

1600 cirugías mitrales: impacto de la edad en la sobrevida

PABLO F. RUDA VEGA¹, MARCOS NORES², ALEXANDRE COLAFRANCESCHI³, JOSÉ L. NAVIA⁴, EUGENE BLACKSTONE⁵, BRUCE W. LYTLE⁶, DELOS M. COSGROVE⁷

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la relación entre la edad, la patología, el tratamiento y los resultados de los pacientes operados por enfermedad mixomatosa mitral.

Antecedentes

La enfermedad mitral degenerativa es frecuente en pacientes añosos. Suele presentarse con enfermedades más avanzadas, con un número mayor de comorbilidades, lo cual disminuye la posibilidad de realizar una plástica mitral e incrementa el riesgo quirúrgico.

Material y métodos

Desde 1985 a 1996, en The Cleveland Clinic Foundation se operaron 1.631 pacientes con enfermedad mixomatosa mitral. Se realizaron 1.283 plásticas y 348 reemplazos. El rango de edad fue de 18 a 89 años. El análisis multivariado se utilizó para evaluar la relación entre la edad, la patología, el tratamiento y los resultados en el largo plazo.

Resultados

Los pacientes añosos poseen mayor enfermedad coronaria ($p < 0,0001$), fibrilación auricular ($p < 0,0001$), mayor masa ventricular izquierda ($p < 0,09$) y mayor tamaño de la aurícula izquierda ($p < 0,0001$). La patología mitral fue más severa entre los ancianos, con más calcificaciones ($p < 0,0001$). La edad se asoció con una incidencia menor de plásticas ($p < 0,0001$) y una mortalidad hospitalaria mayor ($p < 0,0001$) y menor sobrevida ($p < 0,0001$). Las plásticas demostraron tener una sobrevida mayor en comparación con los reemplazos valvulares, y la magnitud de ese beneficio aumentó con la edad del paciente.

Conclusión

La gravedad de la patología de la enfermedad mitral y las comorbilidades aumentan con la edad. Las plásticas mitrales demostraron un claro beneficio de sobrevida entre el grupo de pacientes de mayor edad. Las plásticas mitrales son preferibles en los pacientes añosos con enfermedad mixomatosa mitral.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:270-274.

Recibido: 10/2003

Aceptado: 6/2004

Dirección para separatas:

Dr. Pablo F. Ruda Vega - Emilio

Mitre 537 - 2° Piso, Depto. 48 -

(C1424AYK) Buenos Aires,

Argentina - Tel. 4433-0519

e-mail: prudavega@hotmail.com

Palabras clave

> Insuficiencia valvular mitral - Cirugía

INTRODUCCIÓN

Con las técnicas actuales, la gran mayoría de las insuficiencias mitrales degenerativas se pueden reparar. (1-5) Las ventajas de las plásticas mitrales sobre el reemplazo valvular han sido descriptas previamente (1, 2) e incluyen menor incidencia de endocarditis y reoperaciones, menor incidencia de sangrados y fenómenos tromboembólicos, mayor sobrevida y mayor preservación de la función ventricular. Estas ventajas en general se analizaron en poblaciones de pacientes relativamente jóve-

nes. (1, 2, 6-8) Sin embargo, es cada vez más frecuente operar pacientes mayores que se encuentran en la octava o novena década de sus vidas. (9-13) En estos pacientes de edad avanzada, la enfermedad cardíaca y la cirugía se ven influidas fuertemente por la edad. (14, 15)

El objetivo del presente trabajo es analizar la relación que existe entre la edad de los pacientes y la patología valvular mitral, analizando su influencia en los resultados, especialmente tratando de saber si el hecho de realizar una plástica mitral aumenta la sobrevida en pacientes de mayor edad.

Departamento de Cirugía Torácica y Cardiovascular. The Cleveland Clinic Foundation. Cleveland, Ohio, Estados Unidos.

¹ Médico de Planta Hospital Universitario Austral. Ex Jefe de Residentes The Cleveland Clinic Foundation (2001-2003). ² Ex Jefe de Residentes The Cleveland Clinic Foundation (2000-2003). ³ Ex Residente The Cleveland Clinic Foundation (2001-2003). ⁴ Médico de Planta The Cleveland Clinic Foundation. ⁵ Médico de Planta The Cleveland Clinic Foundation. ⁶ Médico de Planta The Cleveland Clinic Foundation. ⁷ Jefe de Servicio Thoracic and Cardiovascular Surgery The Cleveland Clinic Foundation.

MATERIAL Y MÉTODOS

La definición de enfermedad degenerativa de la válvula mitral se basó en criterios estándares extraídos de la revisión de informes anatomopatológicos, ecocardiogramas y el parte operatorio. Si el informe microscópico anatomopatológico revelaba cambios degenerativos mixomatosos, se clasificaba como enfermedad mixomatosa. Cuando los informes anatomopatológicos no estaban disponibles, se clasificaban como mixomatosas si en el ecocardiograma o durante la cirugía presentaban los hallazgos típicos de prolapso de la valva anterior causado por elongación o ruptura de las cuerdas tendinosas, junto con el engrosamiento característico de las valvas. Se tuvo especial cuidado en excluir aquellos pacientes con insuficiencia mitral isquémica. Se excluyeron las reoperaciones, los que recibieron cirugía concomitante de la válvula aórtica, de la aorta, procedimiento de Cox-Maze y remodelación ventricular (procedimientos de D'or, Batista o similares).

Con estos criterios se identificaron los pacientes operados en The Cleveland Clinic Foundation entre enero de 1985 y diciembre de 1996. En nuestra base de datos, el Registro de Información Cardiovascular (CVIR), se identificaron 1.631 pacientes que cumplían con estos criterios. Esta base de datos contiene detalles demográficos, clínicos, patológicos, quirúrgicos y del seguimiento de todos los pacientes que son operados en nuestra institución, los cuales son incluidos simultáneamente con el tratamiento del paciente. Estos datos fueron aprobados por The Cleveland Clinic Foundation's Institutional Review Board para su uso en investigación clínica.

La decisión de realizar la cirugía mitral y el tipo de procedimiento fue tomada por el cardiólogo y el cirujano. De los 1.631 pacientes, a 1.283 se les pudo realizar una plástica mitral y a 348 se les realizó el reemplazo valvular. La severidad de la insuficiencia mitral se graduó ecocardiográficamente de 0 a 4+. Todos tenían al menos insuficiencia mitral moderada en el ecocardiograma (2+ o más). La plástica valvular más frecuente fue la anuloplastia, usada en el 88% de los pacientes.

De los pacientes a quienes se les reemplazó la válvula, el 67% recibieron biológicas. La cirugía de revascularización coronaria concomitante se realizó en el 34% de los pacientes con reemplazos y en el 27% de los pacientes con plásticas.

Al 100% de los pacientes se les realizó al menos un ecocardiograma transtorácico (ETT) o transesofágico (ETE) o ambos en el preoperatorio, ETE durante el procedimiento quirúrgico y ETT o ETE en el posoperatorio antes del alta hospitalaria. De estos estudios se obtuvo la masa ventricular izquierda, el volumen de fin de diástole, la fracción de acortamiento y los volúmenes auriculares.

Los pacientes fueron seguidos sistemáticamente a intervalos de 2 años mediante un cuestionario enviado por correo, contacto telefónico o un examen médico en nuestra institución. El seguimiento promedio entre los sobrevivientes fue de $4,7 \pm 3$ años, de los cuales el 25% fue seguido más de 6,2 años y el 10% más de 9,9 años, con 7.339 pacientes-años para el análisis. El seguimiento fue completo en el 99,3% de los pacientes.

La estimación de los eventos libres se realizó por el método de producto-límite no paramétricos (fórmula 4.4.2 de Andersen y colaboradores). (16) la estimación de la varianza se basó en la fórmula de Greenwood (4.4.19 Andersen). (16) La regresión lineal se utilizó para investigar la relación entre la demografía, la morbilidad cardíaca, la no cardíaca, la patología mitral y la edad del paciente. El análisis multivariado se condujo independientemente de la función de riesgo multifase. La estimación de la mortalidad y la supervivencia están acompañadas de un intervalo de confianza asimétrico del 68% que es comparable a ± 1 error estándar (fórmula 6E-6 Kirklin y Barratt-Boyes) (17) y Kaplan y Meier.

RESULTADOS

Edad y patología cardíaca y mitral (Tabla 1)

Los pacientes más añosos tienen una incidencia mayor de factores asociados con resultados desfavorables,

Tabla 1
Características demográficas por edades. Morbilidades cardíacas y no cardíacas

Variable	N total	% total	> 50 años (% de 302)	50 a 70 años (% de 855)	> 70 años (% de 474)	p
Hombres	1.099	67	70	70	60	ns
Superficie corporal (m ²) (media \pm DE)	1.619	—	$1,95 \pm 0,23$	$1,93 \pm 0,23$	$1,81 \pm 0,21$	< 0,0001
Urea (mg/dl ⁻¹)	1.578	—	16 ± 7	$19 \pm 7,1$	$22 \pm 9,4$	< 0,0001
Hipertensión	612	38	22	39	48	< 0,0001
NYHA I	314	19	30	20	11	< 0,0001
NYHA II	953	58	60	60	55	ns
NYHA III	310	19	8	17	29	< 0,0001
NYHA IV	52	3	2	3	5	ns
Fibrilación auricular	390	24	6	25	35	< 0,0001
Índice de masa VI (g/m ²) (media \pm DE)	703	—	157 ± 42	165 ± 44	163 ± 40	< 0,09
Índice volumen de fin de diástole del VI (ml/m ²) (media \pm DE)	758	—	111 ± 30	106 ± 29	101 ± 28	< 0,0006
Índice volumen aurícula izquierda (ml/m ²) (media \pm DE)	776	—	40 ± 22	47 ± 28	52 ± 32	< 0,0001
Calcificaciones mitrales	350	23	15	20	34	< 0,0001
Estenosis coronarias > 50% ninguna	1.051	69	92	72	50	< 0,0001
Estenosis coronarias > 50% 1 sistema	169	11	4	10	17	< 0,0001
Estenosis coronarias > 50% 2 sistemas	129	8	1	7	14	< 0,0001
Estenosis coronarias > 50% 3 sistemas	187	12	4	11	19	< 0,0001
Plásticas mitrales	1.283	79	79	83	70	< 0,0001

que incluyen una superficie corporal menor ($1,95 \pm 0,23 \text{ m}^2$ en los menores de 50 años, $1,93 \pm 0,23 \text{ m}^2$ entre 50 y 70 años y $1,81 \pm 0,21 \text{ m}^2$ para los mayores de 70 años; $p < 0,0001$), mayor urea plasmática como expresión de disfunción renal ($16 \pm 7 \text{ mg/dl}$ en los menores de 50 años, $19 \pm 7,1 \text{ mg/dl}$ entre 50 y 70 años y $22 \pm 9,4 \text{ g/dl}$ para los mayores de 70 años; $p < 0,0001$). La hipertensión tuvo una incidencia global del 38%; sin embargo, a medida que aumenta la edad de los pacientes aumenta su incidencia (22% en los menores de 50 años, 39% entre 50 y 70 años y 48% para los mayores de 70 años; $p < 0,0001$). En cuanto a la clase funcional, los pacientes más jóvenes muestran una incidencia mayor de clase funcional NYHA I (30% en los menores de 50 años, 20% entre 50 y 70 años y 11% para los mayores de 70 años; $p < 0,0001$), mientras que en los pacientes mayores de 70 años aumenta la incidencia de clase funcional NYHA III (8% en los menores de 50 años, 17% entre 50 y 70 años y 29% para los mayores de 70 años; $p < 0,0001$).

También presentan un índice de masa ventricular izquierda mayor con volúmenes de fin de diástole disminuidos (índices de masa ventricular izquierda, expresados en g/m^2 : 157 ± 42 en los menores de 50 años, 165 ± 44 entre 50 y 70 años y 163 ± 40 para los mayores de 70 años, $p < 0,09$; índices de volúmenes de fin de diástole del ventrículo izquierdo expresado en ml/m^2 : 111 ± 30 en los menores de 50 años, 106 ± 29 entre 50 y 70 años y 101 ± 28 para los mayores de 70 años, $p < 0,0006$), lo cual implica que tienen corazones más pequeños, con ventrículos izquierdo rígidos, coincidente con una incidencia mayor de cardiopatía isquémica. Las aurículas izquierdas en estos pacientes más añosos son más grandes (índices de volúmenes auriculares izquierdos expresados en ml/m^2 : 40 ± 22 en los menores de 50 años, 47 ± 28 entre 50 y 70 años y 52 ± 32 para los mayores de 70 años; $p < 0,0001$). Además, es más frecuente encontrar enfermedades cardíacas asociadas, de las cuales las dos más frecuentes son la enfermedad coronaria y la fibrilación auricular. La incidencia global de enfermedad coronaria (Figura 1) definida como al menos una estenosis mayor del 50% en al menos un territorio (derecha, descendente anterior y circunfleja) fue del 31%. Los pacientes más jóvenes presentaron una incidencia menor de enfermedad coronaria de 1, 2 ó 3 sistemas (sin enfermedad coronaria: 92%, 72%, 50%; un sistema: 4%, 10%, 17%; dos sistemas: 1%, 7%, 14%; tres sistemas 4%, 11%, 19% para los menores de 50 años, entre 50 y 70 años y para los mayores de 70 años, respectivamente).

La incidencia global de la fibrilación auricular total fue del 24% (390 pacientes); sin embargo, ésta se incrementa notablemente con el aumento de la edad (Figura 2) (6%, 25% y 35% para los menores de 50 años, entre 50 y 70 años y para los mayores de 70 años, respectivamente).

El incremento de la edad se asoció con un incremento de las calcificaciones mitrales (Figura 3) (15%,

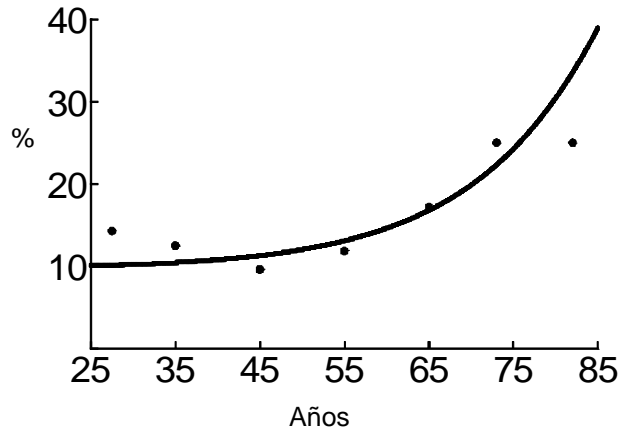


Fig. 1. Revascularización miocárdica y edad.

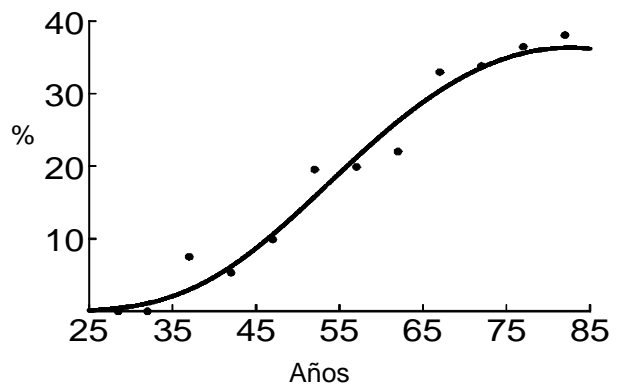


Fig. 2. Incidencia de la fibrilación auricular según la edad.

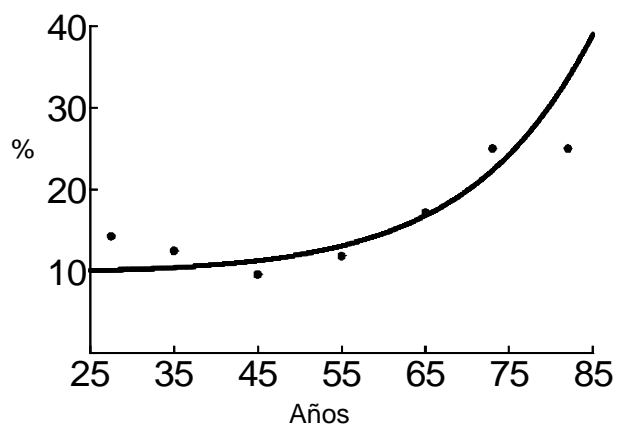


Fig. 3. Calcificaciones valvulares mitrales y edad.

20% y 34% para los menores de 50 años, entre 50 y 70 años y para los mayores de 70 años, respectivamente), con una incidencia en todo el estudio del 23%. Estas calcificaciones no sólo se encontraron en el anillo mitral sino también sobre las valvas tanto anterior como posterior. Por supuesto, estas calcificaciones aumentan la complejidad de la cirugía de la válvula mitral. Sin embargo, el sitio de prolapso no mostró cambios con el incremento de la edad.

Edad y cirugía mitral

A medida que la edad de los pacientes aumenta, disminuye la probabilidad de recibir una plástica mitral. Para un paciente de 60 años esa probabilidad es del 90% mientras que para uno de 75 años disminuye al 75%. Las prótesis biológicas fueron las de elección en pacientes mayores de 70 años.

Edad y resultados

La mortalidad hospitalaria se incrementa con la edad, sin que exista ningún punto de corte claro. Sin embargo, el riesgo se incrementa considerablemente en los pacientes más añosos. La mortalidad fue del 0% para pacientes menores de 55 años, se incrementó al 2% para los pacientes de 65 años y llegó al 10% en pacientes mayores de 80 años. La mortalidad global fue del 1,9% (31/1.631).

Si analizamos la supervivencia a 10 años (Figura 4) vemos que ésta disminuye a medida que aumenta la edad de los pacientes. Esto es aplicable tanto a los reemplazos valvulares como a las plásticas; sin embargo, esta diferencia es mucho más significativa para los pacientes a los cuales se les reemplaza la válvula. Esta diferencia es aún mayor cuando nos trasladamos de 65 a 80 años. Es decir, si se le realiza una plástica mitral a un paciente de 65 años de edad tiene una supervivencia a 10 años del 80%; si tuviera 85 años, es del 60%. Ahora, si tomamos un paciente de 65 años la supervivencia es del 70% a 10 años si se le reemplaza la válvula; sin embargo, cae al 20% para un paciente de 85 años.

DISCUSIÓN

La plástica mitral se ha transformado en la cirugía de elección para la insuficiencia mitral. (1-3, 5, 8, 18, 19) Es una cirugía medianamente compleja que requiere equipos habituados para poder obtener resultados consistentes en el largo plazo. (1, 2, 4, 6, 7) Sin embargo, no es aplicable a todos los pacientes debido a diferentes motivos, entre los cuales los beneficios alejados, a más de 10 años, no serían muy importantes en pacientes añosos. (4-6)

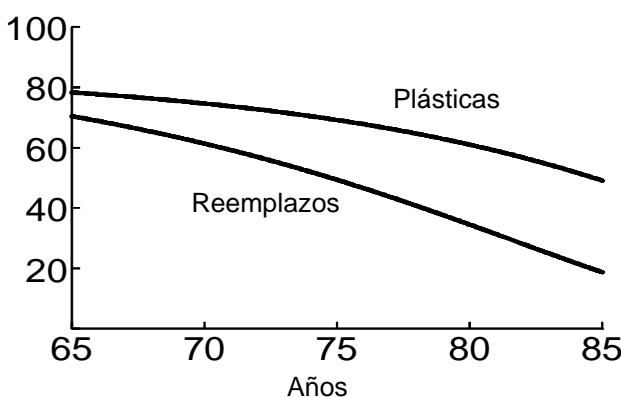


Fig. 4. Supervivencia a 10 años. Plásticas y reemplazos valvulares mitrales según edad.

La edad de por sí no es una contraindicación para realizar una plástica mitral; no obstante, a medida que aumenta la edad hay que considerar tres tipos de factores que influyen no sólo en los resultados en términos de mortalidad operatoria o supervivencia alejada sino también en las posibilidades técnicas de realizar una plástica mitral.

En el primer grupo de factores se encuentran los que se podrían definir como las comorbilidades no cardíacas que a medida que aumenta la edad de los pacientes aumentan no sólo en número sino en gravedad. Éstas corresponden a disfunciones de otros órganos, lo cual hace que un paciente determinado pueda tener una patología cardíaca corregible, pero que debido a las comorbilidades hacen que aumente el riesgo y afecten la supervivencia. Éstas incluyen diversos grados de disfunción renal, neurológica, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, desnutrición, etcétera.

El segundo grupo de factores lo constituyen las comorbilidades cardíacas asociadas diferentes de la enfermedad valvular mitral. Éstas claramente aumentan su incidencia con la edad. Las dos más importantes pero no las únicas son la enfermedad coronaria y la fibrilación auricular. Además, los índices de función ventricular tanto izquierda como derecha empeoran con la edad. Los corazones son más chicos, con mayor hipertrofia. El aumento de los volúmenes auriculares izquierdos junto con la mayor incidencia de fibrilación auricular corren paralelos con el incremento de la edad.

El tercer grupo de factores es el relacionado con la válvula mitral propiamente dicha. El incremento de las calcificaciones halladas no sólo en el anillo sino también en las valvas se correlaciona con el incremento en la edad de los pacientes y con el incremento de los reemplazos valvulares.

Estos factores actuando en conjunto hacen que la mortalidad operatoria aumente con la edad así como disminuye la supervivencia alejada independientemente del tipo de cirugía realizada. No obstante, las plásticas mitrales se asocian con un aumento de la supervivencia en comparación con los reemplazos valvulares y este beneficio aumenta con el aumento de la edad. Comparativamente, se benefician más los pacientes añosos.

Para poder sacar conclusiones válidas y aplicables clínicamente hay que tener en cuenta las limitaciones del presente trabajo. La primera es que no es un estudio prospectivo aleatorizado. No están incluidas otras complicaciones relacionadas con otros aspectos de la cirugía valvular como la incidencia de endocarditis, las complicaciones relacionadas con el uso de prótesis valvulares, las reoperaciones por falla de la plástica o por deterioro o fallas de las prótesis. Por otro lado, la cirugía mitral ha evolucionado en los últimos años (1-4, 6) con la inclusión de la preservación del aparato subvalvular mitral en los reemplazos, la incorporación de la cirugía miniinvasiva, el uso de puentes arteriales, la mejor protección miocárdica, (20, 21) el aumento de la experiencia de los centros en plás-

ticas valvulares y el uso de diferentes prótesis valvulares y anillos mitrales que han contribuido a mejorar los resultados quirúrgicos.

En conclusión, los pacientes añosos con enfermedad mixomatosa de la válvula mitral tienen más comorbilidades, mayores alteraciones cardíacas, mayor incidencia de calcificaciones mitrales y de enfermedad coronaria. A pesar de que tienen menos posibilidades de recibir una plástica mitral, aquellos que la reciben tienen una sobrevida mejor.

SUMMARY

1600 Mitral valve surgeries: Impact of age on survival

Objective

The purpose of this study was to evaluate the relationship between age, pathology, treatment and outcome in patients having surgery for degenerative mitral valve disease.

Background

Degenerative valve disease is common in elderly patients. Elderly patients are likely to present with more advanced cardiac pathology and a larger number of comorbidities, thus decreasing the probability of surgical repair and increasing risk.

Research design and methods

From 1985 through 1996, 1631 patients with degenerative mitral valve disease were operated at the Cleveland Clinic Foundation. Mitral valve repair was performed in 1283 patients and mitral valve replacement in 348 patients. Age ranged from 18 to 89 years. Multivariable analysis was used to identify associations between age, pathology, treatment and long-term outcome.

Results

Older patients had a larger prevalence of coronary artery disease ($p < 0,0001$), atrial fibrillation ($p < 0,0001$), higher left ventricular mass index ($p < 0,09$) and larger left atrium ($p < 0,0001$). Mitral valve pathology was more severe in the elderly, with greater prevalence of calcification ($p < 0,0001$). Increasing age was associated with decreased likelihood of repair ($p < 0,0001$), and increased acute ($p < 0,0001$), and late mortality ($p < 0,0001$). However, mitral valve repair conferred a survival benefit over mitral valve replacement, and the magnitude of this benefit increased with increasing patient age.

Conclusion

The severity of the degenerative mitral valve disease and comorbidities worsens with increasing age. Nevertheless, mitral valve repair show a clear survival benefit in the older patient group. Mitral valve repair is the treatment of choice for elderly patients with degenerative mitral valve disease.

Key words: Mitral Valve Failure - Surgery

BIBLIOGRAFÍA

1. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:734-43.

2. Cosgrove DM, Chavez AM, Lytle BW, Gill CC, Stewart RW, Taylor PC, et al. Results of mitral valve reconstruction. *Circulation* 1986;74:182-7.

3. Carpentier A. Cardiac valve surgery- the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-37.

4. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1125-41.

5. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. 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). *Circulation* 1998;98:1949-84.

6. Gillinov AM, Cosgrove DM 3rd, Shiota T, Qin J, Tsujino H, Stewart WJ, et al. Cosgrove-Edwards Annuloplasty System: midterm results. *Ann Thorac Surg* 2000;69:717-21.

7. Savage EB, Ferguson TB Jr, DiSesa VJ. Use of mitral valve repair: analysis of contemporary United States experience reported to the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2003;75:820-5.

8. Dalrymple-Hay MJ, Bryant M, Jones RA, Langley SM, Livesey SA, Monro JL. Degenerative mitral regurgitation: when should we operate? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1579-84.

9. Gatti G, Cardu G, Lusa AM, Pugliese P. Predictors of postoperative complications in high-risk octogenarians undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2002;74:671-7.

10. Maharajh GS, Masters RG, Keon WJ. Cardiac operations in the elderly: who is at risk? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1670-3.

11. Grossi EA, Galloway AC, Zakow PK, Miller JS, Buttenheim PM, Baumann FG, et al. Choice of mitral prosthesis in the elderly. An analysis of actual outcome. *Circulation* 1998;98:II116-9.

12. Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, Hilgenberg AD, Torchiana DF, Madsen JC, et al. Cardiac operations in patients 80 years old and older. *Ann Thorac Surg* 1997;64:606-14.

13. Khan JH, Magnetti S, Davis E, Zhand J. Late outcomes of open heart surgery in patients 70 years or older. *Ann Thorac Surg* 2000;69:165-70.

14. Masters RG, Semelhago LC, Pipe AL, Keon WJ. Are older patients with mechanical heart valves at increased risk? *Ann Thorac Surg* 1999;68:2169-72.

15. Katz NM, Chase GA. Risks of cardiac operations for elderly patients: reduction of the age factor. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1309-14.

16. Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical models based on counting processes. Chapter 4. Nonparametric estimation. New York: Springer-Verlag; 1993. p. 176-331.

17. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac Surgery. Chapter 6. Surgical concepts, research methods and data analysis and use. New York: John Wiley; 1986. p. 177-204.

18. Pizarro R, Oberti PF, Falconi M, Trevisán M, Domenech A, Krauss J. Predictibilidad de los resultados posquirúrgicos en la insuficiencia mitral severa orgánica: reevaluación de los índices de tamaño y función ventricular izquierda y lesión valvular. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71: 409-415.

19. Pizarro R, Oberti PF, Falconi M, Krauss J. Predicción de síntomas, empeoramiento de la tolerancia ergométrica y disfunción ventricular izquierda en pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral crónica de causa orgánica. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71: 83-92.

20. Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1995-2001.

21. Panos AL, Aziz S. Recent developments in myocardial protection: retrograde cardioplegia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1997;5:2-7.