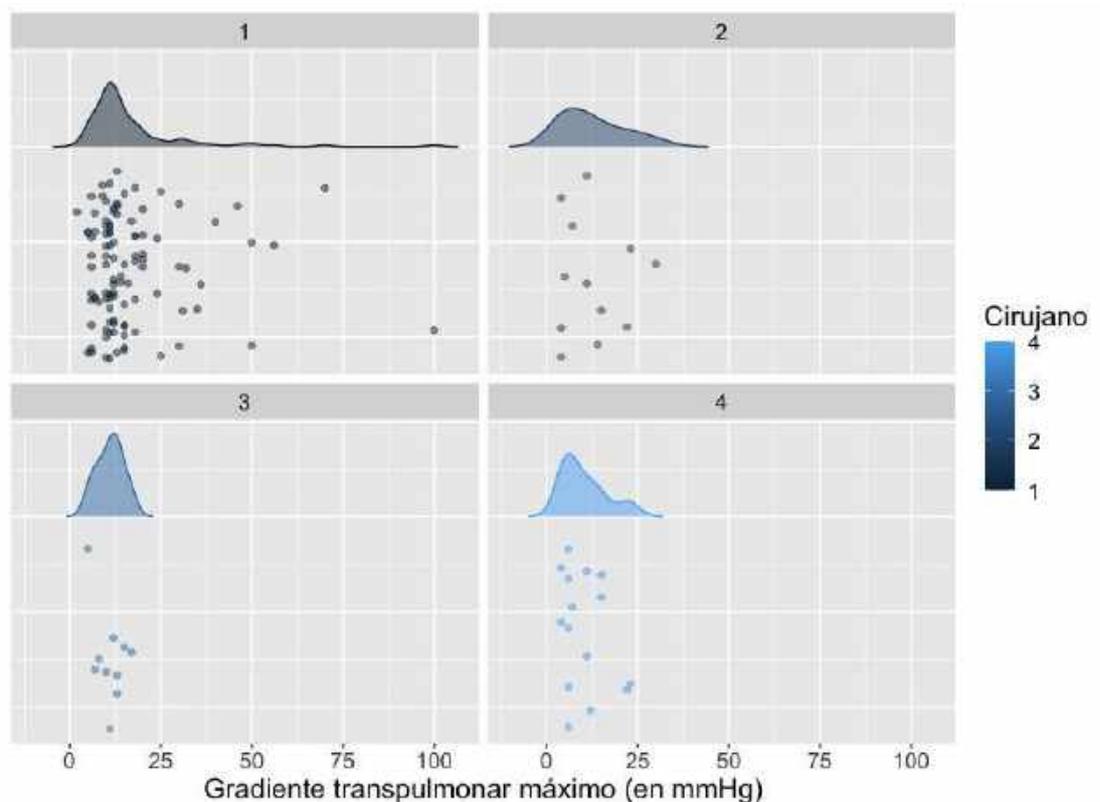
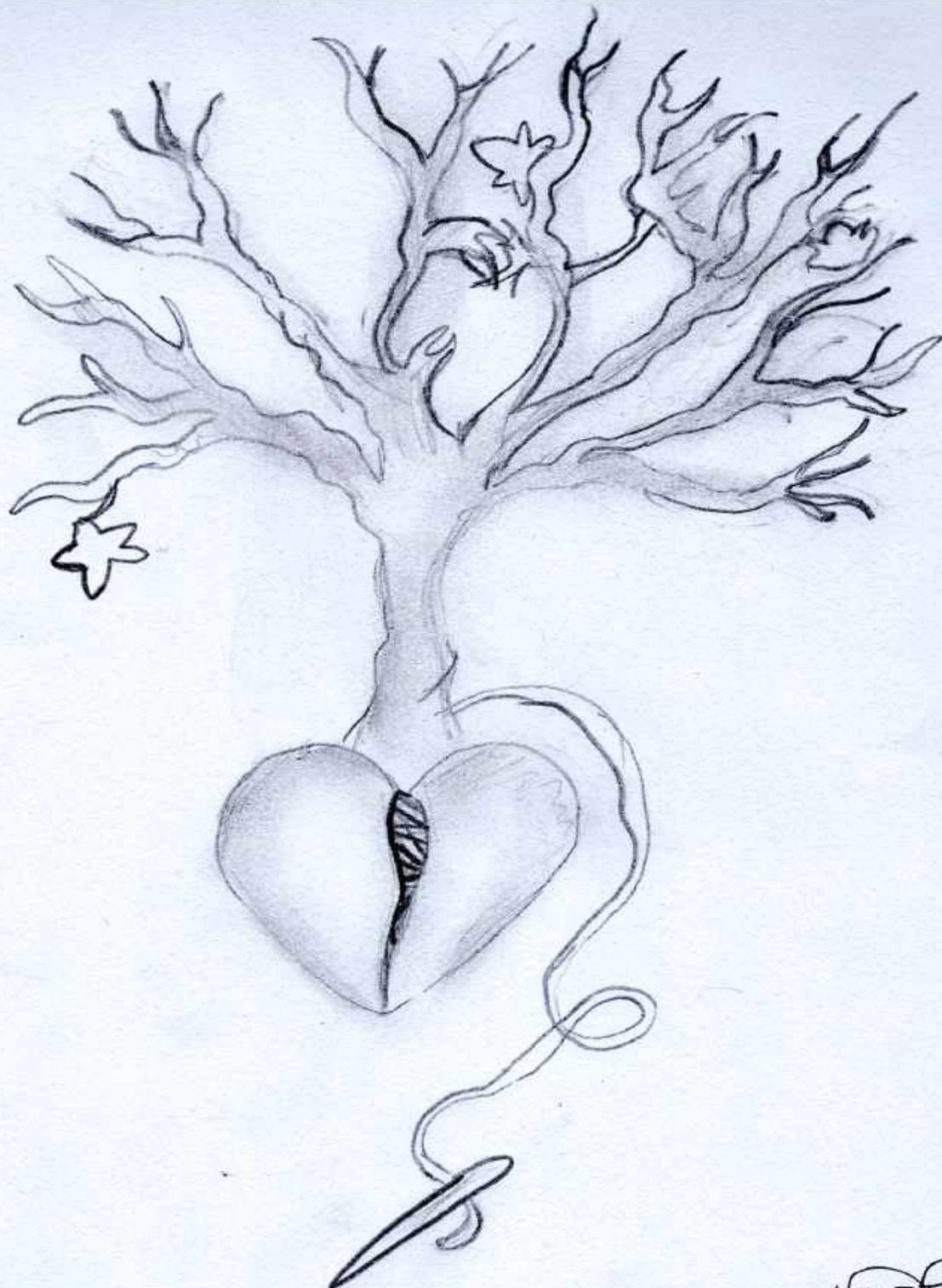


Figura 59: Representación gráfica de la distribución de los GHPmáx dependiendo del cirujano. GHPmáx: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar máximo.



MARTAA

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

MARTAA

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

5.1 INTRODUCCIÓN.

Como ya dijimos anteriormente en la presente tesis *“El procedimiento de Ross es una alternativa al reemplazo valvular aórtico con válvulas mecánicas o bioprótesis pericárdicas o de xenoinjerto. Ello conllevaría el reemplazo de la válvula aórtica por un autoinjerto de la válvula pulmonar y una sustitución de la pulmonar con un homoinjerto criopreservado de cadáver.”*⁶⁰ El uso del procedimiento de Ross es controvertido, tanto en adultos como en edad pediátrica, realizándose solo en unos pocos centros con experiencia.”

La intervención de Ross empezó a realizarse en nuestro servicio a finales de los años noventa, las ventajas de los homoinjertos comprenden; la baja tasa de eventos hemolíticos/tromboembólicos, la elevada resistencia a la endocarditis, las características hemodinámicas óptimas tras el implante y la no necesidad de toma de medicación anticoagulante, especialmente en pacientes jóvenes. Gracias a estas virtudes, el procedimiento de Ross es una buena opción en el tratamiento de la valvulopatía aórtica, especialmente en niños, jóvenes y mujeres con deseos genésicos. Sin embargo, en los últimos tiempos no es despreciable la atención que está suponiendo la existencia de complicaciones en el posoperatorio inmediato y tardío en cuanto la disfunción y hemodinámica del homoinjerto pulmonar.

Como ya hemos comentado, la técnica de Ross es eficaz en la RTSVD, aunque tiene algunas peculiaridades, por ejemplo, una mayor complejidad técnica significa una mayor duración del procedimiento, y por tanto periodos más largos de isquemia y CEC. La mortalidad y morbilidad asociadas con el procedimiento quirúrgico son factores importantes para determinar el tipo de intervención o la selección quirúrgica según el tipo de paciente. En este sentido, la determinación de las variables predictoras de la repetitividad y estabilidad del procedimiento es de gran ayuda para la selección de pacientes que pueden beneficiarse de la técnica de Ross y del implante de homoinjertos pulmonares frente a otras alternativas como las ya comentadas. La correcta selección

de pacientes es un factor clave para obtener los mejores resultados, que pueden superar los obtenidos por otros métodos quirúrgicos y/o métodos alternativos percutáneos.

Por eso en la presente tesis se recogen los resultados tras un estudio realizado en pacientes sometidos al procedimiento de Ross por indicación clínica. En el estudio hemos pretendido, mediante el análisis de las diferentes variables, comprobar que factores son los determinantes en la hemodinámica y en la disfunción de los homoinjertos pulmonares, puesto que la mayor parte de las series estudiadas^{60-73,76,77,118} y publicadas en la literatura se centran en la disfunción del autoinjerto pulmonar tras la cirugía de Ross. Para ello hemos utilizado distintas variables, que nos han permitido alcanzar conocimientos acerca de aspectos funcionales y fisiopatológicos de la disfunción del homoinjerto pulmonar en los pacientes sometidos a cirugía de Ross.

A continuación, en este capítulo vamos a analizar y describir los hallazgos conseguidos por objetivos. Comenzaremos abordando los resultados generales sobre los datos relativos al objetivo principal del estudio, discutiremos sobre el homoinjerto pulmonar criopreservado comparando nuestra investigación con otras publicadas y relacionadas con el mismo tema y por último comentaremos las limitaciones encontradas en el estudio, para poder encuadrar nuestros resultados con respecto a los obtenidos en otras series publicadas.

5.2 DISCUSIÓN GENERAL SOBRE EL USO DEL HOMOINJERTO PULMONAR CRIOPRESERVADO EN LA RTSVD EN EL PROCEDIMIENTO DE ROSS EN NUESTRA SERIE.

Las conclusiones que hemos podido obtener está limitada por el número de pacientes que compone nuestra serie (142 pacientes), aun así la hemodinámica de los homoinjertos pulmonares criopreservados en el posoperatorio inmediato se puede considerar óptimo; las cimentaciones y el grado de disfunción del VD son normales en casi todos los casos y el grado de reintervenciones es relativamente bajo, debido a que los GHP, aunque no son despreciables, sobre todo en el posoperatorio inmediato, se

mantienen estables a largo plazo, sin repercusión hemodinámica importante, a excepción de pocos casos con necesidad de reintervención. La reintervención se realiza en la mayoría de los casos de forma percutánea, siendo la última alternativa el recambio con otro homoinjerto criopreservado. En nuestro centro, en la reintervención, utilizamos el implante de válvula percutánea como primera opción de procedimiento, excepto en los casos de un tamaño de homoinjerto inadecuado o cuando hay una distancia insuficiente entre el homoinjerto y la arteria coronaria izquierda. Hoy en día, la posibilidad de realizar tratamientos percutáneos con resultados satisfactorios a corto y medio plazo pueden retrasar y/o evitar la explantación quirúrgica del homoinjerto.

Los homoinjertos pulmonares siguen ofreciendo resultados a largo plazo satisfactorios tras el procedimiento de Ross, pero la disfunción del homoinjerto no es desdeñable, con una proporción de EHP moderada-severa y reintervención a los 20 años del 31 % y del 9.1 % respectivamente. La edad joven del receptor y del donante, se asociaron con una mayor tasa de EHP durante el seguimiento. La disfunción del homoinjerto aparece en los primeros años de seguimiento, de forma estadísticamente significativa, en posible relación a la respuesta inflamatoria.

Por tanto, con estas consideraciones y teniendo en cuenta nuestras propias limitaciones del estudio, podemos decir que:

1. Tanto la evolución clínica de los pacientes, así como resultados es óptima y equiparable a las principales series publicadas hasta la fecha.
2. El presente estudio aporta una actualización y ampliación de la base de datos de nuestro centro como referencia en el estudio de homoinjertos criopreservados, respecto al estudio preliminar previo.
3. Describimos los factores que determinan la disfunción de los homoinjertos criopreservados, destacando la asociación con la edad joven del donante y receptor y la respuesta inmune.

4. Demostramos el riesgo acumulado en el tiempo de disfunción del homoinjerto del grupo pediátrico respecto al grupo adulto y observamos la tendencia de disfunción más acusada en los primeros años de forma precoz pudiéndose relacionar con una posible respuesta inmunológica.

En el siguiente epígrafe, vamos a analizar y comparar los resultados que hemos obtenido tras nuestro estudio.

5.3 ANÁLISIS GENERAL Y COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON LA BIBLIOGRAFÍA DISPONIBLE.

El objetivo que planteamos en este estudio es demostrar la eficacia del uso del homoinjerto criopreservado para RTSVD tras el procedimiento de Ross. Creemos que, en pacientes adecuadamente seleccionados y en un centro con experiencia, se pueden obtener los beneficios anteriormente descritos en el tratamiento de la valvulopatía aórtica.

En nuestra serie tanto la edad pediátrica del receptor y la edad joven del donante se comportaron como factores de riesgo con respecto a la disfunción y deterioro del homoinjerto pulmonar. Los antecedentes de cirugías previas y las técnicas quirúrgicas modificadas del homoinjerto también tendían a asociarse con el desarrollo de la EPH moderada-severa, pero estos factores no alcanzaron significación estadística. Otras variables como el sexo del receptor, el sexo del donante, el tiempo de congelación y el uso de hemoderivados no se asociaron de forma significativa con el desarrollo de una EPH moderada-grave durante el seguimiento de los pacientes.

Numerosos trabajos han sido publicados desde el inicio de la implementación del procedimiento Ross en cirugía cardíaca. En este apartado comentaremos y compararemos los resultados que hemos obtenido tras el seguimiento y el análisis de nuestra serie con los publicados en la literatura vigente.

- DISFUNCIÓN Y REINTERVENCIÓN DEL HOMOIJERTO PULMONAR.

En cuanto a la disfunción del homoinjerto pulmonar, se puede presentar tanto en forma de EHP como en insuficiencia. Dado que en nuestra serie sólo se ha descrito un total de 7% insuficiencias del homoinjerto pulmonar postintervención con un grado $RP > 2$, y no se ha realizado ninguna reintervención por dicha causa, podemos concluir que a diferencia de lo que ocurre con el autoinjerto aórtico,^{161,177,178} la complicación mas frecuente en el homoinjerto pulmonar es la EHP, razón por la cual nos centramos en ella durante la presente tesis.

En nuestro estudio, la proporción de pacientes que desarrollaron EHP moderada-severa fue del 31% del total de la muestra a los 20 años de seguimiento. Nuestros resultados de libertad de aparición de EHP moderada-severa fue del 89.4% en la primera revisión, 74.6% a los 5 años y del 69% en el último seguimiento; tasas que fueron similares a los publicadas en la literatura científica vigente.^{74,123,148,161,179} Algunas de las diferencias que podemos encontrar en la literatura pueden justificarse por las diferentes definiciones de disfunción del homoinjerto pulmonar según la serie, pero, aunque, el porcentaje de disfunción del homoinjerto pulmonar es variable, ésto no ha sido un problema de relevancia en nuestro estudio. A pesar de que el porcentaje de deterioro del homoinjerto pulmonar no lo podemos despreciar, ya que supone un 31% del total de la muestra, podemos observar que ésto no se traduce en una mayor tasa de reintervención. En el registro alemán Mokles et al.¹⁶⁰ (n=1624) las tasas de libertad de EHP son superiores, debido posiblemente a la discordancia en cuanto a los factores de inclusión, incluyendo pacientes > 16 años (cuentan con un grupo pediátrico de menor cuantía y con un periodo promedio de seguimiento más corto: 5.5 años). Además, incluyeron pacientes con $RP > 2$ o pacientes que requirieron reintervención, lo cual hace que los resultados no sean totalmente comparables. En otro estudio David et al.¹⁶⁸ con resultados a 20 años, sobre 212 pacientes, 25 desarrollaron una disfunción del homoinjerto pulmonar (definido en esta serie como $GHP_{máx.} > 40$ mmHg y / o RP severa).

Respecto a las reintervenciones del homoinjerto, el momento de la reintervención puede variar entre las instituciones y por ende entre los diferentes estudios. Las pautas actuales aconsejan la reintervención en pacientes sintomáticos con EHP o RP significativa; en cuanto a los pacientes asintomáticos, se puede considerar la reintervención en pacientes con arritmias o deterioro de la capacidad de ejercicio o de los parámetros hemodinámicos.^{180,181} En cualquier caso, debemos recordar que la definición de reintervención puede implicar cirugía y procedimientos percutáneos (como en nuestro caso), o solo implicar el explante de homoinjertos degenerados, como en el estudio de Juthier et al.¹⁸²

En nuestra serie 13 pacientes (9.1%) tuvieron que someterse a una o dos reintervenciones de las cuales 6 (46.1%) fueron recambios valvulares y 7 (53.8%) fueron intervenciones percutáneas. Siendo las indicaciones para intervención quirúrgica y percutánea similares. Consideramos los reemplazos de homoinjerto pulmonar, así como las intervenciones percutáneas (valvuloplastia, colocación de stent o implantación percutánea de válvulas pulmonares Melody) como reintervenciones. Las indicaciones para la reintervención incluyeron un deterioro funcional significativo del homoinjerto pulmonar con empeoramiento sintomático (clase funcional NYHA > II), y/o un empeoramiento objetivo de la función VD versus dilatación progresiva del VD. Otra posible indicación es una endocarditis infecciosa refractaria al tratamiento médico.

En nuestra serie la ausencia de reintervención del homoinjerto, fue 99% al año, 95,7% a los 5 años, 90,9% a los 20 años del seguimiento. Otras series ^{115,150,178,183,184} muestran tasas variables libres de reintervención a 10-20 años del 92% al 95%. En el estudio de David et al.¹⁶⁸ sólo 8 pacientes del total de la muestra fueron reintervenidos, con tasas de supervivencia libres de reintervención del 95.5% a los 20 años del seguimiento. En este estudio se concluye que las opciones de implante de válvulas percutáneas o valvuloplastia con balón para el manejo de la disfunción del homoinjerto pulmonar están reduciendo el número de reemplazos de homoinjertos como reintervención. Hoy en día, la posibilidad de lograr resultados satisfactorios con el tratamiento percutáneo a corto y medio plazo puede posponer la reintervención del

homoinjerto pulmonar hasta que los pacientes pediátricos alcancen la edad adulta o hasta que las mujeres en edad fértil hayan cumplido sus deseos genésicos.

- RESPUESTA INMUNITARIA

Como ya habíamos mencionado, a diferencia de lo que ocurre en el autoinjerto aórtico, la complicación más frecuente en el homoinjerto pulmonar es la EHP. En cuanto a la EHP, se localiza habitualmente en su porción tubular y de forma difusa, por encima de los senos valvulares acompañada generalmente con reducción del diámetro del anillo, sin llegar a comprometer la competencia valvular debido al fenómeno de retracción.^{74,161} En un estudio de seguimiento a largo plazo de 113 homoinjertos implantados en cirugía Ross, se estimó que la principal causa del deterioro estructural del homoinjerto pulmonar era la EHP por calcificación de las cúspides y/o línea de sutura y con menor frecuencia por insuficiencia debido fundamentalmente a la pérdida de alguna de las cúspides.¹⁶⁷

En el estudio de Aranda et al.⁷⁴ se realizó una resonancia magnética cardíaca (RSM) con análisis morfológicos y funcionales en pacientes que desarrollaron una EHP moderada-severa. La RSM mostró una disminución en el tamaño y el diámetro del anillo pulmonar. En nuestro centro, se sigue realizando un estudio de ETT seriado, debido a que los pacientes se mantienen fundamentalmente asintomáticos hasta los estadios más avanzados. En este contexto, el seguimiento clínico y ecocardiográfico de nuestros pacientes sigue siendo de gran importancia. En nuestra muestra, un total de 31% pacientes (n=44) desarrollaron EHP moderada-severa al final del seguimiento. Observándose que la aparición de EHP ocurre generalmente en los primeros años de evolución: 1^{er} año (10.6%) y a los 5 años (25.4%) respectivamente. No disponemos de los datos sobre el tiempo medio en que se produce la disfunción del homoinjerto pulmonar, pero nuestros resultados son similares a otras series estudiadas y publicadas.^{123,160,161,185} El 25.4 % de los pacientes, es decir más de la mitad de nuestra muestra, desarrollaron EHP en los primeros 5 años tras el procedimiento de Ross, por tanto, podemos decir que parece existir una cierta probabilidad de adquirir dicho deterioro funcional en el tiempo, pero sin dependencia lineal. Un porcentaje de

pacientes desarrollan un mayor o menor grado de EHP modera-severa en los primeros meses-años y esto podría apuntar a cierta reacción huésped contra “donante” (homoinjerto pulmonar) en el posoperatorio inmediato,^{129,177,186} aunque esta especulación de respuesta inmunomediada sigue sin probarse.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

A pesar de tratarse de un trasplante de tejido biológico homólogo, en la actualidad y a lo largo del tiempo no se ha exigido compatibilidad ABO ni HLA, ya que no hay evidencia de la presencia de antígenos de este sistema antigénico en los velos de las válvulas. No obstante, se ha descrito que la respuesta inmune contra los antígenos HLA del receptor, se debe a la expresión de dichos antígenos de superficie en las células del injerto valvular.^{129,161}

Estudios de homoinjertos explantados tras disfunción estructural, indicaron una pérdida temprana de los elementos celulares y de la arquitectura tisular.^{190,191} El estudio de Koolbergen et al.¹⁹¹ concluyó que los homoinjertos criopreservados pierden sus componentes celulares durante el primer año tras el implante, observando la presencia de células propias del huésped, sin depósitos de Ig G o C3 en los homoinjertos pulmonares durante ese periodo de tiempo.

Sin embargo, otros estudios, como el de Baskett et al.¹⁴⁵ identificaron que el desajuste de HLA-DR estaba relacionado significativamente con el deterioro del homoinjerto, respuesta más llamativa en los homoinjertos aórticos, respecto a los homoinjertos pulmonares, ya que éstos contienen en la matriz extracelular más células dendríticas y elastina con expresión en su membrana de los antígenos HLA tipo I y II, posibles responsables de producir la respuesta inflamatoria. Se desconoce el mecanismo responsable del deterioro de los homoinjertos en lo que respecta a la respuesta inmune, pero parece demostrado que es clave el proceso de criopreservación en los bancos de tejidos, para obtener el homoinjerto más duradero con la mejor estructura celular en su interior.

Otras líneas de investigación han estudiado la respuesta inmune celular¹⁹² con muestras celulares de homoinjertos deteriorados y explantados, con el hallazgo de una

población linfocitaria T citotóxica frente a antígenos del donante. Estos hallazgos podrían confirmar que la respuesta inmune celular es determinante en la degeneración estructural y funcional de los homoinjertos.

A pesar de todo, son pocos los estudios que han encontrado una relación entre la discordancia inmunológica y la disfunción estructural del homoinjerto, por lo que la necesidad de tipificación sigue siendo controvertida.^{123,129} En nuestra serie, el posoperatorio inmediato tras la operación de Ross se asoció con un mayor riesgo de disfunción del homoinjerto pulmonar; después de una primera fase de disfunción del homoinjerto, se produce una estabilización de las curvas de EHP y reintervención, sin apreciarse deterioro por causas degenerativas a largo plazo; y aunque no podemos explicar este hallazgo en el contexto de nuestro presente estudio, estamos analizando tanto los factores del paciente, como los del donante y los de preservación del homoinjerto en un intento de resolver este dilema. De hecho, por razones logísticas, no realizamos pruebas de tipificación de HLA y compatibilidad ABO en nuestra serie. Pero, teniendo en cuenta que cualquier célula viable capaz de expresar los antígenos de superficie que quedan en los injertos, podría desencadenar una respuesta inmunológica sistémica contra los antígenos del receptor HLA en los receptores,^{123,129,186} cuando está disponible, intentamos utilizar los homoinjertos compatibles ABO.

En cuanto a la respuesta inmunomediada, algunos autores propusieron que de alguna forma la inmunosupresión perioperatoria podría ser beneficiosa en los pacientes para disminuir la respuesta inflamatoria sistémica.^{53,74,187} En un trabajo previo por nuestro grupo investigador, Aranda et al.⁷⁴ describieron que los mecanismos inmunológicos predominan durante el posoperatorio más inmediato. En su serie se realizó un estudio anatomopatológico de los homoinjertos pulmonares explantados y se observó fibrosis alrededor de los vasos y fenómenos de hiperplasia como consecuencia de una reacción inmune crónica.^{123,187} Estos datos los llevó a plantear la necesidad de tomar medicación inmunosupresora para evitar la EHP tras el procedimiento de Ross. Se sugirió por tanto la toma de la CsA, cuyo uso se extendió desde que, en 1978, Sandoz lo empleara en pacientes trasplantados, ya que, gracias a

su acción moduladora en la respuesta inmune, es capaz de frenar y/o retrasar la disfunción estructural de los homoinjertos.¹⁹³ Además, un modelo experimental ha demostrado que la CsA previene el rechazo del homoinjerto, modulando e influyendo en la respuesta inflamatoria sobre el homoinjerto pulmonar desencadenada tras el implante.¹⁹⁴ No obstante, aunque en teoría podría prevenirse el deterioro estructural con la toma de CsA, hoy en día no es aceptable el uso de inmunosupresores de forma profiláctica en los pacientes intervenidos de cirugía de Ross, ya que se sigue desconociendo el mecanismo lesional de EHP, y no es desdeñable la toxicidad de los tratamientos.

Del mismo modo, Travelli et al.¹⁹⁵ respaldan la mayor durabilidad del homoinjerto pulmonar con profilaxis con ibuprofeno, ya que concluyeron en su estudio que la respuesta inflamatoria estaba implicada en la disfunción estructural del homoinjerto y que los pacientes con profilaxis con ibuprofeno en el posoperatorio inmediato podrían prolongar la supervivencia del homoinjerto al mitigar la respuesta inflamatoria. Similar a lo mostrado en el trabajo de Fiore et al.¹⁹⁶ cuyos pacientes con homoinjertos pulmonares recibieron ibuprofeno en el posoperatorio y posteriormente pasaron a aspirina de por vida. Además, en el estudio de Carr-White et al.¹²³ donde se concluye que la EHP después de la operación de Ross es clínicamente significativa en relación con una respuesta inflamatoria postoperatoria precoz, se plantea la posibilidad de que, en el futuro, se utilicen moduladores del sistema inmunológico para mejorar aún más los resultados clínicos de los pacientes que se someten a esta operación, beneficiándose por tanto de la toma de antiinflamatorios profilácticos.

En nuestro servicio, por el momento no hemos planteado ningún cambio de estrategia en el manejo de nuestros pacientes, usando dosis bajas de aspirina tras la intervención por su efecto antiinflamatorio, ya que creemos que podría disminuir la acción de la respuesta inmune y alargar la durabilidad del homoinjerto pulmonar y se podría evitar con ello, el efecto tóxico no despreciable de los tratamientos con fármacos inmunosupresores.

Otra alternativa que está cada vez más en boga, son los homoinjertos descelularizados. En la actualidad son muchos los estudios ^{91,92,170,197-200} que describen mayor supervivencia sin reintervención con este tipo de homoinjertos en comparación con los criopreservados, con tasas de libertad de reintervención a los 10 años del 100% para los descelularizados, en comparación con el 84% con los criopreservados.¹⁹⁷ La «descelularización» del homoinjerto parece disminuir la incidencia de respuesta inmune huésped contra injerto; además minimiza los riesgos de rechazo y por tanto la disfunción valvular y calcificación del homoinjerto. Estos homoinjertos “desvitalizados” a través de ingeniería tisular podrían recelularizarse con células endoteliales procedentes del receptor para intentar mejorar su durabilidad. Los recientes resultados clínicos son alentadores, pero en nuestro centro, debido a que la evidencia disponible hasta la fecha no es concluyente, seguimos usando homoinjertos pulmonares criopreservados como método de elección para la RTSVD.

- FACTORES RELACIONADOS CON EL RECEPTOR.

Como factor de predicción, la edad del receptor se asoció significativamente con el desarrollo de la EHP durante el seguimiento. El riesgo de EHP era tres veces mayor en el grupo pediátrico con respecto al grupo de adultos. Sin embargo, el grupo pediátrico no presentó un riesgo significativamente mayor de requerir una reintervención. En nuestra serie, el grupo pediátrico presentó una mayor reducción del tamaño del diámetro del homoinjerto pulmonar, alrededor del 23.1%, durante el primer año después de la intervención, en comparación con el 12.3% en adultos ($p < 0.005$). Como hemos podido comprobar, al separar por grupos de edad, la tasa de libertad de EHP moderada-severa en los adultos en el último seguimiento fue del 75.4% frente al 47% del grupo pediátrico y en el caso de la reintervención, la tasa de libertad de reintervención en el último seguimiento fue del 92.7% frente al 84.4% del grupo pediátrico. Esta asociación, ya observada en otros estudios ^{95,115} está respaldada por el estudio de Mokhles et al.²⁰¹ quienes describieron tasas de libertad de reintervención al estratificar por grupos de edad de: 86% en pacientes menores 18 años; 87% entre 18 y 30 años; y 98% en pacientes > 30 años en el momento del procedimiento de Ross.

La degeneración del homoinjerto pulmonar de los niños respecto a los adultos es más precoz, lo cual, puede estar relacionado con la respuesta inmunológica más acusada en los primeros años de la infancia,¹²⁸ por lo que la edad del receptor se considera predictor de disfunción estructural precoz. Entre otras causas, además de la respuesta inmunológica, se atribuye también a la disfunción, la utilización de homoinjertos pulmonares de menor tamaño en correlación a la edad del receptor y el crecimiento acelerado de los niños. Un estudio reciente ¹⁶⁹ de seguimiento de 100 procedimientos de Ross en población pediátrica, mostró que la mayoría de las reintervenciones se atribuyeron en parte a la falta de crecimiento.

En el estudio de Oeser et al.¹⁴⁹ también se correlaciona la edad joven del paciente con mayor riesgo de disfunción del homoinjerto pulmonar, atribuyendo como principales causas, por un lado, la reacción inmunológica más fuerte con respecto a los adultos, y por otro lado el crecimiento acelerado de los niños; en contraposición de la serie estudiada por Winfield et al.¹²⁴ quienes determinaron que las principales causas de disfunción en niños se debía fundamentalmente a la EHP y a la técnica quirúrgica, y en menor medida asociado al factor somático como causa. Otros estudios,^{103,110,148} además, atribuyen que la edad temprana en la operación parece ser un factor de riesgo común del deterioro del homoinjerto,^{110,115,124,149,169} porque “la edad temprana” se relaciona estrechamente con el tamaño del homoinjerto pulmonar implantado y, por lo tanto, con la edad del donante de homoinjerto.⁹²

En cuanto a las cirugías previas, en nuestra serie se asoció al desarrollo de EHP, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo (HR:2.22; IC 95%: 0.93-4.05, $p= 0.07$), que podría explicarse a la influencia de una intervención quirúrgica de mayor complejidad, factor de riesgo para la disfunción precoz por su correlación con una edad más temprana de intervención quirúrgica y por ende del uso de homoinjertos pulmonares de menor tamaño. Estos factores de riesgo ya han sido estudiados en distintas series de pacientes pediátricos,^{148,149} en los cuales además se describió que niños sujetos a cirugías previas presentaban susceptibilidad a una reacción inmunológica de mayor intensidad.

Por tanto, en cuanto a la edad del receptor creemos que es un factor de riesgo en cuanto al deterioro del homoinjerto pulmonar, ya que la edad más joven en nuestra serie se asoció a una mayor tasa de disfunción estructural, traducida fundamentalmente en EHP , y a una tasa de libertad de reintervención más baja con respecto a los adultos, motivo por el cual, el seguimiento de este grupo de pacientes tanto clínico como ecocardiográfico debe ser cercano y continuo , con el objetivo de diagnosticar de forma precoz esta complicación y evitar posibles secuelas y /o reintervenciones a largo plazo.

En lo que respecta a otros factores asociados al receptor, como *el género* y la *etiología congénita* no mostraron en nuestra serie ser estadísticamente significativos. En cuanto al *género del receptor*, el estudio de la serie de Oeser et al.¹⁴⁹ objetivó mejores resultados en términos de hemodinámica y durabilidad en pacientes mujeres respecto a hombres , aunque ligada a la posible vinculación de uso en su serie de homoinjertos pulmonares sobredimensionados en las mujeres ; y sobre las *cardiopatías congénitas*, otras series ^{114, 149, 202} describen las patologías cardiacas subyacentes de los pacientes como un posible factor de riesgo para la disfunción precoz del homoinjerto pulmonar, en contraposición a los resultados más favorables obtenidos en el procedimiento de Ross, debido posiblemente al implante anatómico del homoinjerto pulmonar para la RTSVD.¹¹⁴ Este hallazgo no es comparable con los resultados de nuestra serie, pues nuestra muestra consistió principalmente en hombres jóvenes con función sistólica ventricular izquierda normal y EAo severa de etiología congénita, con implante ortotópico en todos los casos del homoinjerto pulmonar en el TSVD.

- FACTORES RELACIONADOS CON EL HOMOINJERTO PULMONAR.

Por otro lado, la edad joven del donante se comportó como un factor de riesgo para la reintervención y la disfunción temprana, mientras que los homoinjertos pulmonares de donantes mayores mostraron un GHP más bajo durante el seguimiento. Resultados similares vienen respaldados en estudios tales como Kalfa et al.¹⁴⁷ y Horer et al.²⁰³ los cuales especulan que ésto podría deberse al hecho de que los tejidos de los donantes más jóvenes son más viables, debido a la persistencia de la expresión del antígeno de histocompatibilidad en los velos valvulares, lo que causaría una respuesta

inmune más fuerte en el receptor, apoyando la teoría de que el donante joven está relacionado de alguna manera con el aumento de la inmunogenicidad del homoinjerto.¹⁴⁵

En el presente estudio, la edad del donante más joven fue predictiva, tanto para una mayor disfunción inicial, como para un mayor GHP. No tenemos ninguna explicación para este hallazgo, pudiendo deberse bien, a una causa inmune, aunque actualmente no hay ningún daño biológico o datos inmunológicos que nos permiten afirmar dicha teoría, o bien por la relación con el tamaño del homoinjerto implantado. En nuestra muestra, la edad del donante se ha analizado como variable continua, por lo que no podemos establecer un punto de corte que nos discrimine a partir de que edad disminuye el riesgo de disfunción. No obstante, como ya dijimos anteriormente, con perspectivas futuras, al disgregar por grupos de edad, de acuerdo con tres puntos de corte, hemos podido poner de manifiesto que mientras más baja es la edad del donante, la evolución del homoinjerto pulmonar parece ser peor a lo largo del tiempo. Sin embargo, en nuestro centro habitualmente, en caso de disponibilidad, elegimos el donante de más edad; y le damos más importancia al tamaño y la compatibilidad ABO (donante grupo 0) ya que no tenemos información preoperatoria del grupo sanguíneo del receptor.

Para otros autores la edad del donante joven se comporta como un factor de riesgo para la disfunción del homoinjerto pulmonar, porque la edad del donante a su vez se relaciona estrechamente con el tamaño del homoinjerto pulmonar implantado, teoría abalada por el estudio de Ida et al.¹⁰⁹ donde describen la edad del donante joven como factor de riesgo, una variable fuertemente correlacionada con el tamaño pequeño del homoinjerto pulmonar, factor de reintervención conocido. De los donantes jóvenes se suelen obtener homoinjertos pulmonares más pequeños y es el pequeño tamaño del homoinjerto el que se comporta como un factor que afecta a su durabilidad.^{95,109,133,200}

Comparando con otras series, en el estudio actual Oeser et al.¹⁴⁹ (n= 274) con un seguimiento de 25 años, la sobredimensión del homoinjerto pulmonar se mostró como

un factor protector en cuanto a la aparición de EHP. En el estudio de Razzouke et al.²⁰⁴ se concluyó que un tamaño del homoinjerto >24 mm tiene mayor tasa de libertad de reintervención, mientras que en el estudio de Karamlou et al.²⁰⁵, sin embargo, se concluyó que no existe beneficio en cuanto al implante de un homoinjerto pulmonar de gran tamaño. Estudios como Kalfa et al.²⁰⁶ ponen en evidencia que tamaños pequeños (< 22 mm) se comportan como factor de riesgo con respecto a la disfunción del homoinjerto pulmonar, al igual que otros estudios,^{95,200} donde se concluyeron que homoinjertos mas pequeños, que suelen proceder a su vez de donantes jóvenes, afectan a la durabilidad del homoinjerto y defiende que sobredimensionar implantando un homoinjerto con un valor $z > 2$ puede superar esta deficiencia.²⁰⁰ En el estudio de Lenzi et al.²⁰⁷ (n= 75), el tamaño del homoinjerto < 21 mm y el score Z del homoinjerto pulmonar <0 ó >3 mm fueron considerados factores de riesgo.

En nuestro estudio, no tenemos datos suficientes para comparar estos hallazgos con otras series, ya que se implantó sistemáticamente homoinjertos pulmonares ligeramente sobredimensionados con respecto al receptor, con un tamaño promedio de 26 ± 3 mm en adultos y 23 ± 3 mm en el grupo pediátrico y solo en cuatro pacientes hemos utilizado homoinjertos con un diámetro de homoinjerto < 22 mm. Del mismo modo, no observamos ninguna asociación entre el tamaño del homoinjerto pulmonar y la evolución hacia la estenosis, aunque si existe una cierta asociación lineal en términos de disfunción.

Por tanto, podemos llegar a la conclusión que los homoinjertos de pequeño tamaño se comportan como factor de riesgo, pero a su vez, también lo es utilizar un homoinjerto pulmonar inadecuada para edad y peso del paciente. Kalka et al.²⁰⁶ proponen que un diámetro comprendido entre -2 y $+2$ z-score del diámetro teórico del anillo pulmonar parece ser el requisito básico para la RTSVD; mostrando que el sobredimensionamiento de un homoinjerto $z > +2$ disminuía la supervivencia del homoinjerto, por las alteraciones hemodinámicos secundarias a la distorsión de la geometría del TSVD que es generada por la discrepancia causada al implantar un homoinjerto demasiado grande respecto a un VD pequeño. Esta discrepancia genera un flujo pulmonar turbulento a través del homoinjerto y un aumento de su velocidad,

con la consiguiente contribución a la degeneración del homoinjerto pulmonar a largo plazo. Por tanto, este factor de riesgo para el deterioro del homoinjerto parece estar relacionado con patrones de flujos pulmonares alterados, más que con una compresión mecánica del homoinjerto. Moidl et al.²⁰⁸ describieron en una serie de pacientes (tras el implante de homoinjertos sobredimensionados para la RTSVD en la cirugía de Ross), que el flujo turbulento alterado dentro del homoinjerto sobredimensionado podría explicar, al menos parcialmente el mayor riesgo de disfunción del homoinjerto posimplante.

Sin embargo, en nuestra serie, el mayor oversizing del homoinjerto en el grupo pediátrico no parece tener correlación con peores resultados. En estos pacientes, al crecimiento corporal, podría sumarse una mayor actividad del sistema inmune. Ésto, junto con la mayor disponibilidad de homoinjertos pulmonares procedentes de donantes adultos, es lo que nos ha conducido a usar homoinjertos sobredimensionados en niños, con el objetivo de compensar el “factor somático” de crecimiento corporal con injertos de mayor tamaño para reducir las tasas de deterioro y reintervención quirúrgica. En nuestra serie el implante de homoinjertos más grandes, en posición ortotópica anatómica, no ha supuesto problemas técnicos, ni fenómenos de distorsión a nivel de las anastomosis, que puedan alterar el flujo laminar o condicionar disfunción del homoinjerto pulmonar por compresión extrínseca. Así pues, dada la disparidad de los resultados actualmente disponibles en la literatura, las futuras investigaciones deberían estar diseñadas para estudiar este aspecto con más detalle.

En cuanto a otros factores relacionados con el homoinjerto, la influencia de la obtención y preservación de los homoinjertos es controvertida. Varios investigadores determinan que cuanto menor es el intervalo de tiempo entre que el homoinjerto es congelado en el banco de tejidos y hasta que se usa en la cirugía podría ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de EHP. Dicha circunstancia podría implicar una mayor celularidad en el homoinjerto pulmonar y por tanto una mayor respuesta inmunológica. Con esta consideración el estudio de González et al.¹⁶¹ recomienda utilizar homoinjertos pulmonares de donantes cadáver, o bien homoinjertos con largos

periodos de preservación en el banco de tejidos. El estudio de Feier et al.¹⁴² utilizaron homoinjertos de donantes sin isquemia, cuyo resultado eran homoinjertos con mayor viabilidad, pudiendo influir con ello en la disfunción temprana, sin embargo, no fue significativo por no ser comparables con otras series que usaban homoinjertos con tiempos de isquemia prolongados. Kalka et al.²⁰⁶ observaron una disminución de la durabilidad del homoinjerto en relación con los intervalos de procesamiento cortos en términos de descontaminación, isquemia y tiempo de almacenamiento; según su estudio, los tiempos de procesamiento más largos (tiempo de descontaminación >12 horas, tiempo de isquemia fría >2 días) podrían mejorar la durabilidad del homoinjerto; sin embargo, las pruebas no son sólidas. Para Meyns et al.¹³³ el tiempo de isquemia y congelación no resultaron ser factores determinantes en la disfunción del homoinjerto.

En nuestro estudio las variables relacionadas con el procesamiento del homoinjerto no resultaron ser estadísticamente significativas, ni mostraron asociación con la disfunción del homoinjerto pulmonar, por tanto, el papel de la descontaminación, la isquemia y los tiempos de almacenamiento como factores determinantes en la disfunción de los homoinjertos, sobre la base de una reacción inflamatoria excesiva, sigue siendo muy controvertido.

En lo que respecta a posibles alternativas en la RTSVD en el procedimiento de Ross, en nuestro centro, seguimos utilizando homoinjertos pulmonares criopreservados, ya que, aunque varios grupos^{152,209-212} proponen el uso de xenoinjertos o métodos alternativos ningún estudio en la literatura actual²¹³⁻²¹⁶ ha podido demostrar que los nuevos sustitutos sean mejores en condiciones de hemodinámica y durabilidad a largo plazo, en comparación al homoinjerto criopreservado. Referente al conducto yugular bovino (conducto valvulado Contegra) para la RTSVD, algunos estudios^{217,218} han demostrado su excelente durabilidad a corto plazo; el Contegra ofrece como ventajas flexibilidad y facilidad de manejo quirúrgico, sin embargo, la pared es más gruesa y rígida, y esto puede contribuir a la mayor incidencia de obstrucción de la anastomosis distal, provocando a su vez más distorsión y regurgitación en el seguimiento a medio-largo plazo.²¹⁹ El estudio de Ugaki et al.²²⁰ (n= 379) en un periodo de 12 años, concluyó que el uso del conducto valvulado Contegra estaba asociada a una

mayor incidencia de endocarditis bacteriana y deterioro del “conducto valvulado” como complicación tardía.

En nuestro centro, no tenemos suficientes datos con técnicas alternativas para verificar estas observaciones, ya que contamos con una escasa experiencia en el uso de la prótesis Contegra. Según nuestros hallazgos, no vemos ninguna razón para evitar el uso de homoinjertos pulmonares criopreservados en el procedimiento de Ross y usamos la prótesis Contegra como segunda elección en cardiopatías congénitas cuando no se dispone de homoinjertos de tamaños adecuados (12-14 mm).

Para terminar, en cuanto al género del donante, el estudio de Kalfa et al.¹⁴⁷ determinó como posible factor de riesgo para disfunción, utilizar homoinjertos de donantes masculinos, sin embargo, en nuestra muestra tras el análisis univariante, “el género del donante” no demostró ser estadísticamente significativo.

En conclusión, al analizar los factores relacionados con el homoinjerto, podemos decir que la durabilidad general se ve afectada negativamente por: el uso de un homoinjerto procedente de un *donante joven*; y por el uso de un *tamaño de homoinjerto más pequeño* o inadecuado para la edad y sexo del paciente. No podemos obviar que, en pacientes jóvenes es posible confundir si, la disfunción del homoinjerto es, consecuencia de la respuesta inmunitaria o bien se debe crecimiento acelerado del infante, no obstante, los factores relacionados con el receptor y las enfermedades cardíacas superan la posible contribución de las características relacionadas con los donantes, que siguen siendo menos claras.

- FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

En cuanto a los factores implicados directa/indirectamente durante el implante del homoinjerto pulmonar en nuestra serie, cabe destacar entre otros la técnica quirúrgica y el uso de hemoderivados.

En cuanto a la técnica quirúrgica, como ya dijimos: *“Durante el primer periodo de la serie, en el que todas las intervenciones fueron realizadas por un mismo cirujano, la preparación del homoinjerto consistía, únicamente, en la eliminación del exceso de músculo del TSVD del donante. Se dejaba la adventicia, y alrededor de 1 cm de músculo, para facilitar la hemostasia de las suturas. En el periodo más reciente de la serie, en el que las intervenciones fueron realizadas por 3 cirujanos del equipo, la preparación del homoinjerto se modificó, extirpando toda la adventicia y dejando un faldón muscular < 5 mm”*. El objetivo de esta modificación en la técnica quirúrgica durante el implante del homoinjerto pulmonar, es eliminar la mayor parte posible de tejido del donante, con células viables, bajo la hipótesis de ser las principales implicadas en la respuesta inmune que se desencadena en el posoperatorio inmediato y que sería determinante en el deterioro del homoinjerto.

Nuestro grupo,⁷⁴ ya anteriormente, objetivó con estudios de imagen (ETT y RSM), así como con el estudio anatomopatológico de los homoinjertos recambiados, que los homoinjertos pulmonares habían sufrido una importante retracción del anillo y músculo subanular y, en menor medida, una reducción difusa del diámetro, con frecuente calcificación de la pared vascular, como consecuencia de una reacción inflamatoria crónica adventicial. Por lo que nuestro fin es disminuir la viabilidad celular y con ello la respuesta inflamatoria secundaria como principal responsable de la disfunción precoz del homoinjerto.

El estudio de Nordmeyer et al.¹⁵¹ describió al examinar con RSM los homoinjertos posimplante, que los factores mecánicos dependientes de la técnica quirúrgica estaban asociados a la disfunción del homoinjerto, y observaron que el soporte fibromuscular del homoinjerto también puede desempeñar un papel en la competencia valvular, lo cual lleva a pensar que ciertas modificaciones durante el implante podrían mejorar la durabilidad del homoinjerto. Otros autores,¹²⁴ bajo estas consideraciones han propuesto el refuerzo de la válvula del homoinjerto con un anillo rígido para mejorar el soporte anular y aumentar la coaptación de las valvas del homoinjerto. Un estudio reciente de Troost et al.¹⁷⁰ a través de estudios de imagen con ecocardiografías seriadas, observaron degeneración del homoinjerto por la interacción entre la

mecánica de flujo, las tensiones de cizalladura, y los mecanismos degenerativos. Por lo tanto, la geometría del homoinjerto pulmonar implantada *in situ* puede afectar, a largo plazo la durabilidad del homoinjerto.

Carr-White et al.¹²³ realizaron un estudio detallado sobre el comportamiento de los homoinjertos en la operación de Ross, el estudio de RSM demostró no solo una retracción circunferencial en el homoinjerto, sino también una reducción en su longitud. Entre las posibles causas de esta retracción, los autores sugirieron que la tensión en la pared del conducto puede liberar sustancias tisulares que estimulan una reacción inflamatoria y favorecen el deterioro a largo plazo del homoinjerto.

Estos hallazgos animaron a algunos servicios de cirugía, a realizar la modificación técnica en la RTSVD, alargando la porción proximal de los homoinjertos con parches pericárdicos y aliviando la tensión en el cuerpo del injerto y su anastomosis; Betchel et al.⁹¹ confirmaron la eficacia de esta maniobra para reducir la tasa de disfunción del homoinjerto. Sin embargo, para otros autores la técnica quirúrgica no es estadísticamente significativa y parece no tener asociación con las complicaciones del homoinjerto.¹⁶¹

Por tanto, nuestra propuesta va encaminada a influir sobre los factores mecánicos durante el procedimiento quirúrgico, gracias a que generalmente los pacientes sometidos a cirugía de Ross no tienen el árbol pulmonar distorsionado y se pueden realizar modificaciones directas sobre el homoinjerto como las comentadas; aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos ($p=0.067$), si hemos observado una tendencia a disminuir la incidencia de disfunción del homoinjerto en pacientes operados más recientemente, por ello la estrategia quirúrgica para cada paciente debe ser "individualizada".

En cuanto al uso de hemoderivados, una publicación reciente Pardo et al.¹⁴⁸ concluyó que el uso de hemoderivados no estaba asociado de forma significativa con la disfunción del homoinjerto, a diferencia del estudio preliminar de nuestra serie⁷⁴ en el cual se especuló que el uso de hemoderivados en el periodo perioperatorio fue

mayor en el grupo con EHP, basado en un posible aumento de infecciones tras el procedimiento quirúrgico, como consecuencia de la transfusión sanguínea, debido a la «inmunomodulación».²²¹ En el estudio actual, con un seguimiento más largo y un tamaño de muestra más grande, no encontramos ninguna asociación entre el uso de productos sanguíneos y la EHP en el seguimiento a largo plazo.

En lo que respecta a la reintervención del homoinjerto, en nuestro centro, utilizamos el implante de la válvula percutánea como primera opción de procedimiento, excepto en caso de tamaño de homoinjerto inadecuado o cuando hay una distancia insuficiente entre el homoinjerto y la arteria coronaria izquierda. Hoy en día, la posibilidad de realizar tratamientos percutáneos con resultados satisfactorios a corto y medio plazo pueden retrasar y/o evitar el recambio quirúrgico del homoinjerto, el cual también se ha considerado como posible factor predictor de disfunción;¹³³ Stark et al.¹⁰³, informaron un peor resultado para las reoperaciones, atribuyendo este hallazgo principalmente a razones técnicas (mecánicas).

5.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Para poder entender las conclusiones de nuestro trabajo y el análisis comparativo, es importante conocer y ser consciente de las propias limitaciones de nuestro estudio.

La principal limitación es, que nuestro estudio no es un estudio aleatorizado. Se trata de un análisis retrospectivo con un seguimiento de 20 años. La evaluación retrospectiva representa en sí misma una limitación para la interpretación de datos.

Por otro lado, debemos tener en cuenta, que nuestra serie presenta un número limitado de pacientes, al tratarse de un estudio observacional unicéntrico. El pequeño número de pacientes, especialmente en el subgrupo pediátrico, limita las inferencias que pueden extraerse de los resultados obtenidos en el grupo de adultos, más numeroso. Por otro lado, los pacientes con mayor tiempo de seguimiento pertenecen a la curva de aprendizaje del primer equipo quirúrgico, cuya proporción de pacientes sometidos a cirugía es mayor, por lo que los resultados obtenidos pueden no ser

plenamente representativos de los resultados de los pacientes que posteriormente se sometieron a cirugía, cuyo tiempo de seguimiento es más corto.

La técnica de preparación del homoinjerto pulmonar para la RTSVD difieren dependiendo del tipo de cirujano principal y estos datos no están disponibles en todos los registros operativos. Los datos faltantes podrían tener una influencia marcada en el resultado del postoperatorio, ya sea en términos de rendimiento hemodinámico o pronóstico del paciente. Además, la incidencia de eventos es muy baja, especialmente en cuanto a reintervención, lo que nos impide sacar conclusiones claras sobre el análisis de posibles predictores de disfunción del homoinjerto o reintervención.

Al utilizar la ETT para cuantificar el grado de EHP y/o insuficiencia, la variabilidad interobservador e intraobservador puede afectar en los resultados obtenidos y, por tanto, influir también en el análisis global de la serie. Otras limitaciones adicionales, se debe a que es prácticamente imposible reducir el número de cardiólogos encargados de la realización de las ETT, y hay déficit de laboratorios de verificación externos.

Para terminar, los resultados de las pruebas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia y la libertad de la reintervención del homoinjerto pulmonar en 20 años deben interpretarse con precaución, dado que el número de los pacientes en riesgo fue relativamente pequeño (especialmente en el grupo pediátrico).

5.5 PERSPECTIVA CIENTÍFICA. LÍNEA FUTURA DE INVESTIGACIÓN.

Los homoinjertos pulmonares son amoldables y versátiles durante la intervención quirúrgica, con adaptación al TSVD, y homeostáticos al tratarse de tejidos biológicos homólogos. Hoy en día, continúa siendo el método de elección para la RTSVD en la intervención de Ross, no demostrándose eficacia ni beneficios en los nuevos conductos elaborados como innovación presente y futura.

Nuestro estudio nos ha facilitado poder conocer y comprender fundamentos clínicos, así como fisiopatológicos relacionados con el uso del homoinjerto pulmonar criopreservado en pacientes sometidos a cirugía de Ross, con limitaciones derivadas

del diseño y del tamaño muestral, ya expuestas anteriormente. Hemos hablado de factores como la edad del donante y receptor y la respuesta inmune como posibles responsables de la disfunción y/o reintervención del homoinjerto, pero todavía no hemos logrado poder definir y aclarar como sería posible actuar sobre dichos factores. Por ello, como consecuencia de los resultados obtenidos y teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente descritas, nos podemos plantear algunas preguntas para abordar en un futuro.

Al observar que la disfunción del homoinjerto se presenta de forma precoz manteniéndose luego más estable en el tiempo, se pueden abrir las puertas a estudios futuros relacionados con la respuesta inmunológica, ampliando el estudio de seguimiento con pruebas como la RSM y la anatomía patológica de muestras procedentes de homoinjertos explantados. Sería interesante reconsiderar en el futuro si existe algún tipo de influencia en cuanto a la tipificación HLA ABO y la respuesta inmunológica precoz, para el estudio de la necesidad de asociar tratamiento antiinflamatorio en los primeros años.

Hemos encontrado dos predictores de disfunción que son: la edad joven del receptor y del donante; y posibles asociaciones que no han resultado ser estadísticamente significativas como las cirugías previas y la modificación de la técnica quirúrgica. Un objetivo futuro podría ser encontrar y/o confirmar otros predictores de disfunción del homoinjerto pulmonar a través del estudio y seguimiento de series más amplias.

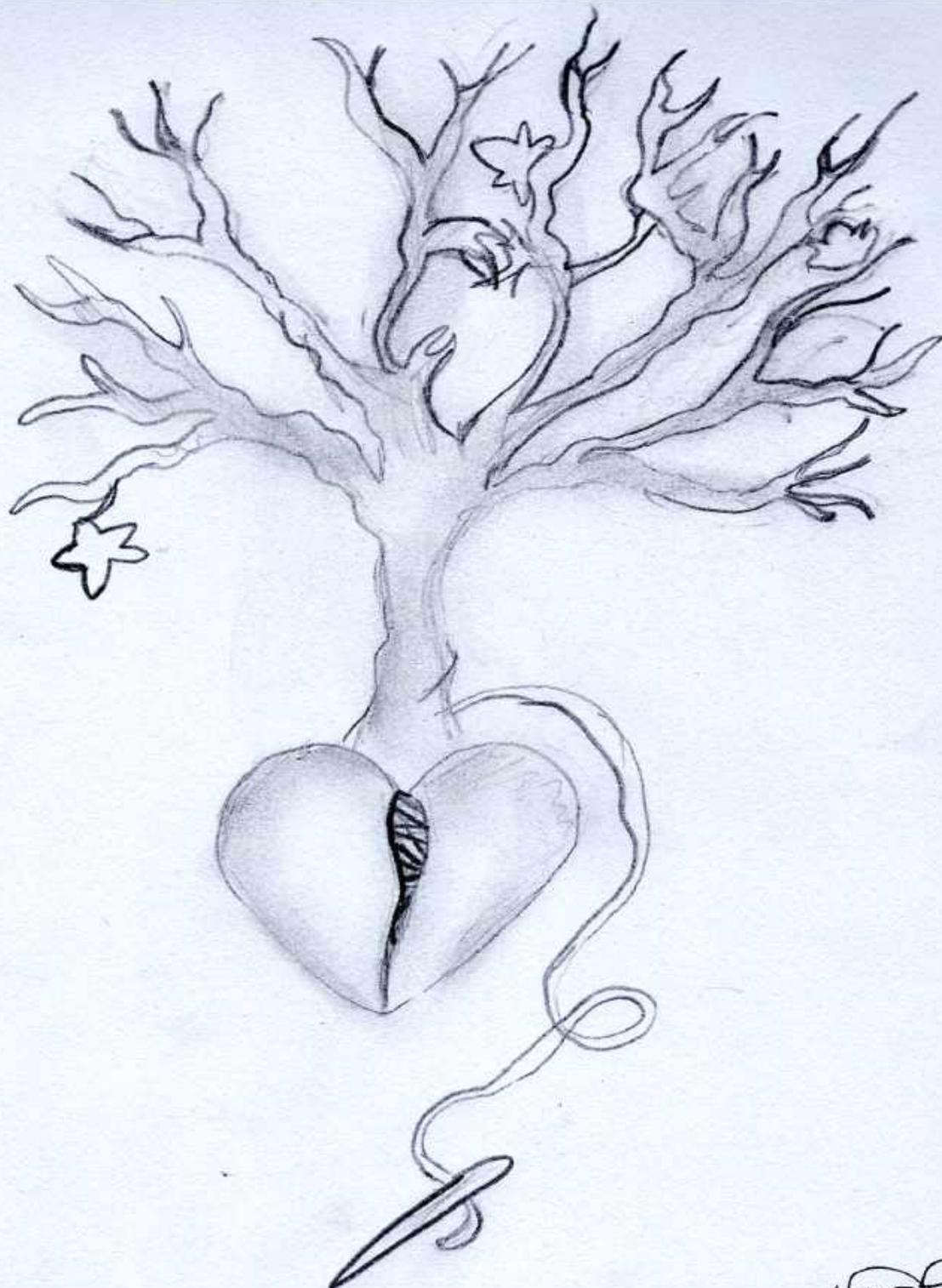
Por otro lado, resultaría muy interesante conocer el comportamiento de libertad de EHP y de reintervención en función de la edad pediátrica concreta de cada sujeto. El grupo pediátrico, al ser el más heterogéneo, requeriría ser analizado de manera más detallada. Sin embargo, la muestra de este trabajo es de tan solo 32 pacientes pediátricos, al tratarse exclusivamente del procedimiento de Ross. En futuros trabajos, si incorporamos pacientes más pequeños (no exclusivos de Ross) en la muestra, podremos analizar el comportamiento de ese grupo en particular con respecto al desarrollo de EHP.

En cuanto a la edad del donante, sólo se ha analizado como una variable continua, por lo que no podemos establecer un punto de corte que nos discrimine en función de qué edad disminuye el riesgo de disfunción. No obstante, como ya dijimos anteriormente, al disgregar a priori la muestra por grupos de edad, hemos podido poner de manifiesto que mientras más baja es la edad del donante, la evolución del homoinjerto pulmonar parece ser peor a lo largo del tiempo: por lo que sería interesante poder establecer un punto de corte concreto que nos permita discriminar mejor y con mayor exactitud la edad a partir la cual disminuye el riesgo de disfunción. Este tema junto con el análisis de cohortes más grandes de pacientes tanto pediátricos como adultos, son líneas de investigación abiertas.

Dado que los homoinjertos criopreservados presentan limitaciones importantes: problemas de disponibilidad, posibilidades de disfunción/degeneración en el tiempo al tratarse de un tejido biológico y dependencia de técnica quirúrgica, hoy en día se está estudiando y diseñando con perspectivas futuras, la descelularización y la ingeniería de tejidos con objeto de reducir dichas limitaciones. Aunque esta técnica todavía se encuentra en fase estudio, la descelularización de los homoinjertos trata de evitar la respuesta inmunológica, aumentando con ello la durabilidad. Además, ofrece mayor capacidad de crecimiento y es capaz de mantener las propiedades mecánicas y estructurales al igual que el homoinjerto criopreservado; sin embargo, no cambia la “dificultad” técnica del implante y sigue sin solucionar los problemas de disponibilidad.

Por otro lado, en el banco de tejidos también se están realizando cambios importantes en cuanto a la mejora de la criopreservación de los homoinjertos en relación con los antibióticos y la temperatura de conservación, por lo que, en estudios futuros, se podría intentar analizar ampliando la muestra de nuestro estudio y con las nuevas variables, si los cambios en la criopreservación son relevantes en cuanto a la durabilidad del homoinjerto o el desarrollo de EHP.

Para terminar, hay que decir que este estudio sirve para poner un punto de partida hacia nuevos estudios que nos puede permitir esclarecer aspectos relacionados con la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados.



MARTA A

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

MARTA A

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta tesis doctoral son las siguientes:

1. Los homoinjertos pulmonares criopreservados son actualmente el tratamiento de elección para la RTSVD en la cirugía de Ross. Si bien en comparación con otros procedimientos quirúrgicos, tiene una mayor complejidad técnica, pero en términos de durabilidad, tasa de supervivencia y reoperación, proporcionan resultados óptimos a corto, mediano y largo plazo.

2. La causa principal de disfunción del homoinjerto pulmonar en la RTSVD tras el procedimiento de Ross es la EHP.

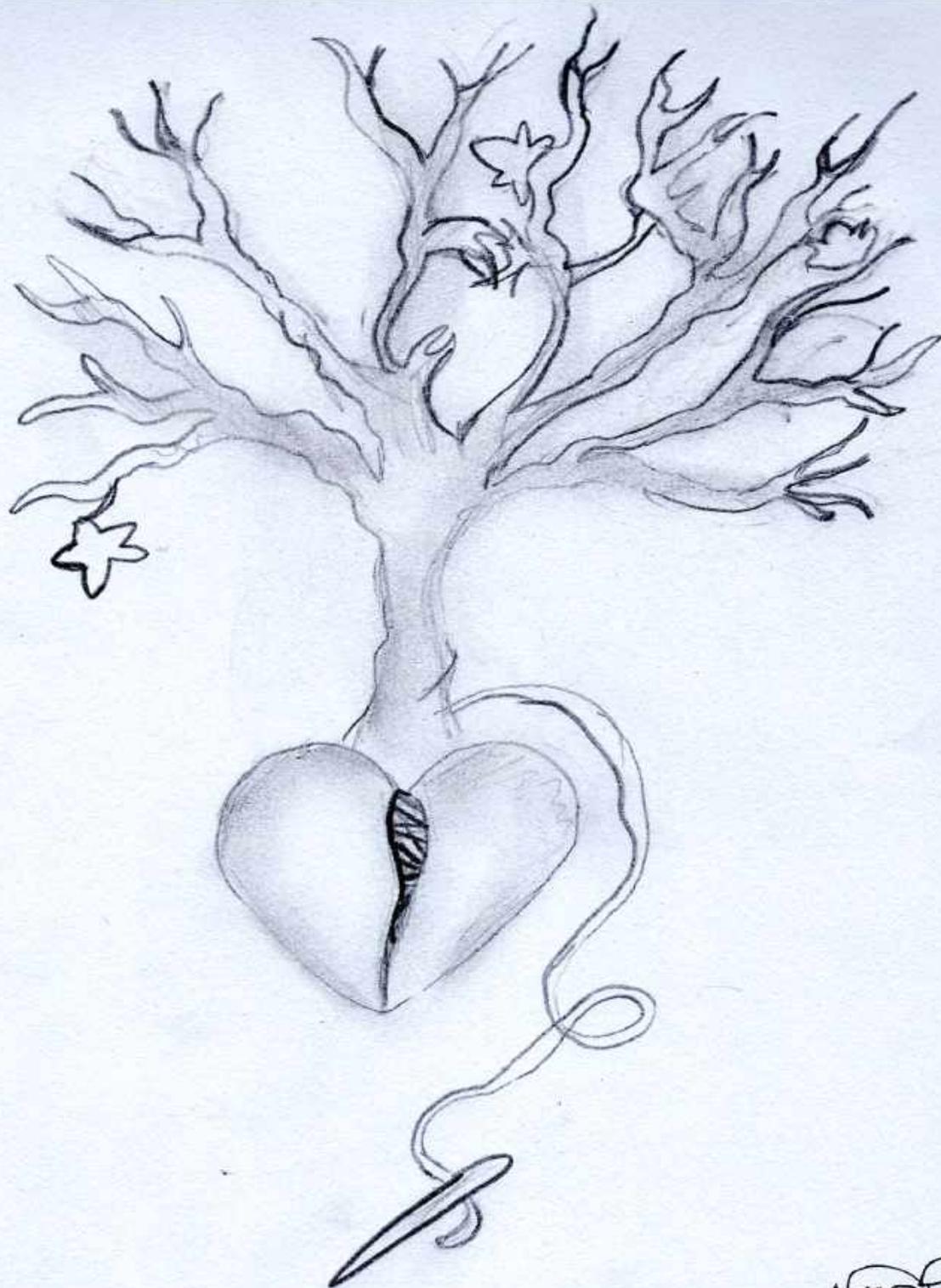
3. La aparición de la EHP es fundamentalmente durante los primeros años de evolución, manteniéndose los GHP más estables durante el seguimiento a largo plazo.

4. Entre los factores involucrados en la disfunción del homoinjerto, la edad joven del receptor y del donante, se asociaron con una mayor tasa de EHP durante el seguimiento; siendo la mayor edad un factor protector de disfunción.

5. Las modificaciones técnicas en la preparación del homoinjerto se encuentran en el límite de la significación. Estudios con muestras de mayor tamaño y un seguimiento a largo plazo de más pacientes pueden definir con mayor precisión su relación con la disfunción del homoinjerto.

6. Otros factores como el sexo del receptor, al igual que la historia de cirugías previas, mostraron tendencia hacia la asociación, pero no alcanzaron significación estadística. Otras variables como el sexo del donante, tiempo de congelación, uso de hemoderivados no se asociaron significativamente con la disfunción del homoinjerto.

7. La disfunción del homoinjerto es precoz en los primeros años de seguimiento en posible relación a una respuesta inflamatoria. El seguimiento a largo plazo no ha demostrado la implicación de los factores degenerativos como causa de disfunción tardía.



MARTAA

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA

MARTAA

CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sepúlveda, Julio, Soto Domínguez, Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular, Ed: MacGraw Hill, c2014; 2ª ed. Capítulo 11: Sistema Circulatorio. ISBN: 978-6071506337.
2. Hajar A. Hajar Al Binali , Chairman's reflections traditional medicine Among gulf arabs part II blood – letting, Heart Views. 2004; 5 (2): 74-85.
3. Campohermoso-Rodríguez, O F, Solíz-Solíz, R E, Campohermoso-Rodríguez, O, Flores-Huanca, R, Hullpara-Solíz, V, & Quispe-Cayllante, A. (2018). William Harvey, Ibn Al-Nafis y Miguel Servet descubridores de la circulación sanguínea. Cuadernos Hospital de Clínicas, 59(Especial), 69-81. Recuperado en 04 de agosto de 2020, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762018000300011&lng=es&tlng=es.
4. Cómo se hizo el descubrimiento más importante de la historia sobre el funcionamiento del cuerpo. BBC Serie "The Making of Modern Medicine" Disponible en <https://www.bbc.com/mundo/noticias-45362433>. Consultado el 2 de septiembre 2018.
5. Murillo-Godínez G. Brief history of the discovery of blood circulation and circulating cells. Rev Hematol Mex. 2019;20(2):146-149.
6. Harvey W. Del movimiento del corazón y de la sangre en los animales. Versión castellana anotada y antecedida de una introducción histórico-crítica sobre los antecedentes, los orígenes y la importancia de esta obra por José Joaquín Izquierdo. UNAM, Coordinación de humanidades, Facultad de Medicina, México, 1994 (3a edición, Colección Proble- mas Científicos y Filosóficos, No. 30, introducción de Bruno Estañol Vidal) (la 1a edición, de 1936, fue publicada por Ediciones Ciencia, de México, con el título Harvey, Iniciador del método experimental).

7. López Ferré Antonio, Macaya Miguel. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA. Fundación BBVA Bilbao, 2009. 1ª Ed. Pp.23-41. ISBN 978-84-96515- 92-5.
8. Moore, Keith L.; Dalley, Arthur F.; Agur, Anne M. R. (2009). "1". Clinically Oriented Anatomy. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. pp. 127–173. ISBN 978-1-60547-652-0.
9. Betts, J. Gordon (2013). Anatomy & physiology. pp. 787–846. ISBN 978-1-938168-13-0. Retrieved 11 August 2014.
10. Tortora, Gerard J.; Anagnostakos, Nicholas P.: Principios de Anatomía y Fisiología, sexta edición, 1993, ISBN 970-613-045-4.
11. Lansac E, Lim HS, Shomura Y, et al. A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):497-503. doi:10.1016/s1010-7940(02)00405-0.
12. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart.* 2000;84(6):670-673. doi:10.1136/heart.84.6.670.
13. Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):53–56. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.18.
14. Ho, SY (January 2009). "Structure and anatomy of the aortic root". *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 10 (1): i3-10. doi:10.1093/ejechocard/jen243.
15. Hokken R.B, Bartelings M.M, Bogers A.J, Gittenberger-DeGroot A.C. Morphology of the pulmonary and aortic roots with regard to the pulmonary autograft

procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113:453–461. doi:10.1016/S0022-5223(97)70357-X.

16. Missirlis YF, Armeniades CD. Ultrastructure of the human aortic valve. *Acta Anat* 1977;98:199-205.

17. Vesely I, Noseworthy R. Micromechanics of the fibrosa and the ventricularis in aortic valve leaflets. *J Biomech.* 1992;25(1):101-13.

18. Vesely I. The role of elastin in aortic valve mechanics. *J Biomech.* 1998;31(2):115-23.

19. Benninghoff A, Hartmann A, Hellmann T. Springer; Berlin, Germany: 1930. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.*

20. Gross L, Kugel MA. Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol* 1931;7:445-73.

21. Hurlle JM, Colvee E, Fernandez. Teran MA. The Surface anatomy of the human aortic valve as revealed by scanning electron microscopy. *Anal Embryol.* 1985;172:61-7.

22. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1854-1863. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093.

23. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.* 2007 Aug;362(1484):1421-1436. DOI: 10.1098/rstb.2007.2125.

24. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process. *Circulation.* 2011;124(16):1783-91.

25. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):605-614. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112. 971028.

26. Rushmer, R., F.: *Cardiovascular Dynamics*. Second Edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1961.

27. Guyton AC, editor. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1966.

28. Selkurt, E.E.; Bullard, R.W. The Heart as a Pump: Mechanical Correlates of Cardiac Activity. In *Physiology*; Selkurt, E.E., Ed.; Little Brown: Boston, MA, USA, 1971; pp. 275–295

29. Guyton, A. C., y J. E. Hall. «El corazón». En *Manual de fisiología médica*. Madrid y Barcelona: Mcgraw-Hill, 2001, pp.115-127.

30. Merryman WD, Engelmayer GC, Jun Liao, Sacks MS. Defining biomechanical endpoints for tissue engineered heart valve leaflets from native leaflet properties, *Progress in Pediatric Cardiology*, Volume 21, Issue 2, 2006, Pages 153-160, ISSN 1058-9813, <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2005.11.001>.

31. Horacio Casabé, Jose. René Favalaro, Roberto, Julio César Figal, julio , Guevara Eduardo, Mendiz Óscar, Augusto Torino, Augusto. *Valvulopatías. De la fisiopatología al tratamiento*. Ediciones Journal, Argentina; 2014: ISBN: 978-987-1981-24-3.

32. Yacoub MH, L C. Novel Approaches to cardiac valve repair. From structure to function: part II. *Circulation*. 2004;109:1064-72.

33. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52:616–64.

34. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-1243.

35. Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith JG, Sundquist K. Temporal trends in the incidence and prognosis of aortic stenosis: A nationwide study of the swedish. *Circulation.* 2015;131:988-994.

36. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-Alujas T, Evangelista A, Brotons C, Moral I, Permanyer-Miralda G, Garcia-Dorado D, Tornos P. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: A population-based study in a mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:1022-1030.

37. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A european experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:609-661.

38. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-2496.

39. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart.* 2006; 92(7): 994-1000. doi:10.1136/hrt.2004.042614

40. Kouchoukos N T. Aortic allografts and pulmonary autografts for replacement of the aortic valve and the aortic root. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1846–1848.

41. Bechtel JF, Erasmi AW, Misfeld M, Sievers HH. Rekonstruktive Aortenklappenchirurgie: Ross-, David- und Yacoub-Verfahren [Reconstructive surgery of the aortic valve: the Ross, David, and Yacoub procedures]. *Herz*. 2006;31(5):413-422. doi:10.1007/s00059-006-2836-4.

42. Chiariello L. Storia della Cardiochirurgia. En: *Trattato di chirurgia Cardiaca*. Edición Universo; 2016. p. 3–22.

43. Tuffier T. État actuel de la chirurgie intrathoracique. *Trans Int. Congr. Med*. 1913 7; *Cirugía* 1914; 2: 249.

44. Hufnagel CA. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull Georgetown Univ Med Cent*. 1951;4(5):128-130.

45. Russo M, Taramasso M, Guidotti A, Pozzoli A, Nietilspach F, von Segesser LK, Maisano F. The evolution of surgical valves. *Cardiovasc Med*. 2017;20:285–92.

46. Las prótesis valvulares. Fundación española del corazón. Disponible en: www.fundaciondelcorazon.com/descubretucorazon/susenfermedades/protesis.htm. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

47. Harken DE, Soro HS, Taylor WJ, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960;40:744–62.

48. Palatianos GM, Laczkovics AM, Simon P, et al. Multicentered European study on safety and effectiveness of the On-X prosthetic heart valve: intermediate follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:40–6.

49. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1847-1857. doi:10.1056/NEJMoa1613792.

50. Phillips SJ. Searching for the truth: a mechanical or a tissue valve? *J Heart Valve Dis*. 2004 May;13 Suppl 1:S95–8.

51. Livi U. The past and the future of mechanical valve prostheses. *J Heart Valve Dis.* 2004.
52. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962;2:487.
53. Ross DN. Evolution of the Homograft Valve. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 5657.
54. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58(4):467-483.
55. Ioneuscu MI. The begining. In: *The pericardial heart valve. Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland;* 2014; p. 1–35.
56. Gerosa G, Rizzoli G, Di Marco F, Bottio T, Thiene G, Casarotto D. The experience with porcine bioprostheses at Padua University. *J Heart Valve Dis.* 2004 May;13 Suppl 1:S44–8.
57. Chaikof EL. The Development of Prosthetic Heart Valves – Lessons in Form and Function. *N Engl J Med.* 2007;357:1368–71.
58. Pasala TKR, Ruiz CE. Transcatheter Aortic Valve Replacement for All-comers With Severe Aortic Stenosis: Could It Become a Reality?. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(3):141-145. doi:10.1016/j.rec.2017.09.014.
59. Avanzas Pablo, Pascual Isaac, Valle R., Morís Cesar. Indications for TAVI. On What Are They Based?. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 15. 27-35. 10.1016/S1131-3587(15)30021-2.
60. Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, et al. The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(12):e004748. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004748.

61. Concha M, Legarra J, Casares J, Franco M, Mesa D, Chacón A, et al. Sustitución valvular aórtica con autoinjerto pulmonar (operación de Ross) en pacientes en pacientes adultos y pediátricos. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(Supl 1):28-38.
62. Dore A, Somerville J. Pregnancy in patients with pulmonary autograft valve replacement. *EurHeartJ*.1997;18(10):1659-1662.
doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015148.
63. Wald RM, Sermer M, Colman JM. Pregnancy in young women with congenital heart disease: Lesion-specific considerations. *Paediatr Child Health*. 2011;16(5):e33-e37. doi:10.1093/pch/16.5.e33.
64. Brown David W, Valvar aortic stenosis in children. Ed: UpToDate. Literature review current through: ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Nov 08, 2017).
65. Schoof PH, Cromme-Dijkhuis AH, Bogers JJ, et al. Aortic root replacement with pulmonary autograft in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(2):367-373.
66. Van Suylen RJ, Schoof PH, Bos E, Frohn-Mulder OME et al. Pulmonary autograft failure after aortic root replacement in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 6 (1992), pp. 571-572.
67. CHIESA, Pedro et al. Estenosis valvular aórtica congénita. ¿Qué debemos esperar?¿Cómo actuar?. *Arch. Pediatr. Urug.*, Montevideo, v.89, n.2, p.113-121, abr. 2018. Disponible en http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492018000200113&lng=es&nrm=iso. accedido en 29 agosto 2020. <http://dx.doi.org/10.31134/ap.89.2.6>.
68. Wada J, Yokoyama M, Hasimoto A et al. Long-term follow-up of artificial valves in patients under 15 years old. *Ann Thorac Surg*, 29 (1980), pp. 519-521.
69. Lupinetti FM, Warner J, Jones TK, Herndon SP. Aortic valve replacement in children. *Circulation*, 96 (1997), pp. 321-325.

70. Walters HL 3rd, Lobdell KW, Tantengco V, et al. The Ross procedure in children and young adults with congenital aortic valve disease. *J Heart Valve Dis.* 1997;6(4):335-342.

71. Luciani GB, Lucchese G, Carotti A, et al. Two decades of experience with the Ross operation in neonates, infants and children from the Italian Paediatric Ross Registry. *Heart.* 2014;100(24):1954-1959. doi:10.1136/heartjnl-2014-305873.

72. Tan Tanny SP, Yong MS, d'Udekem Y, et al. Ross procedure in children: 17-year experience at a single institution. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000153. Published 2013 Apr 19. doi:10.1161/JAHA.113.000153.

73. Shinkawa T, Bove EL, Hirsch JC, Devaney EJ, Ohye RG. Intermediate-term results of the Ross procedure in neonates and infants. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):1827-1832. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.107.

74. Aranda Granados PJ, Concha Ruiz M, Casares Mediavilla J, et al. Incidencia e impacto clínico de la estenosis del homoinjerto pulmonar tras el procedimiento de Ross [Incidence and clinical impact of pulmonary homograft dysfunction after the Ross procedure]. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(1):29-36.

75. Stradins P, Lacis R, Ozolanta I, Purina B, Ose V, Feldmane L, Kasyanov V. Comparison of biomechanical and structural properties between human aortic and pulmonary valve. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2004;26:634639. doi:10.1016/j.ejcts.2004.05.043.

76. Ross D.N. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967;2:956-958. doi:10.1016/S0140-6736(67)90794-5.

77. Barrat-Boyes BG. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis *Thorax* 1964; 19: 131-133.

78. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, McGiffin DC. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a note on chromosomal studies: *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:812-823.

79. Goldstein S, Clarke DR, Walsh SP, Black KS, O'Brien MF. Transpecies heart valve transplant: Advanced studies of a bioengineered xeno-autograft. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1962-9.

80. Oswal D, Korossis S, Mirsadraee S, Wilcox H, Watterson K, Fisher J, et al. Biomechanical characterization of decellularized and cross-linked bovine pericardium. *J Heart Valve Dis.* 2007 Mar;16(2):165-74.

81. Meuris B, Verbeken E, Flameng W. Prevention of porcine aortic wall calcification by acellularization: necessity for a non-glutaraldehyde-based fixation treatment. *J Heart Valve Dis.* 2005 May;14(3):358-63; discussion 363-4.

82. Vogelfang H, Schwint O, Naiman G y col. Estado actual de la actividad del Banco de Homoinjertos del Hospital Garrahan. *Medicina Infantil* 2000; VII: 204-210.

83. Fischlein T, Schutz A, Uhlig A, Frey R, Krupa E, Babic R, Thiery J, Reichart B Integrity and viability of homograft valves: *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 425-430.

84. Juthier F, Vincentelli A, Gaudric J, Corseaux D, Fouquet O, Calet C, et al. Decellularized heart valve as a scaffold for in vivo recellularization: deleterious effects of granulocyte colony-stimulating factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Apr;131(4):843-52.

85. Gonzalez Lavin L, Spotnitz AJ, Mackenzie JW, Gu J, Gadi IK, Gullo J, Boyd C, Graf D Homograft valve durability: host or donor influence? *Heart Vessels* 1990; 5: 102-106.

86. Herreros, J. M., Mastrobuoni, S., Ubilla, M., Rábago, G., Lorente Ruiz, M., Rifón, J., & Hernández, M.. (2006). Trasplante de homoinjertos valvulares cardiacos y vasculares. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 29(Supl. 2), 153-161.

87. Al-Janabi N, Ross DN. Enhanced viability of fresh aortic homografts stored in nutrient medium. *Cardiovasc Res* 1973; VII: 817-822.
88. Al-Janabi N, Ross DN. Long term preservation of fresh viable aortic valve homografts by freezing. *British Surg* 61:229-236.
89. Wolozyn D, Johnson D, Yacoub MH. Homograft viability assesment and significance en: *Cardiac Valve Homograft*. Yankah AC, YacoubMH, Hetzer R, editors Springer Publishing 1997: 11-21.
90. Matsuki O, Robles A, Gibbs S, Bodnar E, Ross DN. Long term preformance of 555 aortic homograft in the aortic position. *Ann Thor Sur* 1988; 46: 187-196.
91. Bechtel JF, Müller-Steinhardt M, Schmidtke C, Brunswik A, Stierle U, Sievers HH. Evaluation of the decellularized pulmonary valve homograft (SynerGraft). *J Heart Valve Dis*. 2003;12(6):734-740.
92. Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, Lichtenberg A, Cheptanaru E, Barnaciuc S, Cazacu A, Maliga O, Repin O, Maniuc L, Breyman T, Haverich A. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report. In: *Circulation*. 2011; 124(11 Suppl):S115-123.
93. Dearani J, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Warnes CW, Drescoll DI, et al. Late follow up of 109 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75 (2): 399-411.
94. Jonas RA, Freed MD, Mayer JE Jr, Castaneda AR. Long-term follow-up of patients with synthetic right heart conduits. *Circulation*. 1985 Sep;72(3 Pt 2):II77-83.
95. Lamberti JJ, Mainwaring RD, Billman GF, et al. The cryopreserved homograft valve in the pulmonary position: mid-term results and technical considerations. *J Card Surg*. 1991;6(4 Suppl):627-632. doi:10.1111/jocs.1991.6.4s.627.

96. Sano S, Karl TR, Mee RBB. Extracardiac valved conduits in the pulmonary circuit. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:285-90.
97. Niwaya K, Knott-Craig CJ, Lane MM, Chandrasekaren K, Overholt ED, Elkins RC. Cryopreserved homograft valves in the pulmonary position: risk analysis for intermediate-term failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(1):141-47. doi:10.1016/s0022-5223(99)70479-4.
98. Hopkins RA, Reyes II A, Imperato DA. Ventricular outflow tract reconstructions with cryopreserved cardiac valved homografts: a single surgeon's 10-year experience. *Ann Surg.* 1996; 223 (5): 544-54.
99. Ross DN, Somerville J. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. *Lancet.* 1966;2(7479):1446-1447. doi:10.1016/s0140-6736(66)90600-3.
100. Bull C, Macartney FJ, Horvath P, et al. Evaluation of long-term results of homograft and heterograft valves in extracardiac conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94(1):12-19.
101. Kalfa DM, Loundou A, Nouaille de Gorce Y, et al. Pulmonary position cryopreserved homograft in non-Ross patients: how to improve the results?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(6):981-987. doi:10.1093/ejcts/ezs248.
102. Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Vijay P, Turrentine MW. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit in non-ross patients: risk factors for allograft dysfunction and failure. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):655-664. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.02.053.
103. Stark J, Bull C, Stajevic M, Jothi M, Elliott M, de Leval M. Fate of subpulmonary homograft conduits: determinants of late homograft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):506-516. doi:10.1016/S0022-5223(98)70312-5.

104. Bielefeld MR, Bishop DA, Campbell DN, Mitchell MB, Grover FL, Clarke DR. Reoperative homograft right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(2):482-488. doi:10.1016/s0003-4975(00)02521-2.

105. Kay PH, Livi U, Parker R, Ross DN. The pulmonary allograft for right ventricular outflow tract reconstruction. En: Yankah AC, Hetzer.

106. R, Miller CD, editors. *Cardiac Valve Allografts: 1962-1987. Current Concepts on the Use of Aortic and Pulmonary Allografts for Heart Valve Substitutes Hardcover – Steinkopff Verlag Darmstadt 1987: 189-193.*

107. Jonas RA, Mayer JE, Castaneda AR. Technique of allograft repair of Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia. En: Yankah AC, Hetzer R, Miller CD, editors. *Cardiac Valve Allografts 1962-1987. Steinkopff Verlag Darmstadt 1987: 221-222.*

108. Somerville J. (1988) Late results of homograft function used for right ventricular outflow obstruction. In: Yankah A.C., Hetzer R., Miller D.C., Ross D., Somerville J., Yacoub M.H. (eds) *Cardiac Valve Allografts 1962–1987. Steinkopff.* https://doi.org/10.1007/978-3-642-72420-6_38.

109. Axelsson I, Malm T. Long-Term Outcome of Homograft Implants Related to Donor and Tissue Characteristics. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):165-171. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.014.

110. Chan KC, Fyfe DA, McKay CA, Sade RM, Crawford FA. Right ventricular outflow reconstruction with cryopreserved homografts in pediatric patients: intermediate-term follow-up with serial echocardiographic assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(2):483-489. doi:10.1016/0735-1097(94)90307-7

111. Hazekamp MG, Grotenhuis HB, Schoof PH, Rijlaarsdam ME, Ottenkamp J, Dion RA. Results of the Ross operation in a pediatric population. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(6):975-979. doi:10.1016/j.ejcts.2005.01.018.

112. Alphonso N, Baghai M, Dhital K, et al. Midterm results of the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(6):925-930.

doi: 10.1016/j.ejcts.2004.01.058.

113. Forbes JM, Shah AS, St Louis JD, Jaggars JJ, Ungerleider RM. Cryopreserved Homografts in the pulmonary position: determinants of durability. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:54-40.

114. Selamet Tierney ES, Gersony WM, Altmann K, et al. Pulmonary position cryopreserved homografts: durability in pediatric Ross and non-Ross patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(2):282-286. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.04.003.

115. Bando K, Danielson GK, Schaff HV, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ. Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109: 509-18.

116. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, et al. Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3): III130-III135. doi:10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-130.

117. Albert JD, Bishop DA, Fullerton DA, Campbell DN, Clarke DR. Conduit reconstruction of the right ventricular outflow tract. Lessons learned in a twelve-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(2):228-236.

118. Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, Lane MM. The Ross operation in children: 10-year experience. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(2):496-502. doi:10.1016/s0003-4975(97)01373-8.

119. Ross D, Somerville J. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. *Lancet* 1966; 2: 1446-1447.

120. Cleveland DC, Williams WG, Razzouk AJ, et al. Failure of cryopreserved homograft valved conduits in the pulmonary circulation. *Circulation*. 1992;86(5 Suppl):II150-II153.

121. Daenen W, Gewillig M. Factors influencing medium-term performance of right-sided cryopreserved homografts. *J Heart Valve Dis*. 1997;6(4):347-354.

122. Gerestein CG, Takkenberg JJ, Oei FB, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3):911-918. doi:10.1016/s0003-4975(00)02440-1.

123. Carr-White GS, Kilner PJ, Hon JK, et al. Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I16-I20. doi:10.1161/hc37t1.094545.

124. Wells WJ, Arroyo H Jr, Bremner RM, Wood J, Starnes VA. Homograft conduit failure in infants is not due to somatic outgrowth. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(1):88-96. doi:10.1067/mtc.2002.121158.

125. Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, et al. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1478-1484. doi:10.1093/eurheartj/ehl033.

126. Troost E, Meyns B, Daenen W, et al. Homograft survival after tetralogy of Fallot repair: determinants of accelerated homograft degeneration. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2503-2509. doi:10.1093/eurheartj/ehm376.

127. Kadoba K, Armiger LC, Sawatari K, Jonas RA. Mechanical durability of pulmonary allograft conduits at systemic pressure. Angiographic and histologic study in lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(1):132-141.

128. Vogt PR, Stallmach T, Niederhäuser U, et al. Explanted cryopreserved allografts: a morphological and immunohistochemical comparison between arterial

allografts and allograft heart valves from infants and adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(5):639-645. doi:10.1016/s1010-7940(99)00053-6.

129. Bechtel JF, Bartels C, Schmidtke C, et al. Does histocompatibility affect homograft valve function after the Ross procedure?. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I25-I28. doi:10.1161/hc37t1.094899.

130. Smith JD, Hornick PI, Rasmi N, Rose ML, Yacoub MH. Effect of HLA mismatching and antibody status on "homovital" aortic valve homograft performance. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6 Suppl):S212-S215. doi:10.1016/s0003-4975(98)01115-1.

131. Jashari R, Daenen W, Meyns B, Vanderkelen A. Is ABO group incompatibility really the reason of accelerated failure of cryopreserved allografts in very young patients?-Echography assessment of the European Homograft Bank (EHB) cryopreserved allografts used for reconstruction of the right ventricular outflow tract. *Cell Tissue Bank.* 2004;5(4):253-259. doi:10.1007/s10561-004-1442-z.

132. Christenson JT, Vala D, Sierra J, Beghetti M, Kalangos A. Blood group incompatibility and accelerated homograft fibrocalcifications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):242-250. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.07.047.

133. Meyns B, Jashari R, Gewillig M, et al. Factors influencing the survival of cryopreserved homografts. The second homograft performs as well as the first. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):211-216. doi:10.1016/j.ejcts.2005.03.041.

134. Caldarone CA, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Coles JG, Webb G, Freedom RM, et al. Independent factors associated with longevity of prosthetic pulmonary valves and valved conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1022-31.

135. Cochran RP, Kunzelman KS. Cryopreservation does not alter antigenic expression of aortic allografts. *J Surg Res.* 1989;46:597-9.

136. Neves JP, Gulbenkian S, Ramos T, Martins AP, Caldas MC, Mascarenhas R, et al. Mechanisms underlying degeneration of cryopreserved vascular homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113: 1014-21.

137. Rajani B, Mee RB, Ratliff NB. Evidence for rejection of homograft cardiac valves in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:111-7.

138. Hoekstra FME, Witvliet M, Knoop CY, Wassner C, Bogers C, Weimar W, et al. Immunogenic human leukocyte antigen class II antigens on human cardiac valves induce specific alloantibodies. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:2022-6.

139. Shaddy RE, Lambert LM, Fuller TC, Profaizer, Thompson DD, Baker SI, et al. Prospective randomized trial of azathioprine in cryopreserved valved allografts in children. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:43-8.

140. Holschermann H, Kohl O, Maus U, Durfeld F, Bierhaus A, Nawroth PP, et al. Cyclosporin A inhibits monocyte tissue factor activation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1997;96:4232-8.

141. Tam RK, Tolan MJ, Zamvar VY, et al. Use of larger sized aortic homograft conduits in right ventricular outflow tract reconstruction. *J Heart Valve Dis.* 1995;4(6):660-664.

142. Feier H, Collart F, Ghez O, et al. Risk factors, dynamics, and cutoff values for homograft stenosis after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1669-1675. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.060.

143. Raanani E, Yau TM, David TE, Dellgren G, Sonnenberg BD, Omran A. Risk factors for late pulmonary homograft stenosis after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1953-1957. doi:10.1016/s0003-4975(00)01905-6.

144. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *J Biomed Mater Res.* 2005 Mar 15;79(3):439–65.

145. Baskett RJ, Nanton MA, Warren AE, Ross DB. Human leukocyte antigen-DR and ABO mismatch are associated with accelerated homograft valve failure in children: implications for therapeutic interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(1):232-239. doi:10.1016/s0022-5223(03)00210-1.

146. Christenson JT, Vala D, Sierra J, Beghetti M, Kalangos A. Blood group incompatibility and accelerated homograft fibrocalcifications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):242-250. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.07.047.

147. Kalfa D, Macé L, Metras D, Kreitmann B. How to choose the best available homograft to reconstruct the right ventricular outflow tract. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):950-953. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.03.005.

148. Pardo González L, Ruiz Ortiz M, Delgado M, et al. Pulmonary homograft stenosis in the Ross procedure: Incidence, clinical impact and predictors in long-term follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(4):214-222.

149. Oeser C, Uyanik-Uenal K, Kocher A, Laufer G, Andreas M. Long-term performance of pulmonary homografts after the Ross procedure: experience up to 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(5):876-884.

150. Da Costa FDA, Pereira EWL, Barboza LE, Haggi Filho H, Collatusso C, Gomes CHG, et al. Ten-year experience with the Ross operation. *Arq Bras Cardiol [Editor & translator].* 2006.

151. Nordmeyer J, Tsang V, Gaudin R, et al. Quantitative assessment of homograft function 1 year after insertion into the pulmonary position: impact of in situ homograft geometry on valve competence. *Eur Heart J.* 2009;30(17):2147–2154.

152. Brown, J.W., Ruzmetov, M., Rodefeld, M.D. et al. Valved bovine jugular vein conduits for right ventricular outflow tract reconstruction in children: an attractive alternative to pulmonary homograft. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 909–916.

153. Raja SG. Contegra conduit: current outcomes and concerns. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(5):721-730. doi:10.1586/14779072.4.5.721.

154. Lurz P, Gaudin R, Taylor AM, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2009;112-117. doi:10.1053/j.pcsu.2009.01.011.

155. Homann, M., Haehnel, J.C., Mendler, N. et al. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 17: 624–630.

156. Waterbolk, T.W., Hoendermis, E.S., den Hamer, I.J. et al. Pulmonary valve replacement with a mechanical prosthesis (Promising results of 28 procedures in patients with congenital heart disease) . *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 28–32.

157. Charitos EI, Takkenberg JJM, Hanke T, Gorski A, Botha C, Franke U, et al. Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* octobre de 2012;144(4):813-821-823.

158. Brown JW, Ruzmetov M, Fukui T, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Fate of the Autograft and Homograft Following Ross Aortic Valve Replacement: Reoperative Frequency, Outcome, and Management. *J Heart Valve Dis.* 2006 Mar;15(2):253– 9; discusson 259–60.

159. Andreas M, Seebacher G, Reida E, Wiedemann D, Pees C, Rosenhek R, et al. A single-center experience with the ross procedure over 20 years. *The Annals of thoracic surgery.* 2014.

160. Mokhles MM, Charitos EI, Stierle U, Rajeswaran J, Blackstone EH, Bogers AJC, et al. The fate of pulmonary conduits after the Ross procedure: longitudinal analysis of the German-Dutch Ross registry experience. *Heart.* 2013;99(24):1857–66.

161. González Santos JM, Castaño Ruiz M, López Rodríguez J, Dalmau Sorlí MJ. La operación de Ross: teóricamente ideal, pero ¿ventajosa en la práctica? Rev Española Cardiol. Elsevier; 2004 Jan 1;57(1):7–11.

162. Kalfa D, Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Kharroubi M, Doyle D, Marzouk M, et al. Long-term outcomes of the Ross procedure in adults with severe aortic stenosis: single-centre experience with 20 years of follow-up. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Feb 26;1–9.

163. Estándares de Tejidos de la Asociación Española de Bancos de Tejidos. <http://www.aebt.org/web/info/estandar.htm>. Accessed August 13, 2019.

164. Ibrahim M, Spelde AE, Carter TI, Patel PA, Desai N. The Ross Operation in the Adult: What, Why, and When? J Cardiothorac Vasc Anesth. 29 de diciembre de 2017;

165. Klieverik LMA, Takkenberg JJM, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJC. The Ross operation: a Trojan horse? Eur Heart J. agosto de 2007;28(16):1993-2000.

166. Pibarot P, Dumesnil JG, Briand M, Laforest I, Cartier P. Hemodynamic performance during maximum exercise in adult patients with the ross operation and comparison with normal controls and patients with aortic bioprostheses. Am J Cardiol. 1 de noviembre de 2000;86(9):982-8.

167. Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. Circulation. 7 de octubre de 1997;96(7):2206-14.

168. David TE, David C, Woo A, Manlihot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. J Thorac Cardiovasc Surg. enero de 2014;147(1):85-93.

169. Zimmermann C, Attenhofer Jost C, Prêtre R, Mueller C, Greutmann M, Seifert B, et al. Mid-term Outcome of 100 Consecutive Ross Procedures: Excellent Survival, But Yet to Be a Cure. Pediatr Cardiol. marzo de 2018;39(3):595-603.

170. Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, et al. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio- Thorac Surg*. agosto de 2016;50(2):281.

171. ACC/AHA 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1486-1588. doi:10.1016/s0735-1097(98)00454-9.

172. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, et al. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114(5): e 84-231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857.

173. Concha M, Casares J, Ross DN, González-Lavin L, Franco M, et al. Reemplazamiento valvular aórtico con autoinjerto pulmonar (operación de Ross) en pacientes adultos y pediátricos. Estudio preliminar. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:57-63.

174. Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Publicado en:«BOE» núm. 163, de 5 de julio de 2014, páginas 52716 a 52763 (48 págs.) BOE-A-2014-7065 <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2014/07/04/9>.

175. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 4rd Edition, 2019. ISBN 978-92-871-8945-5.

176. Goldberg SJ, Allen HD. Quantitative assessment by Doppler echocardiography of pulmonary or aortic regurgitation. *Am J Cardiol*. 1985;56(1):131-135. doi:10.1016/0002-9149(85)90581-8.

177. Elkins RC. The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg*, 68 (1999), pp. S14-S8.

178. Svensson G, Aljassim O, Svensson SE, Bech-Hansen O, Kjellman U. Anatomical mismatch of the pulmonary autograft in the aortic root may be the cause of early aortic insufficiency after the Ross procedure. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 21 (2002), pp. 1049-54.

179. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Solari S, Astarci P, Poncelet A, P et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our institution. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49:507–12.

180. Baumgartner H, Bonhoeffer P, Groot NMSD, *et al* ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–57. doi:10.1093/eurheartj/ehq249.

181. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, *et al*. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease): developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e714833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190690.

182. Juthier F, Vincentelli A, Pinçon C, et al. Reoperation after the Ross procedure: incidence, management, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(2):598-605. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.06.083.

183. Weimar T, Charitos EI, Liebrich M, et al. Quo vadis pulmonary autograft--the ross procedure in its second decade: a single-center experience in 645 patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):167-174.

184. Martin E, Mohammadi S, Jacques F, et al. Clinical Outcomes Following the Ross Procedure in Adults: A 25-Year Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1890-1899.

185. Oury JH, Hiro SP, Maxwell JM, Lamberti JJ, Duran CM. The Ross Procedure: current registry results. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6 Suppl):S162-S165. doi:10.1016/s0003-4975(98)01028-5.

186. Welters MJP, Oei FBS, Witvliet MD, Vaessen LMB, Dijkhuis AHC, Borges JJC, et al. A Broad and Strong Humoral Immune Response to Donor HLA after Implantation of Cryopreserved Human Heart Valve Allografts. *Human Immunology.* 2002;63:1019-1025.

187. Ward KE, Elkins RC, Overholt ED, et al. Evaluation of cryopreserved homografts in the right ventricular outflow tract after the Ross procedure: intermediate-term follow up. *J Heart Valve Dis.* 1997;6(2):130-133.

188. Hoekstra F, Knoop C, Vaessen L, et al. Donor-specific cellular immune response against human cardiac valve allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(2):281-286. doi:10.1016/S0022-5223(96)70250-7.

189. Hoekstra F, Witvliet M, Knoop C, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen class I antibodies after implantation of cardiac valve allografts. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(5):570-572.

190. Goffin YA, Narine KR, Alexander JP, Van Goethem J, Daenen WJ. Histopathologic comparison of a pulmonary autograft and pulmonary homograft in a patient 17 months after a Ross procedure: an autopsy study. *J Heart Valve Dis.* 1998;7(3):327-330.
191. Koolbergen DR, Hazekamp MG, de Heer E, et al. The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: an analysis of forty explanted homograft valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(4):689-697. doi:10.1067/mtc.2002.124514.
192. Hoekstra F, Knoop C, Vaessen L, Wassenaar C, Jutte N, Bos E, et al. Donor-specific cellular immune response against human cardiac valve allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):281-6.
193. Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS, Hunt SA, Fowler MB, Valentine HB, et al. Cardiac transplantation: the Stanford experience in the cyclosporine era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:240-51.
194. Holschermann H, Kohl O, Maus U, Durfeld F, Bierhaus A, Nawroth PP, et al. Cyclosporin A inhibits monocyte tissue factor activation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1997;96:4232-8.
195. Travelli FC, Haynes AS, Faire PM, Starnes VA, Subramanyan RK, Wells W, et al. Ibuprofen prophylaxis is associated with improved homograft longevity in the right ventricular outflow tract in children. *J Am Coll Cardiol* Mar 2015;65(10 Supplement) A492.
196. Fiore AC, Ruzmetov M, Huynh D, et al. Comparison of bovine jugular vein with pulmonary homograft conduits in children less than 2 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(3):318-325. doi:10.1016/j.ejcts.2010.01.063.
197. d'Udekem Y. Decellularized homografts: in fashion or really superior?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(2):291-292. doi:10.1093/ejcts/ezw068.

198. Ruzmetov M, Shah JJ, Geiss DM, Fortuna RS. Decellularized versus standard cryopreserved valve allografts for right ventricular outflow tract reconstruction: a single-institution comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:543–9.

199. Neumann A, Sarikouch S, Breymann T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Harald B, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. In: *Tissue Eng Part A*. 2014;20:1003-1011.

200. Dekens E, Van Damme E, Jashari R, Van Hoeck B, François K, Bové T. Durability of pulmonary homografts for reconstruction of the right ventricular outflow tract: how relevant are donor-related factors?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(4):503-509. doi:10.1093/icvts/ivy316.

201. Mokhles MM, Rizopoulos D, Andrinopoulou ER, et al. Autograft and pulmonary allograft performance in the second post-operative decade after the Ross procedure: insights from the Rotterdam Prospective Cohort Study. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2213-2224. doi:10.1093/eurheartj/ehs173.

202. Horer, U. Stierle, A.J. Bogers, et al. Re-interventions on the autograft and the homograft after the Ross operation in children *Eur J Cardiothorac Surg*, 37 (2010), pp. 1008-1014.

203. Horer J, Hanke T, Stierle U, et al. Homograft performance in children after the Ross operation. 609-15. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):609-15.

204. Razzouk AJ, Williams WG, Cleveland DC, et al. Surgical connections from ventricle to pulmonary artery. Comparison of four types of valved implants. *Circulation*. 1992;86(5 Suppl): II154-158.

205. Karamlou T, Ungerleider RM, Alsoufi B, et al. Oversizing pulmonary homograft conduits does not significantly decrease allograft failure in children. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2005;27(4):548-553.

206. Kalfa D, Feier H, Loundou A, et al. Cryopreserved homograft in the Ross procedure: outcomes and prognostic factors. *J Heart Valve Dis.*2011;20(5):571-581.

207. Lenzi AW, Olandoski M, Ferreira WS, Sallum FS, Miyague NI. Dysfunction of the pulmonary homograft used in the reconstruction of the right ventricle exit tract. *Arq Bras Cardiol.*2011;96(1):02-07.

208. Moidl R, Simon P, Kupilik N, et al. Increased pulmonary flow velocities in oversized homografts in patients after the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(4):569-573. doi:10.1016/s1010-7940(97)00212-1.

209. Shebani SO, McGuirk S, Baghai M, et al. Right ventricular outflow tract reconstruction using Contegra valved conduit: natural history and conduit performance under pressure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29.

210. Carrel T, Berdat P, Pavlovic M, Pfammatter JP. The bovine jugular vein: a totally integrated valved conduit to repair the right ventricular outflow. *J Heart Valve Dis.* 2002;11(4):552-556.

211. Allen BS, El-Zein C, Cuneo B, et al. Pericardial tissue valves and Gore- Tex conduits as an alternative for right ventricular outflow tract replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2002;74:771-777

212. Marianeschi SM, Iacona GM, Seddio F, et al. Shelhigh No-React porcine pulmonic valve conduit: a new alternative to the homograft. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(2):619-623. doi:10.1016/s0003-4975(00)02456-5.

213. Ishizaka T, Ohye RG, Goldberg CS, et al. Premature failure of small-sized Shelhigh No-React porcine pulmonic valve conduit model NR-4000. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(5):715-718. doi:10.1016/s1010-7940(03)00080-0.

214. Lange R, Weipert J, Homann M, et al. Performance of allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5 Suppl):S365-S367. doi:10.1016/s0003-4975(01)02552-8.

215. Champsaur G, Robin J, Curtil A, et al. Long-term clinical and hemodynamic evaluation of porcine valved conduits implanted from the right ventricle to the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(5):793-804. doi:10.1016/S0022-5223(98)00443-7.

216. Breymann T, Blanz U, Wojtalik MA, et al. European Contegra multicentre study: 7-year results after 165 valved bovine jugular vein graft implantations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(5):257-269. doi:10.1055/s-0029-1185513.

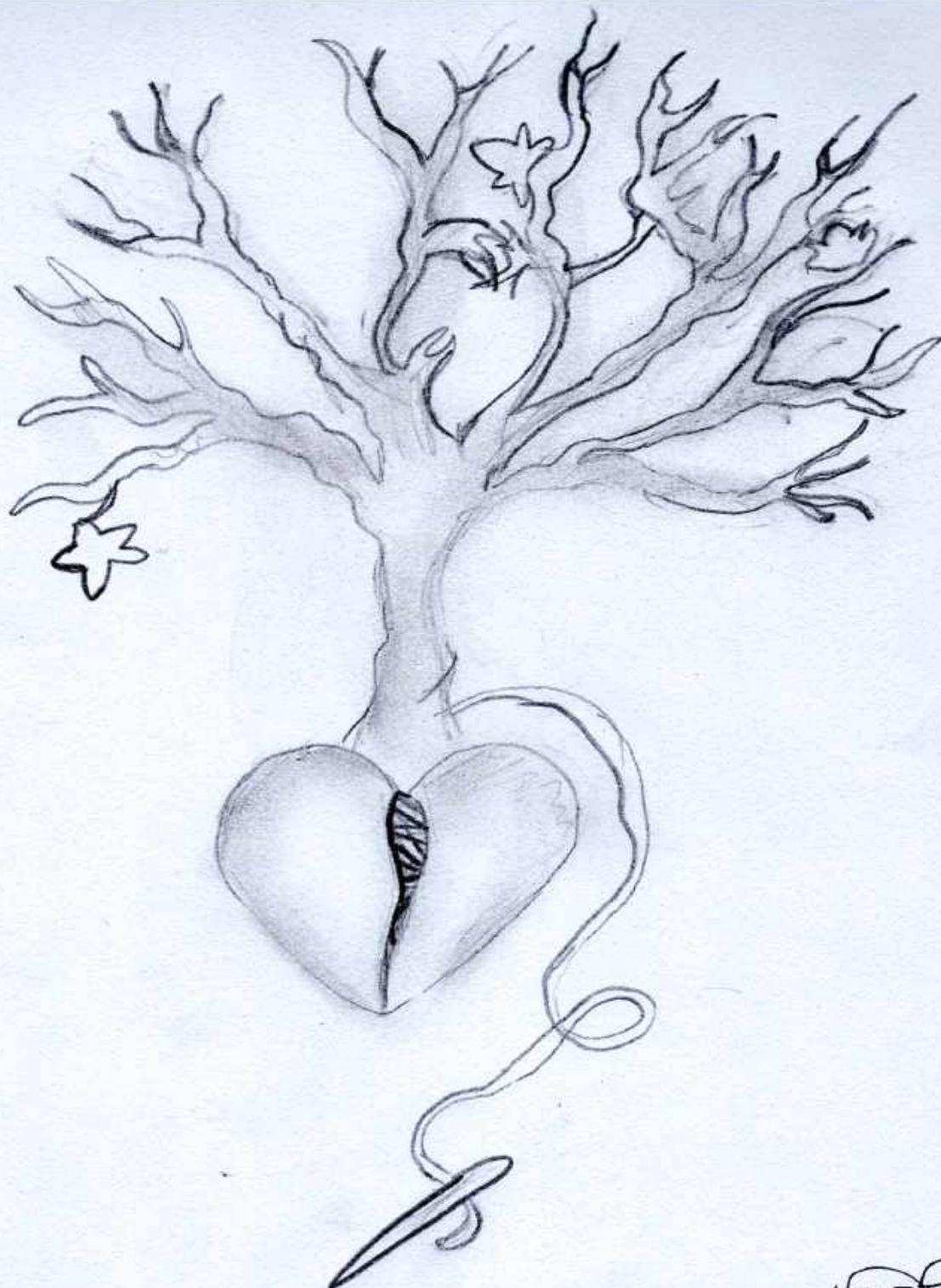
217. Holmes AA, Co S, Human DG, Leblanc JG, Campbell AI. The Contegra conduit: Late outcomes in right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(1):27-33. doi:10.4103/0974-2069.93706.

218. Protopapas AD, Athanasiou T. Contegra conduit for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a review of published early and mid-time results. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:62. Published 2008 Nov 18. doi:10.1186/1749-8090-3-62.

219. Iyer KS. The Contegra bovine jugular valved conduit: Living up to expectations?. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(1):34-35.

220. Ugaki S, Rutledge J, Al Aklabi M, Ross DB, Adatia I, Rebeyka IM. An increased incidence of conduit endocarditis in patients receiving bovine jugular vein grafts compared to cryopreserved homograft for right ventricular outflow reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):140-146.

221. Leal SR, Jara I, Román MJ. Transfusión de concentrado de hematíes e infección posquirúrgica en pacientes críticos [Transfusion of packed red cells and postsurgical infection in critical patients]. *Med Clin (Barc).* 2000;115(16):625-629.



MARTA A

CAPÍTULO VIII

MARTA A

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO VIII. ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1:** (A): Dibujo explicativo de Ibn Nafis de la circulación pulmonar de la sangre. (B) Ilustración sobre la circulación descrita por Ibn Nafis “Historia National Geographic N° 130 de septiembre del 2014, página 75”.
- **Figura 2:** Diagrama del sistema circulatorio tras su descubrimiento, donde se observa el corazón, las arterias y las venas.⁵
- **Figura 3:** (A) Ilustración William Harvey; (B): Obra “Ejercicios anatómicos sobre el movimiento del corazón y la sangre en animales”
- **Figura 4:** Posición del Corazón en el tórax. *Betts, J. Gordon (2013). Anatomy & physiology. pp. 787–846.*
- **Figure 5:** Válvulas cardiacas. *Betts, J. Gordon (2013). Anatomy & physiology. pp. 787–846.*
- **Figura 6:** Componentes de la raíz aórtica (*Sievers J. Thorac Cardiovasc Surg, 2007/ Charitos El. Ann Cardiothorac Surg, 2013.*)
- **Figura 7:** Aspecto macroscópico del velo valvular aórtico humano. (*Gray H. Anatomy of the Human Body, 1918.*)
- **Figura 8:** (A) Corte sagital del velo valvular aórtico humano (*Yacoub. Ann. Thorac. Surg. 1999.*) (B) Estructura histológica del velo valvular aórtico humano, diferenciándose la capa ventricular, la capa esponjosa y la capa fibrosa (*Vesely. J Biomech, 1998.*)
- **Figura 9:** Esquema general de las capas que integran la raíz aortica. (*Dweck MR. J Am Coll Cardiol, 2012.*)

- **Figura 10:** Evolución mecánica de la válvula cardíaca. Desde la válvula cardíaca de Hufnagel hasta las prótesis actuales de doble disco. (*Marco Russo, Cardiovascular Medicine 2017*).
- **Figura 11:** Resumen esquemático de las prótesis biológicas para las posiciones mitral y aórtica. (*Marco Russo, Cardiovascular Medicine 2017*).
- **Figura 12:** (A) Dr. Donald Ross (1922-2014); (B) Dr. Donald Ross junto al Dr. Manuel Concha Ruíz.
- **Figura 13:** Representación esquemática de la operación de Ross (Manuel Concha, *Revista cardiología 1999*).
- **Figura 14:** Muestra explantada de un xenoinjerto descelularizados porcino. (*Perri G, Eur cardiothoracic surg 2012*).
- **Figura 15:** Conducto valvulado Contegra. (Raja SF. *Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006*).
- **Figura 16:** Centro de transfusión, tejidos y células (CTTC) de Córdoba.
- **Figura 17:** Imagen en el CTTC de disección y extracción de las válvulas cardíacas para su posterior procesamiento. (A) Cirujano Cardiovascular del HURS; (B) Disección de válvula pulmonar y aórtica.
- **Figura 18:** Hoja de recogida de datos sobre las características del homoinjerto disecado.
- **Figura 19:** (A) Informe de solicitud del tejido al CTTC con las características precisas. (B) Ficha de aceptación para el implante por parte del receptor.
- **Figura 20:** Distribución temporal de las intervenciones de cirugía de Ross a lo largo de los 20 años de seguimiento de nuestra serie.

- **Figura 21:** Distribución global por sexo del receptor.

- **Figura 22:** Distribución del sexo del receptor por grupos de edad.

- **Figura 23:** Distribución de la edad del receptor por grupos.

- **Figura 24:** Distribución de los pacientes por rangos de edad.

- **Figura 25:** Distribución de pacientes en función del diagnóstico preoperatorio.

- **Figura 26:** Distribución de pacientes en función de etiología principal global y disgregados por grupos de edad.

- **Figura 27:** Distribución de pacientes en función de cirugías previas.

- **Figura 28:** Distribución de pacientes según clase funcional NYHA preoperatorio.

- **Figura 29:** Promedio del tamaño del anillo pulmonar en mm por grupos de edad.

- **Figura 30:** Distribución global por sexo del donante.

- **Figura 31:** Distribución del sexo donante por grupos de edad.

- **Figura 32:** Distribución de edad del donante por grupos en años.

- **Figura 33:** Distribución de la edad del donante por rangos de edad.

- **Figura 34:** Promedio de los diámetros del homoinjerto pulmonar por grupos de edad en mm.

- **Figura 35:** Distribución de los diámetros del homoinjerto pulmonar respecto al receptor.

- **Figura 36:** Distribución de los tiempos de congelación en meses.

- **Figura 37:** Distribución del número de procedimiento de Ross en función del cirujano principal.

- **Figura 38:** Representación gráfica del gradiente transpulmonar máximo según técnica quirúrgica empleada.

- **Figura 39:** Distribución de los pacientes en función de procedimientos adicionales a la cirugía de Ross.

- **Figura 40:** Distribución de los tiempos de extracorpórea en minutos de cada procedimiento.

- **Figura 41:** Distribución de los tiempos de isquemia en minutos de cada procedimiento.

- **Figura 42:** Distribución de la muestra según reintervención o libre de reintervención a lo largo del seguimiento.

- **Figura 43:** Distribución de las reintervenciones en función del tipo de procedimiento.

- **Figura 44:** Evolución del porcentaje de pacientes que desarrollaron EHP moderada-severa. EHP: Estenosis de homoinjerto pulmonar.

- **Figura 45:** Evolución del diámetro medio del homoinjerto pulmonar por grupos de edad a lo largo del seguimiento.

- **Figura 46:** GHP_{máx} tras la primera revisión por grupo de edad del donante. GHP: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

- **Figura 47:** GHP_{máx} tras la segunda revisión por grupo de edad del donante. GHP: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

- **Figura 48:** GHP_{máx} tras la última revisión por grupo de edad del donante. GHP: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

- **Figura 49:** Libertad de EHP moderada-severa (GHP \geq 36 mmHg, barra inferior) y reintervención (barra superior) quirúrgico o percutáneo en nuestra serie clínica. EHP: Estenosis del homoinjerto pulmonar; GPH: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.

- **Figura 50:** Libertad de EHP a lo largo el seguimiento en el total de la serie. EHP: Estenosis homoinjerto pulmonar.

- **Figura 51:** Libertad de EHP a lo largo el seguimiento por grupos de edad. EHP: Estenosis homoinjerto pulmonar.

- **Figura 52:** Libertad de reintervención a lo largo el seguimiento en el total de la serie.

- **Figura 53:** Libertad de reintervención a lo largo el seguimiento por grupos de edad.

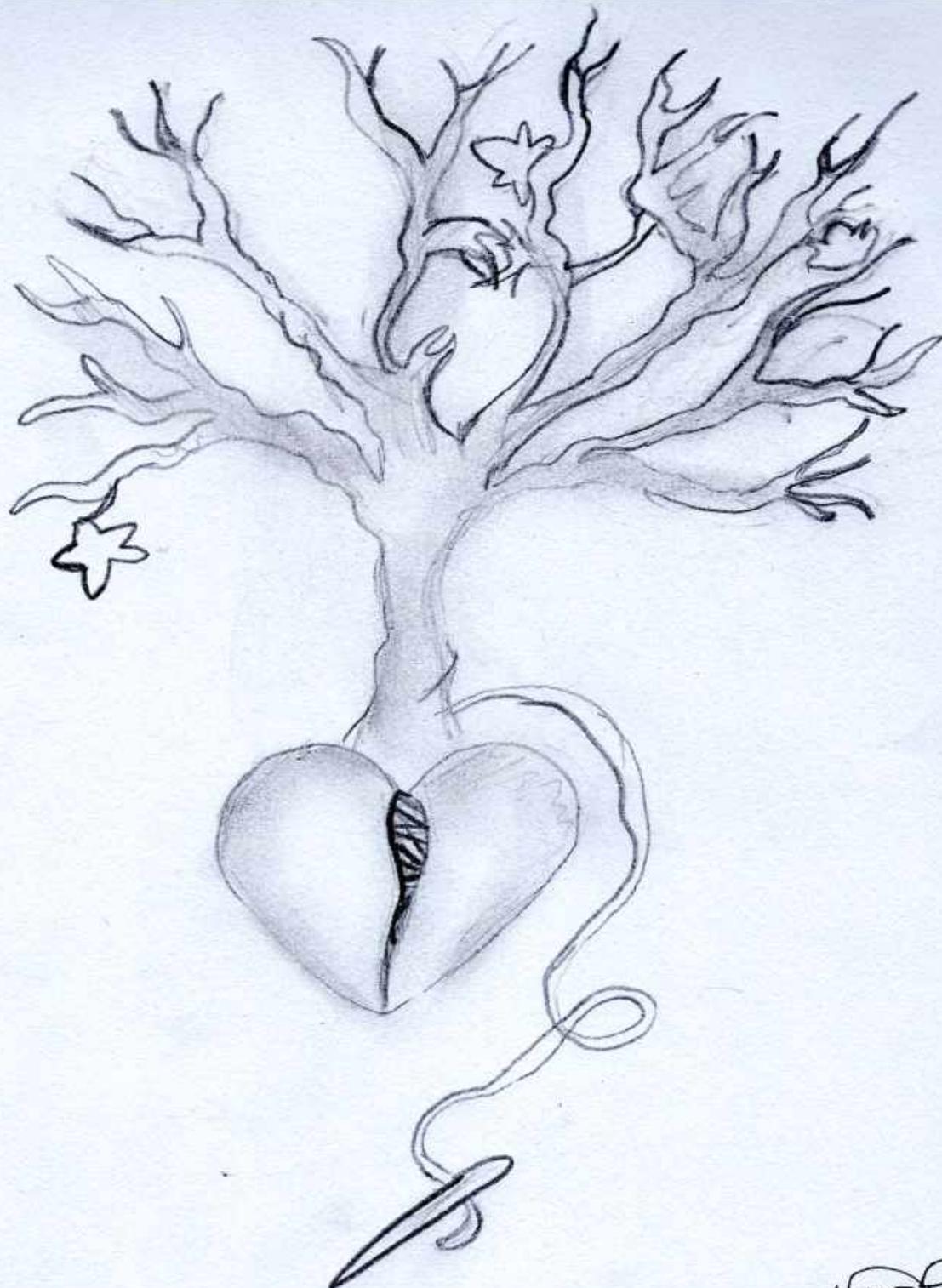
- **Figura 54:** Probabilidad actuarial de permanecer libre de EHP moderada-severa en el total de la serie tras el procedimiento de Ross. EHP: Estenosis de homoinjerto pulmonar.

- **Figura 55:** Probabilidad actuarial de permanecer libre de EHP moderada-severa por grupos de edad tras el procedimiento de Ross. EHP: Estenosis de homoinjerto pulmonar.

- **Figura 56:** Probabilidad actuarial de permanecer libre de reintervención por cualquier causa en el total de la serie.

- **Figura 57:** Probabilidad actuarial de permanecer libre de reintervención por grupos de edad tras el procedimiento de Ross.

- **Figura 58:** Riesgo acumulado de los pacientes incluidos en la muestra disgregados en grupos de edad a lo largo del periodo de seguimiento.
- **Figura 59:** Representación gráfica de la distribución de los GHPmáx dependiendo del cirujano. GHP: Gradiente a través del homoinjerto pulmonar.



MARTAA

CAPÍTULO IX

MARTAA

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO IX. ÍNDICE DE TABLAS

- o **Tabla 1:** Comparación de las características histológicas y topográficas de las cúspides pulmonares y aórticas.
- o **Tabla 2:** Indicaciones frecuentes para la utilización de homoinjertos en la RTSVD. RTSVD: Reconstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho.
- o **Tabla 3:** Variables analizadas y recogidas en el estudio.
- o **Tabla 4:** Clasificación funcional NYHA (Villar bello, *Escala NYHA (New York Heart Association) Valoración funcional de Insuficiencia Cardíaca.*)
- o **Tabla 5:** Cronograma de actividades para el proyecto de investigación.
- o **Tabla 6:** Características basales de los pacientes sometidos al procedimiento de Ross.
- o **Tabla 7:** Distribución de los pacientes según el sexo del receptor global y por grupos de edad.
- o **Tabla 8:** Distribución de los pacientes según la edad del receptor global y por grupos de edad.
- o **Tabla 9:** Distribución de los pacientes según la etiología global y por grupos de edad.
- o **Tabla 10:** Distribución de los pacientes en función de cirugías previas global y por grupos de edad.
- o **Tabla 11:** Promedio del diámetro en mm del anillo pulmonar del receptor.

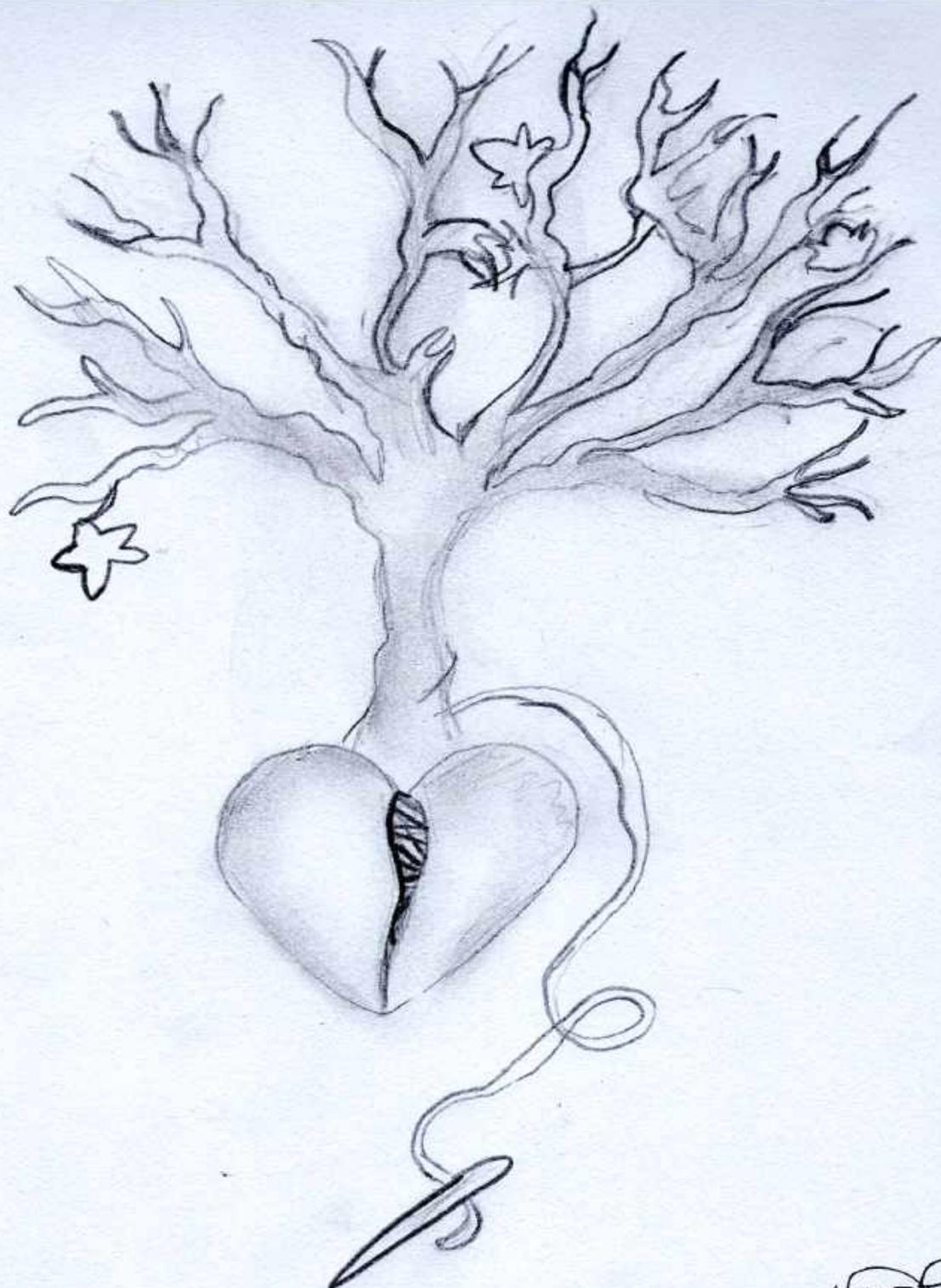
- o **Tabla 12:** Distribución de los pacientes según el sexo del donante, global y por grupos de edad.

- o **Tabla 13:** Distribución de los pacientes según la edad del donante global y por grupos de edad.

- o **Tabla 14:** Promedio de los diámetros del homoinjerto pulmonar global y por grupos de edad en mm.

- o **Tabla 15:** Distribución del tiempo de congelación del homoinjerto pulmonar global y por grupos de edad.

- o **Tabla 16:** Variables asociadas con EHP moderada-severa en nuestra serie, en el análisis univariante. EHP: Estenosis del homoinjerto pulmonar.



MARTAA

CAPÍTULO X

ANEXOS

MARTAA

CAPÍTULO X. ANEXOS

- Anexo 1: Comité de ética de la Investigación de Córdoba.
- Anexo 2: Hoja de recogida de datos.
- Anexo 3: Indicios de calidad.
- Anexo 4: Actividad investigadora durante estudios del doctorado.





Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

M.^a Mercedes Gil Campos, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, comité constituido a tenor de lo establecido en el Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía (BOJA núm. 251 de 27 de diciembre) del que es Presidenta Inmaculada Concepción Herrera Arroyo

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité de Ética de Investigación de Córdoba celebrada el día 29 de octubre de 2018 (Acta nº 281, ref. 4046), se ha estudiado y evaluado el Proyecto de Investigación, titulado: "FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINAMICA Y DISFUNCION DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS EN LA CIRUGIA DE ROSS", Cód. Protocolo HOMROSS-2018, Protocolo versión v1 - 26/09/2018 en el que figura como Investigadora principal Dña. Azahara Fernández Carbonell, del Servicio/UGC Cirugía Cardiovascular HURS, Críticos y Urgencias Pediátricas HURS, habiendo considerado los integrantes de dicho Comité que el citado estudio respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, de la Asociación Médica Mundial, y enmiendas posteriores, y en el Convenio del Consejo de Europa de 1996, relativo a los Derechos Humanos y a la Biomedicina, demostrando sus autores conocer suficientemente los antecedentes y el estado actual del tema que proponen investigar, estando bien definidos sus objetivos y siendo adecuada su metodología, por lo que hacen constar la viabilidad en todos sus términos del proyecto de investigación, estimando que los resultados pueden ser de gran interés.

Se hace constar, de acuerdo con el artículo 18 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, que la presente certificación se emite con anterioridad a la aprobación del acta correspondiente.

En Córdoba, a 31 de octubre de 2018

LA SECRETARIA

LA PRESIDENTA



Fdo.: M^a Mercedes Gil Campos, Secretaria en funciones

Fdo.: Inmaculada Concepción Herrera Arroyo



M.^a Mercedes Gil Campos, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, comité constituido a tenor de lo establecido en el Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía (BOJA núm. 251 de 27 de diciembre) del que es Presidenta Inmaculada Concepción Herrera Arroyo

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité de Ética de Investigación de Córdoba celebrada el día 29 de octubre de 2018 (Acta nº 281, ref. 4046), se ha estudiado y evaluado el Proyecto de Investigación, titulado: "FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINAMICA Y DISFUNCION DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS EN LA CIRUGIA DE ROSS", Cód. Protocolo HOMOROSS-2018, Protocolo versión v1 - 26/09/2018 en el que figura como Investigadora principal Dña. Azahara Fernández Carbonell, del Servicio/UGC Cirugía Cardiovascular HURS,

El Comité de Ética de la Investigación de Córdoba está constituido por los siguientes vocales:

PRESIDENTA

Dña. Inmaculada Concepción Herrera Arroyo. Jefe de Servicio Hematología del HURS

VICEPRESIDENTE

D. José Luis Barranco Quintana. FEA Medicina Preventiva del HURS

SECRETARIO

Dña. María Mercedes Gil Campos. FEA Pediatría del HURS. Secretaria en funciones

VOCALES

D. Gregorio Jurado Caliz. Técnico de Función Administrativa. Licenciado en Derecho del HURS

D. Juan Manuel Parras Rejano. Médico de Familia EBAP, Área Sanitaria Norte de Córdoba

D. Eduardo Morán Fernández. FEA Medicina Intensiva H Infanta Margarita de Cabra

D. Javier Caballero Villarraso, FEA Bioquímica Clínica del HURS

Dña. Beatriz García Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria del Área Sanitaria Norte

D. Rafael Segura Saint-Gerons. Odontólogo C.S. La Carlota. Distrito Sanitario Guadalquivir

D. Carlos José Pérula de Torres. Enfermero de Familia de Atención Primaria. Distrito Sanitario Córdoba

Dña. Esther Pacheco Rodríguez. FEA Farmacología HURS

D. Pedro José Rodríguez Fernández. FEA Traumatología de la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Alto Guadalquivir. Hospital de Montilla.

Dña. Inés Carmen Rodríguez García. Enfermera del HURS

Dña. Sonia García Cabezas. FEA Oncología Radioterápica del HURS

D. Antonio Díaz Valenzuela. Enfermero de la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital Alto Guadalquivir. CHARE Puente Genil.

Dña. Eva M^o Rojas Calvo. Auxiliar Administrativo HURS. Licenciada en Derecho

D. Miguel Ángel Romero Moreno. FEA Cardiología del HURS

D. Manuel Jesús Cárdenas Aranzana. Farmacéutico Hospitalario del HURS

D. Félix Igea Arisqueta. Médico de Familia Área Sanitaria Norte de Córdoba

Dña. María Pleguezuelo Navarro. FEA Digestivo del HURS

Que dicho Comité está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

En Córdoba, a 31 de octubre de 2018

LA SECRETARIA

Fdo.: M^a Mercedes Gil Campos, Secretaria en funciones

LA PRESIDENTA

Fdo.: Inmaculada Concepción Herrera Arroyo



- ANEXO 2: Hoja de recogida de datos

Factores determinantes de la hemodinámica y disfunción de los homoinjertos pulmonares criopreservados implantados en la cirugía de Ross

*Obligatorio

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

NHC *

Tu respuesta

Nombre y apellidos *

Tu respuesta

Edad

Tu respuesta

Sexo

Hombre

Mujer

Peso (Kg)

Tu respuesta _____

Talla (cm)

Tu respuesta _____

Etiología principal

Congénito

No congénito

Cirugías previas

Reemplazo valvular

Reparación valvular

Ninguna

Tamaño del anillo pulmonar (mm)

Tu respuesta

Diagnóstico

- Estenosis
- Insuficiencia
- Ambas
- Endocarditis aguda

Grado NYHA preoperatorio

- Grado I
- Grado II
- Grado III
- Grado IV

Ritmo preoperatorio

- Sinusal
- FA
- Marcapasos permanente

Comorbilidades preoperatorias

- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Insuficiencia renal
- Otros
- Ninguna

DETALLES PERIOPERATORIOS

Circulación extracorpórea (minutos)

Tu respuesta _____

Tiempo de isquemia (minutos)

Tu respuesta _____

Cirujano principal

Procedimientos adicionales

- Aortoplastia de aorta ascendente
- Reemplazo de aorta ascendente
- Cirugía de revascularización coronaria
- Reparación vs. sustitución de válvula mitral
- Miotomía/miectomía del TSVI
- Procedimiento de Mazé
- Konno
- Otros
- Ninguno

DETALLES PERIOPERATORIOS

Fecha de la intervención

DD MM AAAA

__ / __ / ____

Estancia en UCI (días)

Tu respuesta _____

Estancia hospitalaria total (días)

Tu respuesta

Complicaciones postoperatorias inmediatas

- Sangrado
- Infección
- Bloqueo AV
- Otros
- Ninguna

Complicaciones postoperatorias tardías

- Estenosis del homoinjerto
- Insuficiencia del homoinjerto
- Endocarditis
- Redo (homoinjerto)
- Intervenciones percutáneas (Melody)
- Otros
- Ninguna

Cantidad de bolsas sangre

Tu respuesta _____

Cantidad de bolsas de plaquetas

Tu respuesta _____

Cantidad de bolsas de plasma

Tu respuesta _____

ECO-TRASTORÁCIA POSTOPERATORIA INMEDIATA

Gradiente transpulmonar medio (mmHg)

Tu respuesta _____

Gradiente transpulmonar máximo (mmHg)

Tu respuesta _____

Disfunción del ventrículo derecho

Sí

No

Diámetro del anillo (mm)

Tu respuesta

Presencia de estenosis

Leve

Moderada

Severa

No presencia

Afectación de estenosis

Difusa

Anillo

Degeneración de velos

No presencia

Presencia de insuficiencia

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presencia

Reintervenciones

- Stents
- Melody
- Recambio
- Ninguna

EVOLUCIÓN ECO-TRANSTORÁCICA : ANUAL

Gradiente transpulmonar medio (mmHg)

Tu respuesta

Gradiente transpulmonar máximo (mmHg)

Tu respuesta

Disfunción del ventrículo derecho

- Sí
- No

Diámetro del anillo (mm)

Tu respuesta

Presencia de estenosis

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presencia

Afectación estenosis

- Difusa
- Anillo
- Degeneración de velos
- No presencia

Presencia de insuficiencia

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presencia

Reintervenciones

- Stents
- Melody
- Recambio
- Ninguna

ÚLTIMA ECO-TRANSTORÁCICA

Gradiente transpulmonar medio (mmHg) última

Tu respuesta _____

Gradiente transpulmonar máximo (mmHg) última

Tu respuesta _____

Disfunción del ventrículo derecho última

- Sí
- No

Diámetro del anillo (mm) última

Tu respuesta _____

Presencia de estenosis última

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presencia

Afectación de estenosis última

- Difusa
- Anillo
- Degeneración de velos
- No presencia

Presencia de insuficiencia última

- Leve
- Moderada
- Severa
- No presencia

Reintervenciones

- Stents
- Melody
- Recambio
- Ninguna

SITUACIÓN CLÍNICA ACTUAL

Grado NYHA

- Grado I
- Grado II
- Grado III
- Grado IV

Estado clínico

- Sintomático
- Asintomático
- Fallecido

Fecha en caso de fallecimiento

DD MM AAAA

__ / __ / ____

Enviar

- **ANEXO 3: INDICIOS DE CALIDAD.**

o **Artículo relacionado con la tesis:**

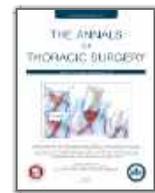
Fernández-Carbonell A, Rodríguez-Guerrero E, Merino-Cejas C, et al. Predictive Factors for Pulmonary Homograft Dysfunction After Ross Surgery: A 20-year Follow-up [published online ahead of print, 2020 Aug 19]. *Ann Thorac Surg.* 2020;S0003-4975(20)31325-4. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.032



The Annals of Thoracic Surgery

Available online 19 August 2020

In Press, Journal Pre-proof [?](#)



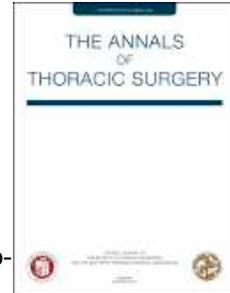
ORIGINAL ARTICLE

texto

Predictive Factors for Pulmonary Homograft Dysfunction After Ross Surgery: A 20-year Follow-up

Azahara Fernández-Carbonell MD ^a  , Enrique Rodríguez-Guerrero MD ^b, Carlos Merino-Cejas MD, PhD ^a, M Teresa Conejero-Jurado MD ^a, Rafael Villalba-Montoro MD, PhD ^c, M Carmen Romero-Morales ^a, Pedro Alados-Arboledas MD, PhD ^a, Jaime Casares-Mediavilla MD ^a, Marta Fernández-Carbonell ^d, Pedro López-Cillero MD, PhD ^e, José Rafael Caro-Barrera PhD ^f

Journal Pre-proof



Predictive Factors for Pulmonary Homograft Dysfunction After Ross Surgery: A 20-year Follow-up

Azahara Fernández-Carbonell, MD, Enrique Rodríguez-Guerrero, MD, Carlos Merino-Cejas, MD, PhD, M Teresa Conejero-Jurado, MD, Rafael Villalba-Montoro, MD, PhD, M Carmen Romero-Morales, Pedro Alados-Arboledas, MD, PhD, Jaime Casares-Mediavilla, MD, Marta Fernández-Carbonell, Pedro López-Cillero, MD, PhD, José Rafael Caro-Barrera, PhD

PII: S0003-4975(20)31325-4

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.032>

Reference: ATS 34155

To appear in: *The Annals of Thoracic Surgery*

Received Date: 3 February 2020

Revised Date: 31 May 2020

Accepted Date: 8 June 2020

Please cite this article as: Fernández-Carbonell A, Rodríguez-Guerrero E, Merino-Cejas C, Conejero-Jurado MT, Villalba-Montoro R, Romero-Morales MC, Alados-Arboledas P, Casares-Mediavilla J, Fernández-Carbonell M, López-Cillero P, Caro-Barrera JR, Predictive Factors for Pulmonary Homograft Dysfunction After Ross Surgery: A 20-year Follow-up, *The Annals of Thoracic Surgery* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.032>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 by The Society of Thoracic Surgeons



Javier Caballero Villarraso, Secretaria en funciones del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, comité constituido a tenor de lo establecido en el Decreto 439/2010, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía (BOJA núm. 251 de 27 de diciembre)

CERTIFICA

Que consultados los expedientes obrantes en este Comité, se comprueba que a fecha del presente certificado, consta que Dña. Azahara Fernández Carbonell con NIE 76.440.107-K, del servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital U. Reina Sofía, aparece como investigador/a en los siguientes estudios clínicos:

Título: “Valoración de las variaciones de los parámetros de termografía cutánea durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Sus implicaciones y correlación con los parámetros clínicos”

Código: VTCCPc-2017

Investigadora colaboradora

Título: “Factores preoperatorios que influyen en la presencia de complicaciones y morbilidad post-cirugía cardíaca en pacientes con disfunción ventricular severa. Estudio observacional prospectivo”

Código: OR-OB-01-2014

Investigadora colaboradora

Título: “Registro universal de implantación de prótesis de válvula aórtica de Sorin – Sorin Universal Registry on Aortic Valve Replacement”

Código: APR001

Investigadora colaboradora

Título: “Registro multicéntrico europeo para evaluar los resultados en pacientes con cirugía de bypass coronario con injerto: Tratamiento de conductos vasculares con DuraGraft®, un novedoso inhibidor del daño endotelial”

Código: 005-01

Investigadora colaboradora

Título: “ESTUDIO DE FASE 3, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE QPI-1002 EN LA PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RENALES GRAVES (MAKE) EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA (AKI) DESPUÉS DE CIRUGÍA CARDÍACA”.

Código de protocolo: QRK309

Investigadora colaboradora

Título: “FACTORES DETERMINANTES DE LA HEMODINAMICA Y DISFUNCION DE LOS HOMOIJERTOS PULMONARES CRIOPRESERVADOS IMPLANTADOS EN LA CIRUGIA DE ROSS”

Código: HOMROSS-2018

Investigadora principal

Lo que se firma en Córdoba, a 29 de abril de 2020

Firmado por CABALLERO VILLARRASO JAVIER

- 30541937F

Fecha: 30/04/2020 01:03:14 CEST

Fdo.: Javier Caballero Villarraso

Disfunción del homoinjerto y reintervención después de la cirugía de Ross

