

# Xenoinjerto de Carpentier-Edwards: evolución a los 13 años

J.A. Casillas, R. Llorens, J. Herreros, A. Martín Trenor y R. Arcas

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra Pamplona.

## RESUMEN

Desde mayo de 1970 a noviembre de 1973, se implantaron prótesis de Carpentier-Edwards, modelos 6611 y 2611, en 43 enfermos.

En los primeros días del postoperatorio fallecieron 8 enfermos y tardíamente siete y hemos perdido durante el seguimiento a 10 enfermos más.

En 14 de los 18 pacientes supervivientes fue necesario reemplazar la prótesis tras un período que osciló de 24 a 145 meses. Durante el recambio de la prótesis sólo falleció un enfermo. Cuatro enfermos permanecen con su primitiva válvula tras 125, 139, 141 y 148 meses, respectivamente; tres válvulas están en posición aórtica y una en posición mitral. El estado clínico de estos pacientes es de grado funcional I de la NYHA.

Las válvulas explantadas presentaron, aisladas o combinadas: calcificaciones, perforaciones o roturas de las cúspides, fibrosis.

Este estudio, a pesar del reducido número de enfermos, analiza la evolución de la primera prótesis de Carpentier-Edwards comercializada. Es de destacar la persistencia de cuatro válvulas implantadas tras 10 años y la baja mortalidad y morbilidad durante su sustitución que presenta la serie.

# **CARPENTIER-EDWARDS XENOGRAFT: 13 YEARS OF FOLLOW-UP**

## **ABSTRACT**

Forty-three patients underwent valvular replacement with Carpentier-Edwards xenografts, models 6611 or 2611, from may 1970 until november 1973.

Eight patients suffered an early dead, 10 patients were lost during the follow-up and 7 patients died during the late follow-up.

The 18 remaining patients had the following evolution: 14 of them needed valvular replacement —1 dead— in varying times, ranging from 24 to 145 months. Four patients keep their first prostheses after 125, 139, 141 and 148 months. Three of the valves are in aortic position and one in mitral position. The whole of this group are in functional class 1 according to NYHA.

The anatomopathological findings in the explanted prostheses are isolated or combined: calcifications, lacerations, perforations and fibrosis.

In spite of the small number of patients, this study analyzes, the evolution of the first commercialized series of Carpentier-Edwards xenografts. We want to remark the survival of four prostheses after more than 10 years of implantation and the relative low mortality and morbidity during explantation.

## **INTRODUCCION**

La necesidad de emplear sustitutivos valvulares en el tratamiento de diversas lesiones de la válvula aórtica indujo a varios autores a utilizar homoinjertos aórticos de cadáver e implantarlos en posición subcoronaria. Estos homoinjertos fueron conservados con diferentes técnicas e insertados, bien de forma libre, bien montados en un anillo o soporte<sup>1,2</sup>.

La dificultad en conseguir este tipo de válvulas y la diversidad en los resultados con ellas obtenidos, debido a los diferentes métodos de preservación, motivó la búsqueda de otros sustitutos con las mismas, o parecidas, características biológicas. En la búsqueda del sustituto protésico ideal se utilizaron tejidos autólogos como la fascia lata y la válvula pulmonar<sup>3-8</sup>.

La otra vía emprendida hacia ese mismo fin fue la de la utilización de injertos heterólogos en el recambio de las válvulas lesionadas. Así, Binet et al<sup>9,10</sup> sustituyeron, por primera vez, la válvula aórtica por un heteroinjerto porcino conservado en una solución mercurial e insertado de forma libre en posición subcoronaria. Los trabajos de este grupo y los de otros desarrollaron unos heteroinjertos porcinos conservados fundamentalmente en glutaraldehído a diferentes concentraciones y que, montados en soportes, facilitaron su implantación en diferentes localizaciones, no sólo en posición aórtica<sup>11-14</sup>.

En los inicios de la década de los setenta aparecieron comercializados dos tipos de heteroinjertos porcinos útiles para el reemplazamiento valvular: la prótesis de Carpentier-Edwards<sup>15</sup> y el xenoinjerto de Hancock<sup>16,17</sup>, conservadas ambas en soluciones de glutaraldehído.

Aparte de la experiencia clínica del grupo de París con el primer modelo de la válvula de Carpentier-Edwards, de la que se ha informado parcial<sup>18</sup> y totalmente<sup>19</sup>, no aparecieron en la literatura otros trabajos en relación a la evolución y a los hallazgos encontrados tras la utilización clínica de esta prótesis biológica.

Nuestra intención al comunicar los resultados obtenidos con esta pequeña serie de enfermos es la de sumar datos al conocimiento del desarrollo de los heteroinjertos porcinos con un punto de vista histórico y no con implicaciones clínicas de utilidad en estos momentos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Desde mayo de 1970 a noviembre de 1973 se utilizó la prótesis de Carpentier-Edwards, modelos 2611 y 6611, en 43 enfermos.

En el seguimiento a largo plazo hemos perdido a 10 enfermos, bien por fallecimiento precoz o tardío, bien por imposibilidad de recabar datos acerca de ellos; de este modo la serie queda reducida a 33 enfermos; disponemos de información sobre su evolución hasta la actualidad en todos ellos.

El grupo lo constituyen 17 hombres y 16 mujeres, de 15 a 58 años de edad (fig. 1). A 18 enfermos se les sustituyó la válvula aórtica y a 12 pacientes la válvula mitral; se efectuaron dos dobles recambios mitroaórticos, y una válvula tricúspide se sustituyó por enfermedad de Ebstein. Se implantaron un total de 35 válvulas de Carpentier-Edwards. Los procedimientos quirúrgicos realizados en estos enfermos se relacionan en la tabla 1.

El estudio de supervivencia actuarial de enfermos y de las válvulas implantadas se realizó siguiendo los criterios de Bodmar et al<sup>20</sup>.

## RESULTADOS

Aparte de los 10 enfermos de los que no disponemos de datos, en los primeros días del postoperatorio fallecieron 8 enfermos: 2 pacientes del grupo aórtico, cuatro del grupo mitral, uno sometido a doble recambio valvular y la paciente a la que se le sustituyó la válvula tricúspide. Tardíamente fallecieron 7 enfermos: cuatro del grupo aórtico y tres sometidos a sustitución valvular mitral (tabla 2).

En los enfermos a los que se les recambió la válvula aórtica hubo tres episodios de endocarditis infecciosa, dos de ellos fatales, y dos episodios de embolismo sistémico. En el grupo de pacientes a los que se les sustituyó la válvula mitral hubo dos episodios de endocarditis infecciosa, con un fallecimiento y ningún episodio de embolismo sistémico. En catorce enfermos fue necesario reemplazar la prótesis de Carpentier-Edwards tras un período de tiempo que osciló entre 24 y 145 meses (tabla 3).

Se obtuvieron, para estudio anatomopatológico, 18 válvulas, bien durante su explantación bien en el estudio de necropsia. El estudio de estas prótesis objetivó la presencia de calcificaciones en el 50 % de ellas, desgarros en el 44 % y perforaciones en el 38 % (tabla 4, fig. 2). En las figuras 3 y 4 se representan las curvas de supervivencia actuarial a los 12 años de los enfermos y la curva de supervivencia de las válvulas implantadas en estos enfermos.

En la actualidad permanecen implantadas cuatro válvulas tras 125, 139, 141 y 148 meses, respectivamente. Tres están en posición aórtica y la otra en posición mitral. Los enfermos, aunque la válvula presenta algún grado de disfunción, confirmada angiocardiográficamente, permanecen en grado funcional I de la NYHA con la medicación adecuada (fig. 5).

En los enfermos sometidos a sustitución de la prótesis, exceptuando el que falleció durante la explantación (tabla 3) (mortalidad del 7,2 %; uno de 14 enfermos), el estado clínico es satisfactorio. Una enferma dio a luz una niña tras la sustitución de su prótesis de Carpentier.

## DISCUSION

Las modificaciones introducidas en los métodos de conservación de los heteroinjertos se produjeron como consecuencia de las complicaciones aparecidas en su utilización clínica. En un principio se pensaba que el heteroinjerto funcionaría como un armazón o trama en el que las células del receptor crecerían produciendo una regeneración valvular

por un proceso de sustitución. Las primeras técnicas de conservación en soluciones mercuriales o en formaldehído al 4 % fueron efectivas a corto plazo pero la evolución posterior de las válvulas así tratadas no fue tan positiva como se esperaba<sup>11</sup>. El estudio de los heteroinjertos conservados en estos medios demostró que habían tenido lugar reacciones inmunológicas contra las válvulas implantadas. El colágeno de las valvas estaba degenerado, influyendo este hecho en la durabilidad de las válvulas. El hipotético proceso de regeneración no era tal y se estaba produciendo un proceso manifiesto de desnaturalización y degeneración del tejido implantado.

Estas consideraciones llevaron a cambiar el concepto de heteroinjerto y buscar nuevos métodos de preservación hística. El principio básico fue el de modificar el tejido para lograr una pérdida completa de la antigenicidad y mejorar la ultraestructura, de manera que la durabilidad de la válvula no dependiera del crecimiento hístico o encapsulación. Los hallazgos inmunológicos y la desnaturalización de las fibras de colágeno llevaron al empleo del glutaraldehído para evitar la desnaturalización del mismo y a utilizar un procedimiento de oxidación, con metaperyodato sódico, para eliminar la antigenicidad del injerto.

Estas modificaciones en el manejo de las válvulas aórticas de cerdo, junto a su montaje en un anillo o soporte, se hicieron con dos fines principales: aislar el injerto de los tejidos adyacentes evitando su colonización por parte del receptor y facilitar su implantación en cualquier posición, auriculoventricular o ventriculoarterial; se origina así un nuevo concepto de sustituto valvular, la bioprótesis<sup>18</sup>.

Una vez estandarizados los procesos de conservación y montaje de los heteroinjertos porcinos, la industria los manufacturó a gran escala facilitando una difusión más amplia.

El grupo de París implantó la primera serie de válvulas de Carpentier-Edwards comercializada en 65 enfermos<sup>19</sup>. En esta primera serie, sobrevivieron al postoperatorio precoz 55 pacientes y otros 5 enfermos más fueron perdidos de seguimiento a largo plazo. La incidencia de fallos o disfunciones valvulares a los 5 y 12 años fue del 32 y del 68 %, respectivamente. La lesión valvular venía representada por calcificaciones (86 %), desgarros o roturas en los velos valvulares y perforaciones de los mismos. En nuestra experiencia con 18 válvulas explantadas las alteraciones morfológicas, con calcificaciones, fibrosis y desgarros valvulares, son similares a las descritas anteriormente.

La alta incidencia de calcificaciones en esta prótesis parece estar relacionada con el proceso de oxidación seguido para suprimir la antigenicidad del tejido. Los desgarros y roturas del tejido valvular pueden estar originados por el empleo de postes o patas rígidas en el anillo de montaje. La rigidez en los postes hace que el estrés a que son sometidos los velos valvulares en su zona de inserción en el poste sea intenso y se produzcan desgarros en los velos. La posterior utilización de postes flexibles que reduzcan la tensión en el borde libre de la cúspide en un 90 %<sup>14</sup> se hizo con el ánimo de aumentar la supervivencia de las prótesis disminuyendo el número de disfunciones valvulares por este motivo.

Los malos resultados obtenidos con este método de preservación llevaron a suprimir el proceso de oxidación y a utilizar un anillo flexible de Elgiloy en la segunda generación de válvulas de Carpentier-Edwards<sup>21</sup>.

Es de resaltar la alta mortalidad registrada por Carpentier et al<sup>19</sup> en el momento del recambio de las prótesis disfuncionantes. En sus manos la sustitución de la válvula mitral comportó una mortalidad del 50 % y el recambio aórtico del 21 %. En nuestra experiencia, 14 enfermos necesitaron sustitución de su prótesis de Carpentier-Edwards por disfunción, con un solo fallecimiento en el postoperatorio inmediato por bajo gasto cardiaco (mortalidad del 7,2 %). Probablemente, las innovaciones en las técnicas de perfusión cardiopulmonar, las mejoras en los métodos de protección miocárdica y de asistencia postoperatoria, junto a un seguimiento clínico estricto de los enfermos no permitiendo que la disfunción de la prótesis deteriorara seriamente la función miocárdica, sean los responsables de la baja mortalidad y morbilidad en nuestra serie.

Actualmente cuatro válvulas de Carpentier-Edwards, en nuestra serie, permanecen implantadas tras 10 años (entre 10,5 y 12,8 años). A pesar del estado clínico de estos pacientes, estas válvulas presentan algún grado de disfunción que ha sido confirmado angiocardiográficamente. Sin embargo, la repercusión funcional y clínica, en estos momentos, en los pacientes no obliga a su sustitución. No obstante, pensamos que, probablemente, en un futuro nos veremos obligados a su explantación.

Desde el cese de la fabricación de estos modelos de bioprótesis se han incorporado diferentes métodos de preservación y nuevos conceptos en la fabricación de los anillos de montaje encaminados a mejorar el funcionamiento de los heteroinjertos y a lograr una duración, una vez implantados, lo más amplia posible<sup>22-25</sup>.

## **ADDENDUM**

Desde el envío del manuscrito, dos enfermas portadoras de prótesis de Carpentier-Edwards en posición aórtica fueron sometidas a reemplazo de su bioprótesis. En la primera paciente se sustituyó la bioprótesis por una prótesis de Björk y se realizó una comisurotoma mitral a los 153 meses de la implantación de la prótesis de Carpentier. En la segunda paciente se implantaron dos prótesis de Björk, en posición mitral y aórtica, a los 127 meses de la sustitución aórtica por la bioprótesis. Ambas pacientes evolucionaron satisfactoriamente. Las características anatomopatológicas de las válvulas explantadas fueron similares a las descritas anteriormente.

En la actualidad permanecen implantadas dos prótesis de Carpentier-Edwards en posición mitral y aórtica a los 151 y 149 meses de su inserción, respectivamente.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 1962; 2: 487.
2. Barratt-Boyes BG. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax* 1964; 19: 131-150.
3. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54: 465-470.
4. Ionescu MI, Ross DN, Deac R, Wooler GH. Heart valve replacement with autologous fascia lata. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 331-354.
5. Ionescu MI, Pakrashi BC, Mary DAS. Long-term evaluation of tissue valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 361-379.

6. Manhas DR, Rittenhouse EA, Mohri H. Aortic valve replacement with a pulmonic valve homograft. A report of 9 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 59: 432-437.
7. González-Lavin L, Geens M, Ross DN. Pulmonary valve autograft for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 322-330.
8. Ross DN. Biological valves: their performance and prospects. *Circulation* 1972; 45: 1.259-1.272.
9. Binet JP, Durán CG, Carpentier A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet* 1965; 2: 1.275.
10. Binet JP, Planche C, Weiss M. Heterograft replacement of the aortic valve. En: Ionescu MI, Ross DN, Wooler GH, ed. *Biologic tissue in heart valve replacement*. Londres, Butterworth, 1972; 409-444.
11. 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: 467-483.
12. Angell WW, Buch WS, Iben AB. Formalin preservation of porcine heterografts. En: Ionescu MI, Ross DN, Wooler GH, ed. *Biologic tissue in heart valve replacement*. Londres, Butterworth, 1972; 543-552.
13. Kaiser GA, Hancock WD, Lukban SB, Litwak RS. Clinical use of a new design xenograf heart valve prosthesis *Surg Forum* 1969; 20: 137-141.
14. Reis RL, Hancock WD, Yarbrough JW, Glancy DL, Marrow AG. The flexible stent: a new concept in the fabrication of tissue valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971 62: 683-689, 693-695.
15. Carpentier A, Deloche A, Relland J et al. Six-year followup of glutaraldehyde-preserved heterografts. With particular reference to the treatment of congenital valve malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 771-782.
16. Horowitz MS, Goodman DJ, Fogarty TJ, Harrison DC. Mitral valve replacement with the glutaraldehyde-preserved porcine heterograft. Clinical, hemodynamic and pathological correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67: 885-895.
17. Cohn LH, Lamberti JJ, Castañeda AR, Collins JJ Jr. Cardiac valve replacement with the stabilized glutaraldehyde porcine aortic valve: Indications, operative results and follow-up. *Chest* 1975; 68 162-165.
18. Carpentiner A, Dubost Ch. From xenograft to bioprosthesis: Evolution of concepts and techniques of valvular xenografts. En: Ionescu MI, Ross DN, Wooler GH, ed. *Biologic tissue in heart valve replacement*. Londres, Butterworth, 1972; 515-541.
19. Deloche A, Perier P, Bourezak H et al. A 14-year experience with valvular bioprostheses: valve survival and patient survival. En: Cohn LH, Gallucci V, ed. *Cardiac bioprostheses*. Nueva York, Yorke Medical Books, 1982; 25-34.
20. Bodnar E, Haberman S, Wain WH. Comparative method for actuarial analysis of cardiac valve relacement. *Br Heart J* 1979, 42: 541-552.
21. Lefrak EA, Starr A. *Cardiac valve prostheses*. Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1979: 309.
22. Wright JTM, Aberhardt CE, Gibbs ML, Saul T, Gilpin CB. Hancock II - An improved bioprosthesis. En: Cohn LH, Gallucci V, ed. *Cardiac bioprostheses*. Nueva York, Yorke Medical Books, 1982; 425-444.

23. Oyer PE, Stinson EB, Miller DC et al. Clinical analysis of the Hancock porcine bioprosthesis. En: Cohn LH, Gallucci V, ed. Cardiac bioprostheses. Nueva York, Yorke Medical Books, 1982; 539-551.
24. Lentz DJ, Pollock EM, Olsen DB, Andrews EJ, Murashita J, Hastings WL. Inhibition of mineralization of glutaraldehyde-fixed Hancock bioprosthetic heart valves. En: Cohn LH, Gallucci V, ed. Cardiac bioprostheses. Nueva York, Yorke Medical Books, 1982; 306-319.
25. Carpentier A, Nashref A, Carpentier S et al. Prevention of tissue valve calcification by chemical techniques. En Cohn LH, Gallucci V, ed. Cardiac bioprostheses. Nueva York, Yorke Medical Books, 1982; 320-327.



<b>Tabla 1.</b> Cirugía realizada	
<b>Cirugía</b>	<b>Pacientes</b>
Sustitución aórtica	18
Sustitución mitral	12
Sustitución mitroaórtica	2
Sustitución tricúspide	1
Anuloplastia mitral de Carpentier	3
Anuloplastia tricúspide de Carpentier	4
Comisurotomía mitral	1
Comisurotomía tricúspide	1
Prótesis de Starr aórtica	1

<b>Tabla 2. Causas de mortalidad tardía</b>			
<b>Sexo</b>	<b>Válvula sustituida</b>	<b>Intervalo (meses)</b>	<b>Causa de la muerte</b>
V	Aórtica	90	Muerte súbita
V	Aórtica	8	Infección esternal, hemorragia
V	Aórtica	10	Endocarditis ( <i>P. aeruginosa</i> )
M	Aórtica	10	Endocarditis
M	Mitral	4	Sepsis estafilocócica
M	Mitral	28	Hepatitis, ICC, hemorragia cerebral
M	Mitral	40	Endocarditis

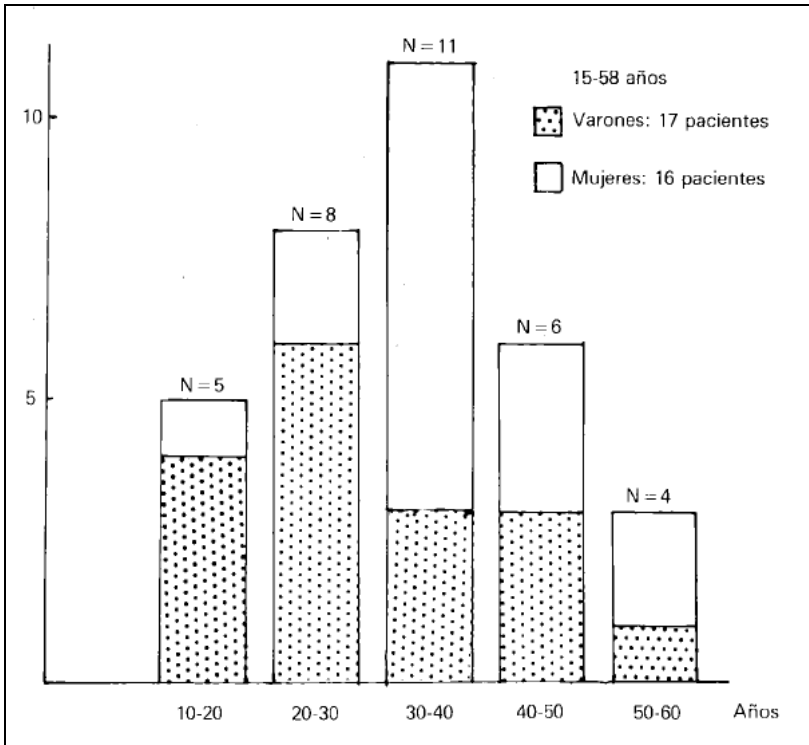
ICC: insuficiencia cardiaca congénita.

<b>Tabla 4. Características morfológicas de las válvulas explantadas</b>		
<b>Característica</b>	<b>Nº</b>	<b>(%)</b>
Calcificación	9	50
Rotura de cúspide	8	44
Perforaciones	7	38
Fibrosis	7	38
Invasión de tejido conectivo	4	22
Trombosis	2	11
Vegetaciones	1	5
Total de válvulas	18	100

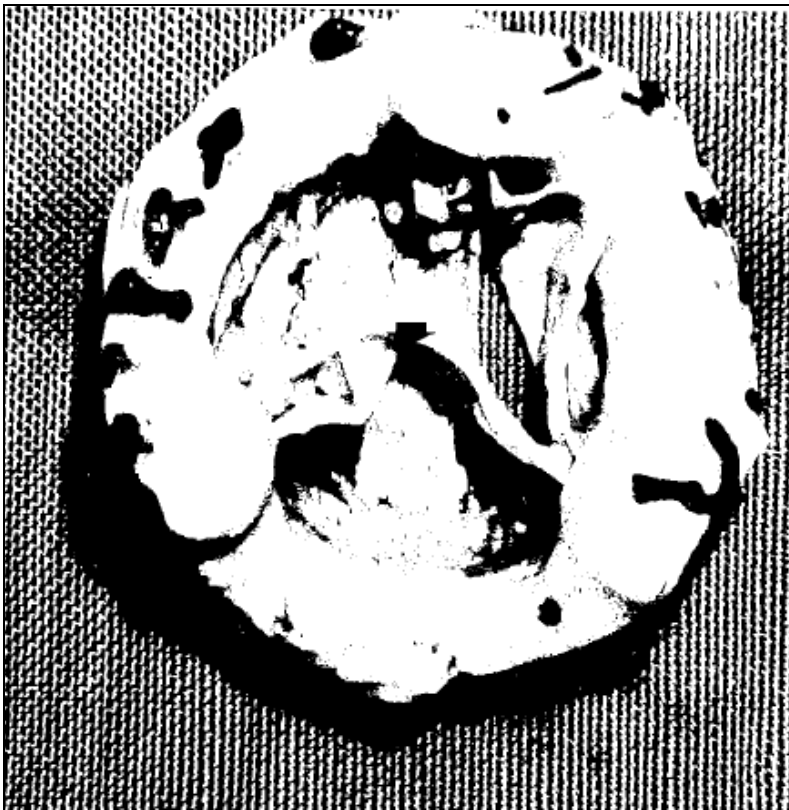
**Tabla 3.** Reintervenciones sobre la prótesis de Carpentier-Edwards

Edad en implantación (años)	Sexo	Lesión valvular	Tamaño	Cirugía asociada	Intervalo de explantación (meses)	Válvula implantación	Estado de la válvula explantada	Estado clínico
16	V	DLM	n° 32	—	24	Björk M	Tr, Ca	Asintomático
38	M	DLM	n° 33	—	36	Starr M	F	Asintomática
24	V	DLM	n9 32	—	103	Björk M	R	Asintomático
32	M	DLM	n° 30	—	37	Björk M	R, F,	Grado I NYHA
19	V	DLH	n° 32	—	52	Björk M	Ca, F, P	
		DLAo	n° 27	ACT		Björk M	Ca, F, P	Asintomático
		IT		—				
34	M	EAO	n° 29	—	145	Björk Ao	Ca, F, P, R	Asintomática
17	M	DLM		ACM	40	Björk M		Asintomática
		EAO	n° 27	—		Björk Ao	Ca, P	Parto normal
28	V	DLM		AC, CoM	61	Björk M	P, F, R	Asintomático
		DLAo	n° 28	—		Björk Ao	P, F, R	
23	V	EAO	n° 29	—	41	Björk Ao	Ca	Grado I NYHA
32	V	DLAo	n° 31	—	83	Hancock Ao	Ca, R	Asintomático
21	V	EAO	n° 29	—	27	Björk Ao		Asintomático
21	V	DLAo	n° 28	—	65	Björk Ao	P, R, Ca, F	Asintomático
37	V	IAo	n° 31	—	94	Hancock Ao	R, P, F	Asintomático
46	V	IAo	n° 29	—	100	Björk M	F, Tr	Fallecimiento durante la reoperación

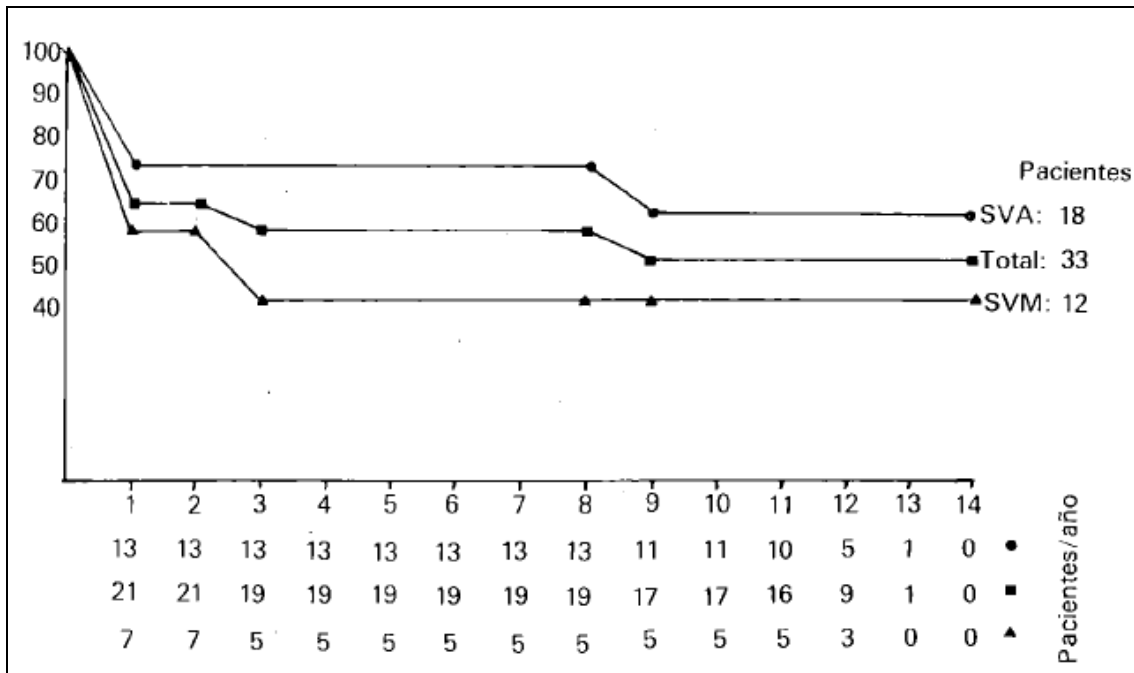
AC: anuloplastia de Carpentier; Ao: aórtica; Ca: Calcificación; Co: comisurotomía; DLAo: doble lesión aórtica; DLM: doble lesión mitral; EAO: estenosis aórtica; F: fibrosis; H: Hancock; IAo: insuficiencia aórtica; IT: insuficiencia tricúspide; M: mitral; P: perforación de cúspide; R: rotura de cúspide; T: tricúspide; Tr: trombosis.



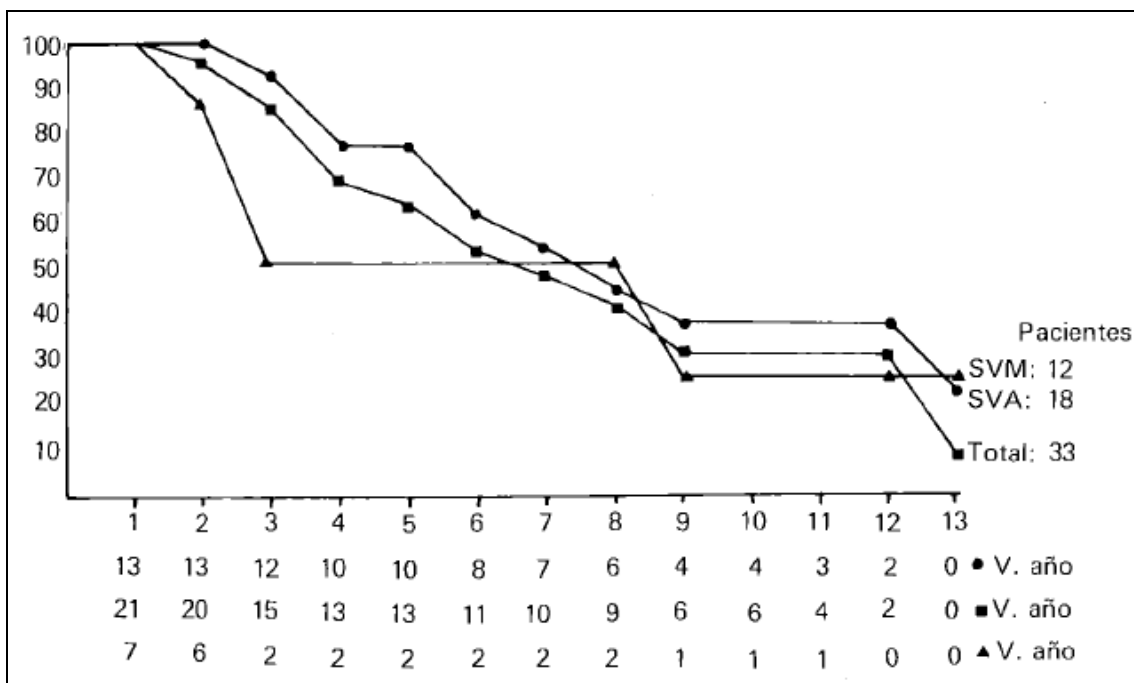
**Figura 1.** Distribución por sexo y edad de los enfermos a los que se les implantó la prótesis de Carpentier-Edwards.



**Figura 2.** Válvula de Carpentier-Edwards implantada en posición aórtica con calcificaciones en dos velos valvulares y una perforación (↓).



**Figura 3.** Representación actuarial de la supervivencia de los enfermos sometidos a sustitución valvular por prótesis de Carpentier-Edwards. En el eje horizontal están representados el número de enfermos al inicio de cada año, en el período de observación. SVA: sustitución valvular aórtica; SVM: sustitución valvular mitral.



**Figura 4.** Curva de supervivencia actuarial de las válvulas de Carpentier-Edwards implantadas. En el eje horizontal están representadas el número de válvulas al inicio de cada año, en el periodo de observación. SVA: sustitución valvular aórtica; SVM: sustitución valvular mitral.



**Figura 5.** Válvula en posición aórtica tras 130 meses de implantación con una ligera regurgitación (grado I-II), que persiste insertada.