

Predicción de síntomas, empeoramiento de la tolerancia ergométrica y disfunción ventricular izquierda en pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral crónica de causa orgánica

RODOLFO PIZARRO*, PABLO F. OBERTI†, MARIANO FALCONI, JUAN KRAUSS*

RESUMEN

Objetivo

Hasta ahora pocos estudios evaluaron pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral orgánica. El objetivo de este estudio fue el de determinar la existencia de predictores independientes de progresión sintomática, tolerancia ergométrica alterada y/o disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 50%) en esta población (PSDVI).

Material y métodos

Se evaluaron en forma prospectiva 132 pacientes consecutivos (edad media 58 ± 8 años, 68% hombres; fracción de eyección $59 \pm 6\%$) asintomáticos con insuficiencia mitral orgánica de grado severo. El seguimiento promedio fue de 29 ± 12 meses. El punto final combinado fue PSDVI. Las variables clínicas y ecocardiográficas evaluadas fueron: edad al ingreso, sexo, presencia de fibrilación auricular, comorbilidades, compromiso de la valva mitral anterior o posterior, aparición reciente de válvula *flail* (NFL), diámetro de fin de diástole (DFD), diámetro de fin de sístole (DFS), volumen auricular (VA), presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), velocidad pico E (E) y área del orificio regurgitante efectivo (AORE) al ingreso y la tasa de cambio anualizada (D) de esas variables en el seguimiento. Se determinaron los mejores valores de corte estimados por el 25% superior (percentilo 75) de cada medición: DFD (> 35 mm/m²), DFS (> 22mm/m²), VA (> 120 cm³), PSAP (> 35 mm Hg), E (> 120 cm/seg), AORE (> 50 mm²), DDFD (> 5 mm), DDFS (> 5 mm/año), DVA (> 20 cm³/año); DPSAP (> 10 mm Hg/año), DE (> 20 cm/seg/año), DAORE (> 15 mm²/año).

Resultados

Treinta y nueve pacientes (29,5%) tuvieron PSDVI en el seguimiento. En el análisis univariado, la NFL ($p = 0,019$), el DFD > 35 mm/m² ($p < 0,004$), el DFS > 45 mm al ingreso ($p < 0,0001$), el AORE > 50 mm² ($p < 0,0001$), el VA > 120 cm³ ($p < 0,02$), la E > 120 cm/seg ($p < 0,02$), la PSAP > 35 mm Hg ($p < 0,016$) y el DFS > 22 mm/m² al ingreso ($p < 0,003$) fueron predictores del punto final combinado. A su vez, se estimaron los datos del seguimiento considerando la tasa anualizada (D) del DFS, el DFD, el VA, el AORE y la PSAP que se asociaron significativamente con PSDVI. El análisis multivariado por el modelo de Cox identificó el AORE > 50 mm² (RR: 6,3; IC 95% 2,4-8,4; $p < 0,001$) y el DFS > 22 mm/m² (RR: 4,7; IC 95%: 1,7-9,1; $p < 0,02$) como los únicos predictores independientes de PSDVI. Al asociar los datos del seguimiento, el DAORE (> 15 mm²/año) presentó asociación independiente con el punto final.

Conclusión

En pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral orgánica el AORE y el DFS de ingreso fueron predictores independientes de PSDVI y permiten una mejor estratificación de riesgo en ese grupo de pacientes.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 83-92.

Recibido: 5/2002

Aceptado: 8/2002

Dirección para separatas:

Dr. Rodolfo Pizarro.

Sección Ecocardiografía. Servicio

de Cardiología. Hospital Italiano

de Buenos Aires. Gascón 450 -

(C1181ACH) Buenos Aires,

Argentina

e-mail:

ecocardiografia@hospitalitaliano.org.ar

Palabras clave

> Ecocardiografía - Válvula mitral - Regurgitación

INTRODUCCION

La insuficiencia mitral (IM) es una valvulopatía compleja que genera cambios profundos en la función del ventrículo izquierdo que no se comprenden por completo. (1-3)

Así, muchos estudios basaron la predicción de los resultados posoperatorios en la descripción objetiva del tamaño y la función de ventrículo izquierdo (VI). (4-6)

A su vez, los criterios actualmente aceptados para la cirugía valvular en pacientes con IM severa incluyen la presencia de síntomas y la función subnormal del VI en reposo. (4-7)

Todavía son materia de debate las implicaciones de ciertas mediciones ecocardiográficas en la historia de la enfermedad. (1-3, 8-10) En los últimos años se han desarrollado viejos conceptos hemodinámicos en forma no invasiva por medio de la ecocardiografía que han mejorado la cuantificación de la patología. Entre estas nuevas mediciones se encuentran el volumen regurgitante, la fracción regurgitante y el área efectiva del orificio regurgitante. (11-16)

Más aún, no se encuentran en la literatura estudios que identifiquen predictores de mala evolución en pacientes asintomáticos con IM severa.

Este grupo es de especial interés ya que, en la evolución de esta valvulopatía, el 20% presenta disfunción del VI de causa no explicada. (17)

Por lo tanto, son de considerar las implicaciones que puede tener la identificación de predictores de evolución adversa que justifiquen la reparación temprana.

El objetivo de este estudio es el de determinar predictores independientes de progresión sintomática, empeoramiento de la tolerancia ergométrica y/o disfunción del VI en pacientes asintomáticos con IM severa de causa orgánica.

MATERIAL Y METODOS

Población de pacientes

Este estudio incorporó pacientes de nuestro centro que presentaban insuficiencia mitral orgánica (no isquémica) asintomática entre enero de 1995 y marzo de 2000.

Se incluyeron pacientes con insuficiencia mitral de causa orgánica de grado severo con fracción de eyección > 50%, tolerancia ergométrica conservada y que no presentaban síntomas al ingreso.

La presencia de síntomas no sólo se detectó por el examen clínico (disnea en clase II según la clasificación de la New York Heart Association [NYHA] bien establecida o aparición de fatiga o angina), sino que incorporó una medición más objetiva mediante una prueba ergométrica (protocolo de Bruce). En todos los pacientes se realizó una prueba ergométrica de ingreso que requería que el paciente desarrollara ≥ 7 METS sin síntomas, arritmia ventricular compleja, hipotensión, hipertensión reactiva o alteración patológica del segmento ST-T.

Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes que no desarrollan ≥ 7 METS en la prueba ergométrica de ingreso, 2) estenosis mitral asociada, 3) reemplazo tricuspídeo o aórtico asociado, 4) insuficiencia mitral de causa isquémica o miocardiopática, 5) reemplazo o reparación mitral previa, 6) enfermedad pericárdica o congénita asociada.

ABREVIATURAS

PSDVI	Progresión sintomática de disfunción ventricular izquierda
NFL	Nueva válvula <i>flail</i>
DFD	Diámetro de fin de diástole
DFS	Diámetro de fin de sístole
VA	Volumen auricular
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
E	Velocidad pico E
AORE	Área del orificio regurgitante efectivo
IM	Insuficiencia mitral
VI	Ventrículo izquierdo
NYHA	New York Heart Association
FA	Fibrilación auricular
PISA	Área de isovelocidad proximal
DE	Desvío estándar

Evaluación clínica

Se evaluaron como predictores clínicos: edad al ingreso, frecuencia cardíaca al ingreso, tensión arterial sistólica de ingreso, presencia de fibrilación auricular (FA), hipertensión arterial, diabetes e índice de comorbilidad. (18)

Evaluación ecocardiográfica

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma Doppler transtorácico, el cual cuantificaba el grado de reflujo en relación con los parámetros clásicos de la imagen Doppler color. (19) Se identificó la lesión de 1 o 2 valvas, así como la presencia de "nueva válvula *flail*" (NFL).

A su vez, se identificaron las siguientes mediciones: diámetros de fin de diástole (DFD) y sístole del VI (DFS), volumen de aurícula izquierda (VA), presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) y velocidad pico E (E), como se describió clásicamente. (20-22)

También se realizó la medición área del orificio regurgitante efectivo (AORE) como promedio de la medición cuantitativa y del método del área de isovelocidad proximal (PISA). Ambas estimaciones se realizaron en todos los pacientes incluidos.

La *medición cuantitativa* (11, 15) se realizó de la siguiente manera: los diámetros del anillo aórtico en sístole y el anillo mitral en diástole se midieron en el punto de inserción de las valvas (borde interno). La vista apical de 4 cámaras se utilizó para almacenar y digitalizar la señal del Doppler pulsado del anillo mitral y aórtico y, a su vez, estimar las integrales velocidad-tiempo. Se obtuvo el promedio de por lo menos tres mediciones de cada variable (seis mediciones en los pacientes con fibrilación auricular). El Doppler continuo se empleó para estimar la integral velocidad-tiempo del *jet* de regurgitación. Una vez que se obtuvo el espectro completo, se midió la velocidad máxima de la señal espectral.

El área de sección transversal del anillo aórtico se calculó con la fórmula $\pi \cdot r^2$, considerando el anillo con contorno circular; el área de sección transversal del anillo mitral se midió con 2 diámetros ortogonales, en vistas de 4 (a) y 2 (b) cámaras apical. Los volúmenes de expulsión aórtico y mitral se obtuvieron mediante la multiplicación del área de sección transversal por la integral velocidad-tiempo determinada por Doppler pulsado en cada localización específica.

Por lo tanto, se estimó el volumen regurgitante = *volumen de expulsión mitral* - *volumen de expulsión aórtico*. El AORE como: $\text{volumen regurgitante} / \text{integral velocidad tiempo de la regurgitación}$.

El *método PISA* (*área de isovelocidad proximal*) (12) utiliza la convergencia proximal del flujo. El flujo regurgitante

se estimó $= 2 \pi r^2 V_r$, donde r es el radio de convergencia del flujo proximal y V_r es la velocidad de *aliasing*. A su vez, se calculó el AORE = flujo regurgitante/velocidad pico de la regurgitación.

La lectura de los ecocardiogramas fue evaluada por dos observadores independientes en forma ciega a la información clínica (RP y PFO).

Estudios seriados en el seguimiento

Después de completar el estudio inicial, los pacientes eran seguidos por el médico de cabecera. Las reevaluaciones se realizaron anualmente. Cuando los pacientes presentaban ventriculos severamente dilatados (DFD > 70 mm o DFS > 50 mm) se reevaluaban cada 6 meses. La frecuencia de repetición de las evaluaciones varía de acuerdo con el grado de disfunción del VI.

Se realizó un total de 515 ecocardiogramas (promedio, 3,9 por paciente) en un seguimiento de entre 6 y 58 meses (media, 29 meses).

Análisis del punto final

El punto final del estudio fue combinado: aparición de síntomas, empeoramiento de la tolerancia ergométrica y/o disfunción del VI (PSDVI) en el seguimiento.

En todos los pacientes se obtenía la fracción de eyección al ingreso por ecocardiografía mediante el método de Simpson biplanar ($n = 112$) y/o por ventriculograma radioisotópico ($n = 43$).

Posteriormente, se efectuaba por lo menos una medición de la fracción de eyección del VI en el seguimiento. En 110 pacientes se realizó por el método de Simpson biplanar y en 37 por ventriculograma radioisotópico.

Se definió disfunción del VI cuando la fracción de eyección fue < 50% por uno de los dos métodos, o ambos y/o la caída $\geq 10\%$ de la medición basal.

Estas mediciones estaban ciegas a las mediciones ecocardiográficas previamente descriptas y la evolución clínica.

En el seguimiento, la aparición de síntomas se constató por el examen clínico (disnea en clase funcional \geq II, según la clasificación de la NYHA bien establecida que requiriera tratamiento o internación por edema agudo de pulmón o fatiga) y se evaluó la tolerancia ergométrica. Una disminución de la tolerancia en la prueba de esfuerzo (aparición de síntomas a < 7 METS) indicaba una capacidad funcional alterada.

Análisis estadístico

Datos al ingreso

Las variables continuas se expresan como media \pm DE y las variables categóricas como porcentajes (%). Las diferencias entre la medición de las variables clínicas y ecocardiográficas al ingreso y durante el seguimiento se evaluaron mediante la prueba de la t para datos pareados.

El mejor punto de corte para las variables numéricas se estableció tomando el 25% superior (percentilo 75) de cada una de las estimaciones: DFD > 35 mm/m², DFS > 22 mm/m², AORE > 50 mm², VA > 120 cm³, PASP > 35 mm Hg, E > 1,2 m/seg.

A su vez, los puntos finales fueron: la aparición de síntomas, el empeoramiento de la tolerancia ergométrica y/o la disfunción del VI durante el seguimiento.

Cuando se alcanzaban los puntos finales o cuando ocurría la muerte, ya sea de causa cardíaca o no cardíaca, o cuando el paciente era revascularizado y no presentaba síntomas, empeoramiento de la clase funcional ni disfunción del VI en el seguimiento, el paciente era censurado para el análisis ulterior.

Las curvas de Kaplan-Meier se compararon por *log-rank test* para determinar el análisis univariado de los predictores clínicos y ecocardiográficos.

Las variables que significativamente se relacionaron con el punto final ($p < 0,10$) se incorporaron a un análisis multivariado por regresión de Cox para confirmar el valor predictivo independiente de cada variable ($p < 0,05$).

Se utilizó el método de selección de variables hacia adelante (*forward*) para determinar los predictores independientes del punto final.

A su vez, se testeó el modelo por medio de la técnica de corte (*split-group*) en dos *sets* de datos: de derivación (primeros 70 pacientes incluidos) y de validación (los 62 pacientes restantes), con lo que se determinaron las áreas ROC de cada modelo.

Datos seriados en el seguimiento

Los datos seriados en el seguimiento para evaluar el impacto de la función ventricular y la progresión del AORE se realizó considerando la tasa lineal de cambio en cada variable con el tiempo, incorporando estos datos a un modelo lineal, calculando la pendiente de regresión para representar la tasa promedio de cambio anualizada. Esto se realizó en los pacientes que presentaban tres o más mediciones. Como resultado de este análisis las tasas promedio (D) anualizadas fueron: Δ DFD (> 5mm/m²); Δ DFS (> 5 mm/m²); Δ VA (> 20 cm³); Δ PASP (> 10 mm Hg.); Δ E (> 20 cm²/seg); Δ AORE (> 15 mm²).

Su asociación con el punto final se evaluó utilizando un análisis univariado por regresión de Cox y posteriormente se incorporaron al análisis multivariado por regresión de Cox con los valores de ingreso.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 29 ± 12 meses (rango 6-58 meses).

RESULTADOS

Se evaluaron 132 pacientes con IM severa de causa orgánica que presentaron una edad media de 58 ± 8 años, 89 pacientes (68%) de sexo masculino y una fracción de eyección basal de $59 \pm 6\%$. La causa de la valvulopatía fue: degenerativa ($n = 113$), reumática ($n = 11$) y endocarditis ($n = 8$). Presentaron fibrilación auricular 20 pacientes (15%), enfermedad degenerativa 107 (81%), enfermedad de una valva 90 (68%) y NFL 30 pacientes (22,7%).

Las variables de ingreso fueron: DFS > 22 mm/m² en 23 pacientes (17,4%), DFD > 35 mm/m² en 25 (19%), E > 1,2 m/seg en 23 (17,4%), PASP > 35 mm Hg en 14 (10,6%), AORE > 50 mm² en 33 (25%), VA > 120 cm³ en 24 pacientes (18%) y un índice de comorbilidad basal de $0,93 \pm 0,03$.

Los resultados de la evaluación clínica y ecocardiográfica basal y en el seguimiento se presentan en la Tabla 1.

Durante el seguimiento, 39 pacientes (29,5%) desarrollaron el punto final. Once pacientes desarrollaron síntomas (8,3%), 17 empeoraron la tolerancia ergométrica (13%) y 18 presentaron disfunción del VI (13,6%).

De los pacientes que desarrollaron disfunción del VI, 8 (44%) desarrollaron síntomas y 11 (61%) presentaron empeoramiento de la tolerancia ergométrica. Por

lo tanto, sólo 5 pacientes (27,7%) desarrollaron disfunción del VI aislada.

De los 132 pacientes, 3 (2,2%) fallecieron en el seguimiento y 28 (21,2%) fueron revascularizados. Se constató muerte de causa cardíaca en 2 pacientes (1,5%) y de causa no cardíaca en 1 paciente.

A su vez, de los 3 pacientes con muerte de causa cardíaca, 2 de ellos presentaron síntomas y disfunción de VI asociada y 1 paciente sólo síntomas.

Mediante el análisis de Kaplan-Meier, el $52 \pm 7\%$ de los pacientes permanecieron asintomáticos con función contráctil normal a los 5 años (Figura 1), un promedio en la tasa de eventos $< 10\%/año$.

Las tres muertes en nuestra serie representan una tasa anual de mortalidad del 0,5%/año.

Predictores univariados del punto final

Las variables clínicas, como edad al ingreso, sexo, hipertensión arterial, diabetes, índice de comorbilidad, fibrilación auricular y las variables ecocardiográficas de ingreso, excepto el DFS, no se relacionaron en forma significativa con el punto final (Tabla 2).

La presencia de NFL ($p = 0,019$), DFS > 22 mm/m² al ingreso ($p < 0,001$), DFD > 35 mm/m² ($p < 0,004$), DFS > 45 mm ($p < 0,0001$), AORE > 50 mm² ($p < 0,0001$), VA > 120 cm³ ($p < 0,04$), E > 120 cm/seg ($p < 0,02$) y PASP > 35 mm Hg ($p < 0,016$) se asociaron independientemente con PSDVI (Tabla 2).

A su vez, en el estudio seriado en el seguimiento (D) la velocidad pico E ($p < 0,001$), el DFD ($p < 0,004$), el DFS ($p < 0,002$), el AORE ($p < 0,0001$), la PASP ($p < 0,016$) y el VA ($p < 0,002$) en el seguimiento se asociaron con PSDVI.

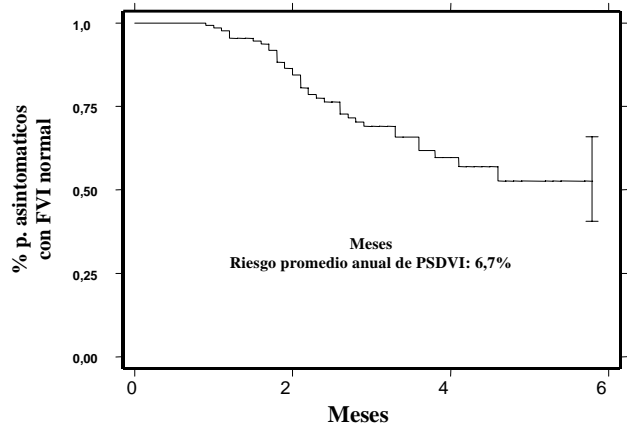


Fig. 1. Análisis de Kaplan-Meier en relación con el curso clínico de 132 pacientes. (A los 5 años, el $52 \pm 7\%$ de los pacientes permanecen asintomáticos con función de VI normal). VI: Ventriculo izquierdo. FVI: Función del ventriculo izquierdo. PSDVI: Presencia de síntomas y/o disfunción ventricular izquierda.

Análisis multivariado por regresión de Cox

En el análisis multivariado por regresión de Cox, el AORE > 50 mm² presentó una asociación significativa con el punto final con un *hazard ratio* de 6,3, IC 95% 2,4-8,4, $p < 0,001$ y el DFS > 22 mm/m² (RR: 4,7, IC 95% 1,7-9,1; $p < 0,02$) presentó una asociación significativa con el punto final (Tabla 2).

La curva actuarial de Kaplan-Meier en pacientes con AORE > 50 mm² o no presentó un *log rank test* con un valor de $p < 0,0001$ y la asociada con DFS > 22 mm/m² presentó un *log rank test* de 0,003 (Figuras 2 y 3).

Tabla 1

Características clínicas y ecocardiográficas basales y en el seguimiento de 132 pacientes con insuficiencia mitral crónica de causa orgánica

Variable	Basal Media \pm DE (rango)	Seguimiento* Media \pm DE (rango)	Valor de p
Frecuencia cardíaca (lat/min)	73 \pm 10 (59-96)	66 \pm 9 (55-84)	0,08
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	137 \pm 22 (95-175)	133 \pm 18 (98-158)	0,22
Fracción de eyección (%)	59 \pm 6 (52-71)	52 \pm 4 (39-63)	0,01
Diámetro de fin de diástole (mm/m ²)	34 \pm 5 (28-41)	42 \pm 4 (36-50)	0,002
Diámetro de fin de sístole (mm/m ²)	20 \pm 4 (14-26)	26 \pm 3 (22-36)	0,001
Volumen auricular izquierdo (cm ³)	121 \pm 43 (74-154)	132 \pm 19 (104-169)	0,03
Velocidad pico de la onda E (m/seg)	1,13 \pm 0,3 (0,94-1,26)	1,18 \pm 0,4 (0,96-1,31)	0,31
Presión sistólica pulmonar (mm Hg)	36 \pm 7 (21-48)	40 \pm 5 (23-53)	0,19
Área efectiva del orificio regurgitante (mm ²)	46 \pm 9 (33-56)	61 \pm 6 (46-102)	0,0001

* Ultima medición realizada durante el seguimiento

Tabla 2
Análisis univariado y multivariado por regresión de Cox en relación con la aparición de síntomas y/o disfunción del VI (SDSVI)

Variable*	Análisis univariado**			Análisis multivariado		
	No PSDVI (n = 93)	PSDVI (n = 39)	p	HR+ (IC 95%)**	Wald c ²	p
Edad	58,2 ± 7	58,9 ± 6	0,23			
Sexo masculino	61 (66%)	28 (72%)	0,31			
FA	11 (12%)	9 (23%)	0,08			
NFL	16 (17%)	14 (36%)	0,01	1,5 (0,31-5,36)	1,9	0,17
Enf. val. deg.	78 (83%)	29 (74%)	0,23			
Comorbilidad (Índice)**	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,3			
Enf. de 1 valva	60 (64%)	30 (76%)	0,11			
DFD > 35 mm/m ²	10 (11%)	15 (38%)	0,004			
DFS > 22 mm/m ²	5 (5,4%)	18 (46%)	0,001	4,7 (1,7-9,1)	14	0,02
E > 1,2 m/s	11 (10,7%)	12 (31%)	0,02			
AORE > 50 mm ²	2 (2,2%)	31 (79%)	0,0001	6,3 (2,4-8,4)	26	0,001
PASP > 35 mm Hg	4 (5%)	10 (25%)	0,016			
VA > 120 cm ³	14 (15%)	10 (26%)	0,04			

*Variables al ingreso; FA: fibrilación auricular. NFL: nueva válvula *flail*. Enf. valv. deg.: enfermedad degenerativa. Vel. E: velocidad pico de la onda E. DFD: diámetro fin de diástole. DFS: diámetro fin de sístole. AORE: área del orificio regurgitante efectivo. PSP: presión sistólica pulmonar. VA: volumen auricular. PSDVI: síntomas y/o disfunción de VI (FE <50%). + HR: hazard ratio. ** IC 95%: intervalo de confianza 95%.

** El análisis de las variables independientes se realizó por comparación (*log rank test*) de las curvas de Kaplan-Meier incorporando todos los datos disponibles de 132 pacientes (valor de p no ajustado).

Se determinaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del AORE > 50 mm² y el DFS > 22 mm/m² (79,5%, 97,8%, 92,3%, 91,9%, 46%, 94%, 78%, 80%, respectivamente).

Cuando se incorporaron los datos ecocardiográficos de seguimiento seriado (D) a las variables de ingreso, sólo el AORE > 15 mm² (p < 0,001) se asoció independientemente con el punto final (Tabla 2).

El AORE > 50 mm² (p < 0,001) y el DFS > 22 mm/m² (p < 0,03) al ingreso conservaron valor pronóstico independiente cuando se ajustaron a los datos del seguimiento (D).

A su vez, se evaluó la confiabilidad del modelo mediante un set de derivación (n = 70) y un set de validación (n = 62) que demuestra que el AORE y el DFS son predictores independientes de eventos en ambos modelos.

En el set de derivación, los predictores independientes fueron: el AORE > 50 mm² presentó un hazard ratio de 8,7, IC 95% 2,9-11,9, p < 0,002, el DFS > 22 mm/m² un hazard ratio de 2,9, IC 95% 1,39-19,3, p < 0,025, el DAORE un hazard ratio de 5,4, IC 95% 2,3-17,6; p < 0,01 y la NFL un hazard ratio de 1,8; IC 95% de 1,19-36,9; p < 0,047, área ROC = 0,79.

En el set de validación el AORE > 50 mm² presentó un hazard ratio de 7,8, IC 95% 3,4-19,2, p < 0,001, el DAORE un hazard ratio de 6,1, IC 95% 2,9-20,3; p < 0,023 y el DFS > 22 mm/m² un hazard ratio de 2,8, IC 95% 1,28-23,4, p < 0,032, área ROC = 0,84 (Tabla 3).

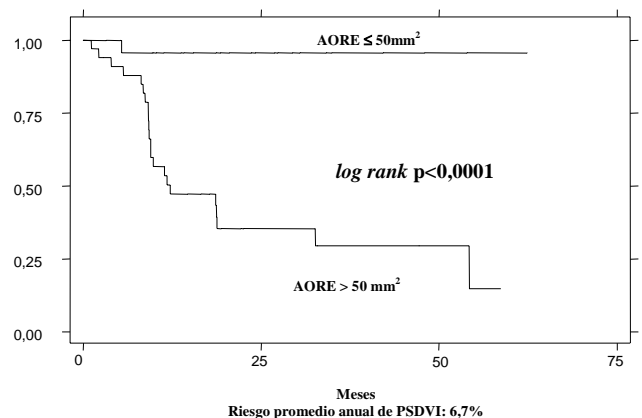


Fig. 2. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de PSDVI en relación con el AORE. PSDVI: Presencia de síntomas y/o disfunción ventricular izquierda. AORE: Área del orificio regurgitante efectivo.

El área bajo la curva del modelo que asoció variables clínicas con VA y DFS fue de 0,78 y el área ROC al asociar variables clínicas, VA, DFS y AORE fue de 0,85 (Pr > chi² = 0,003) (Figura 4).

A su vez, se estimaron los predictores independientes de síntomas y/o empeoramiento de la tolerancia ergométrica en el seguimiento (21/132) donde el AORE > 50 mm² presentó un hazard ratio de 8,4; IC 95% (1,8-39,6), p < 0,003 y resultó ser el único predictor independiente.

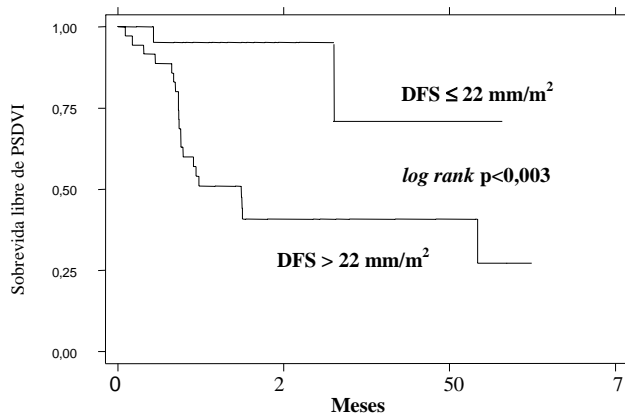


Fig. 3. Análisis de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de PSDVI en relación con el DFS. PSDVI: Presencia de síntomas y/o disfunción ventricular izquierda. DFS: Diámetro de fin de sístole.

En pacientes con disfunción del VI en el seguimiento (18/132), el AORE > 50 mm² presentó un *hazard ratio* de 16; IC 95% 2,9-39, $p < 0,01$ y el DFS > 22 mm/m² un *hazard ratio* de 19, IC 95% 3,9-57, $p < 0,035$; éstos fueron los únicos predictores con asociación significativa con el punto final.

Esto confirma la mejoría en la predicción de los puntos finales al asociar el AORE y el DFS a las variables clínicas.

Impacto de los datos seriados en el seguimiento según subgrupos de pacientes

El impacto de los cambios seriados en el AORE y el DFS se evaluó en diferentes subgrupos en relación con la magnitud del DFS y el AORE al ingreso. En el subgrupo de pacientes con DFS > 22 mm/m² en el estudio inicial, un análisis de regresión de Cox demostró que el Δ DFS ($p = 0,01$) y el Δ AORE ($p = 0,02$) fueron predictores del punto final.

Cuando se analizó el subgrupo de DFS inicial de 16-21 mm/m², el Δ DFS ($p = 0,03$) y el Δ AORE ($p = 0,01$) presentaron asociación significativa con el punto final.

A su vez, en pacientes con AORE inicial > 50 mm², el Δ AORE ($p = 0,001$) y el Δ DFS ($p = 0,02$) se asocia-

ron con el punto final; en el subgrupo con el AORE de 45-50 mm², sólo el Δ AORE ($p = 0,01$) se asoció con PSDVI y en el subgrupo con AORE < 45 mm², ningún predictor fue significativo (Tabla 4).

El análisis de Kaplan-Meier permitió evaluar la tasa de eventos en pacientes con incremento seriado (D) en el DFS y el AORE, estratificando los pacientes según el DFS y el AORE inicial y luego subdivididos según el incremento progresivo en el DFS (> 5 mm/año *versus* \leq 5 mm/año) y el AORE (> 15 mm² *versus* \leq 15 mm²/año).

En pacientes con DFS basal > 22 mm/m², el riesgo global del punto final fue del 16%/año, este riesgo se incrementaba al 24%/año si el Δ DFS presentaba un incremento progresivo > 5 mm/año y disminuía al 7%/año, si la progresión era \leq 5 mm/año; con el DFS basal entre 16-22 mm/m², el riesgo global de PSDVI fue del 6%/año, que se incrementaba al 10%/año si el Δ DFS presentaba un incremento progresivo > 5 mm/año y disminuía al 1,5%/año, si la progresión era \leq 5 mm/año (Tabla 4).

En relación con el AORE, en el subgrupo con DFS basal > 22 mm/m², si el Δ AORE presentaba un incremento progresivo > 15 mm²/año el riesgo se incrementaba el 30%/año y disminuía al 5%/año, si la progresión era \leq 15 mm²/año; con DFS basal entre 16-22 mm/m², si el Δ AORE presentaba un incremento progresivo > 15 mm²/año el riesgo se incrementaba el 18%/año y disminuía al 0,8%/año, si la progresión era \leq 15 mm²/año.

En pacientes con AORE inicial > 50 mm², el riesgo global era del 27%/año, si el Δ AORE presentaba un incremento progresivo > 15 mm²/año el riesgo se incrementaba el 39%/año y disminuía al 7%/año, si la progresión era \leq 15 mm²/año; si el Δ DFS presentaba un incremento progresivo > 5 mm/año el riesgo se incrementaba el 31%/año y disminuía al 11%/año, si la progresión era \leq 5 mm/año (Tabla 4).

En relación con el AORE inicial entre 45 y 50 mm², el riesgo global era del 4%/año, si el Δ AORE presentaba un incremento progresivo > 15 mm²/año el riesgo se incrementaba el 19%/año y disminuía a < 1%/año, si la progresión era \leq 15 mm²/año; si el Δ DFS presentaba un incremento progresivo > 5 mm/año el riesgo

Tabla 3
Predictores independientes de síntomas y/o disfunción del VI en el set de derivación y el set de validación

	Set de derivación (n = 70)		Set de validación (n = 62)	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
AORE > 50 mm ²	8,7	2,9-11,9	7,8	3,4-19,2
DFS > 22 mm/m ²	2,9	1,39-19,3	2,8	1,28-23,4
Δ AORE > 15 mm ² /año	5,4	2,3-17,6	6,1	2,9-20,3

AORE: Área del orificio regurgitante efectivo. DFS: Diámetro de fin de sístole al ingreso. Δ AORE: Tasa de cambio anualizada en el área del orificio regurgitante efectivo.

Fig. 4. Análisis por curva ROC en relación con variables clínicas + VA + DFS versus variables clínicas + VA + DFS + AORE. VA: Volumen auricular. DFS: Diámetro de fin de sístole. AORE: Área del orificio regurgitante efectivo. FVI: Función de ventrículo izquierdo. PSDVI: Presencia de síntomas y/o disfunción ventricular izquierda.

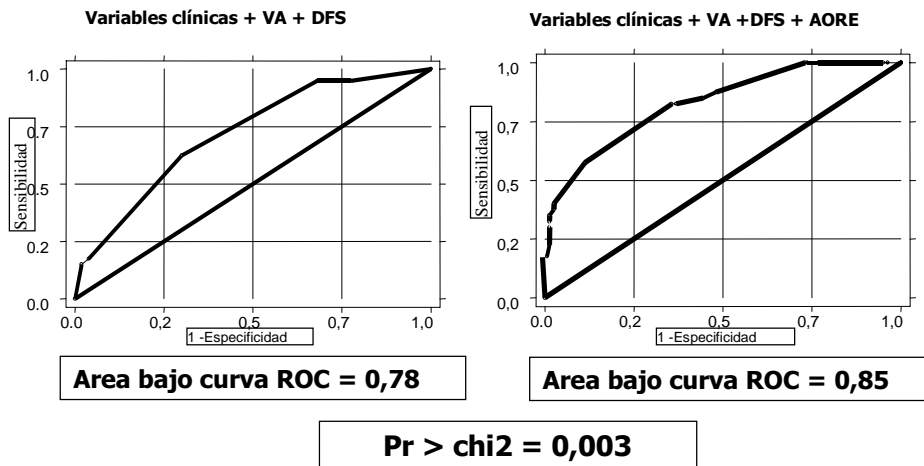


Tabla 4
Estratificación de riesgo basado en el análisis de Kaplan-Meier de las mediciones al ingreso

Variable	Valor	Probabilidad de PSDVI
DFS	> 22 mm/m ²	16%/año
	16-22 mm/m ²	6%/año
	< 16 mm/m ²	0,5%/año
AORE	> 50 mm ²	27%/año
	45-50 mm ²	4%/año
	< 45 mm ²	0%/año

AORE: Área del orificio regurgitante efectivo. DFS: Diámetro de fin de sístole.

se incrementaba el 9%/año y disminuía al 3%/año, si la progresión era \leq 5 mm/año (Tabla 4).

DISCUSION

El presente estudio demuestra que en pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral crónica severa de causa orgánica y función del VI conservada, el área del orificio regurgitante efectivo, el diámetro de fin de sístole y la tasa anualizada de cambio en el AORE son predictores independientes de la aparición de síntomas, empeoramiento de la tolerancia al esfuerzo y/o disfunción del VI.

Historia natural de la insuficiencia mitral

La historia natural de la insuficiencia mitral está escasamente definida, ya que la mayoría de los estudios presentan sesgos de selección, un número pequeño de pacientes y una determinación inadecuada del grado de regurgitación. (17, 23-25)

En un estudio reciente en pacientes con IM degenerativa, (23) la tasa de mortalidad (6,3%/año) era mayor que la tasa esperada de sobrevivida.

A su vez, la incidencia de fibrilación auricular era del 30% y la de falla de bomba congestiva del 63% a 10 años. (23-25)

Los pacientes con clase funcional III-IV tienen peor pronóstico (34%/año de muerte) si no sobreviene la cirugía valvular; aun aquellos en clase I-II presentan una mortalidad elevada (4,1%/año). (7, 23)

También los índices de función del VI se evaluaron en relación con el pronóstico: los que presentan fracción de eyección < 60% presentan serias complicaciones en comparación con los de \geq 60%. (4)

Estos datos enfatizan el serio pronóstico de la insuficiencia mitral severa de causa degenerativa. En el presente estudio, en pacientes asintomáticos con IM severa predominantemente de causa degenerativa se observó una tasa de PSDVI anual de 6,7%/año, lo cual confirma el pronóstico adverso de esta patología.

Debe tenerse en cuenta que esta población es totalmente asintomática y presenta función sistólica del VI normal y que la tasa anualizada de mortalidad es del 0,5%.

Efecto del tamaño ventricular en la estratificación de riesgo

De los predictores independientes de PSDVI, el DFS al ingreso > 22 mm/m² identificó un subgrupo de pacientes con mayor riesgo, ya que la tasa anualizada de PSDVI fue del 16% en comparación con aquellos que tenían un DFS entre 16 y 22 y < 16 mm/m², que presentaron una tasa anualizada del 6% y del 0,5%, respectivamente.

Esta medición del tamaño del VI mediante el DFS permite identificar con precisión subgrupos de riesgo, siendo una medición altamente específica (94,6%) y menos sensible (46%).

En un estudio de Enríquez-Sarano y colaboradores (4) se evaluó la predicción de la fracción de eyección posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía por reflujo mitral de causa degenerativa y se demostró que el DFS > 45 mm separa dos poblaciones de riesgo de disfunción VI en el posoperatorio independiente de los predictores clínicos asociados con el análisis.

Sin embargo, la correlación del DFS preoperatorio con la fracción de eyección posoperatoria era sólo moderada ($r = -0,63$). (4)

Aun así, el modelo presentado en este trabajo que incluye la fracción de eyección, el DFS y variables clínicas predice sólo el 52% de la variación de la fracción de eyección posoperatoria. (4)

Por lo tanto, si bien es clínicamente útil estimar el tamaño ventricular, mediante la medición del DFS, su aporte es limitado.

Esto se demuestra en este estudio, ya que el poder de discriminación de las variables clínicas y de sobrecarga de volumen (VA, DFS) es sólo aceptable (área bajo la curva ROC = 0,78).

Efecto de la estimación de la severidad de la lesión valvular en la estratificación de riesgo

El concepto del AORE fue descrito por Gorlin y Dexter (26) en 1952 y cayó en desuso por limitaciones prácticas. En los últimos años se consideró este concepto para evaluar en forma no invasiva la severidad del reflujo valvular con más precisión. Muchos laboratorios han validado la medición del volumen, la fracción y el área efectiva del orificio regurgitante, lo cual hace posible su inserción en la práctica clínica diaria. (11-16, 27)

La correlación del AORE con el volumen de fin de diástole, de sístole y el volumen auricular izquierdo es de 0,70, 0,66 y 0,74, respectivamente, en la insuficiencia mitral orgánica. (11)

En diferentes laboratorios, como también en el nuestro, un AORE $> 35 \text{ mm}^2$ en la IM se consideró severo, asociándose con dilatación ventricular e incremento del volumen auricular. (11, 13-16)

Sin embargo, estos estudios sólo validaron y establecieron pautas más firmes para la determinación de la severidad del reflujo.

En el presente trabajo se investigó el valor pronóstico del AORE en la predicción no sólo de disfunción del VI, sino de síntomas e intolerancia funcional.

El AORE fue predictor de PSDVI independiente del tamaño ventricular y las variables clínicas. Esto queda mejor expresado en la comparación del poder de discriminación de los modelos con variables clínicas más sobrecarga de volumen (DFS, VA) *versus* la incorporación del AORE al modelo, que evidenció un mejor poder de discriminación del punto final (área ROC = 0,78 *versus* área ROC = 0,85; $p < 0,03$).

Cuando se determinó el punto final como disfunción del VI (18/132), el AORE también presentó valor independiente.

A su vez, en un trabajo reciente que evalúa la progresión de la insuficiencia mitral se enfatiza la importancia de la dilatación anular y de la progresión de las lesiones (nueva válvula *flail*) como principales determinantes de la evolución del reflujo mitral. (28) En este estudio, el principal determinante de la progresión de la IM fue el incremento en el AORE que ocurre por dos mecanismos: la progresión de la lesión

valvular, principalmente la "nueva válvula *flail*", y el incremento en el diámetro anular mitral que impide la coaptación de las valvas. (28)

También, estos métodos cuantitativos mejoran sustancialmente la evaluación de la severidad del reflujo. (11-15)

Es de considerar que el estudio seriado en la progresión del AORE también es un predictor importante de PSDVI en nuestro trabajo. Un cambio en el AORE $> 15 \text{ mm}^2/\text{año}$ predice un riesgo de eventos aun mayor en los subgrupos de AORE $> 50 \text{ mm}^2$ y entre 45 y 50 mm^2 y con un DFS $> 22 \text{ mm}^2$ y entre 16 y 22 mm^2 , que favorece la estratificación de riesgo en forma independiente.

De acuerdo con nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que evalúa determinantes pronósticos en la progresión de la insuficiencia mitral asintomática e incorpora el estudio seriado del tamaño del VI, el volumen auricular, el AORE, la presión sistólica pulmonar así como la presencia de lesiones valvulares (NFL) en el análisis.

Limitaciones

El valor de las mediciones por eco-Doppler (volumen, fracción y área efectiva del orificio regurgitante) puede ser criticado. Sin embargo, hay múltiples estudios que demostraron el uso consistente de estas mediciones en la insuficiencia mitral mediante los métodos cuantitativos y por convergencia de flujo. (11-12, 15)

A su vez, se efectuó la medición del promedio de los métodos cuantitativos y por convergencia de flujo. Hay que tener en cuenta que el AORE determinado por el método de PISA se incrementa (29) durante la sístole ventricular, por lo que puede sobrestimar el monto del reflujo. Sin embargo, la metodología de este estudio promedió los valores del AORE por el método cuantitativo y el PISA tomando la velocidad pico regurgitante atenuando la sobrestimación. (29)

El sesgo potencial de selección en este grupo está abolido ya que esta serie de pacientes es consecutiva y sólo 4 pacientes (2,9%) no fueron incluidos.

Se consideró la definición de progresión sintomática no sólo en relación con la consulta clínica sino asociada con la información de métodos más objetivos (prueba ergométrica graduada).

Debido a que el punto final incorporaba la disfunción del VI, no se incorporaron al análisis los volúmenes sistólico y diastólico del VI.

En el análisis no se utilizaron el volumen, la fracción regurgitante y la medición del anillo mitral, ya que están incorporados en la fórmula del AORE (volumen regurgitante/VTI del reflujo mitral). (11) Debe considerarse la implicación fisiopatológica del concepto del AORE en la progresión de la patología teniendo en cuenta su alta correlación con el volumen y la fracción regurgitante, que representa la combinación de la dinámica del anillo más la progresión de la lesión orgánica de la válvula.

CONCLUSION

En pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral severa de causa orgánica, los predictores de progresión de síntomas, empeoramiento de la tolerancia ergométrica y/o disfunción de VI fueron el AORE, el DFS y el DAORE, que permitieron una mejor estratificación de riesgo en este grupo.

SUMMARY

Independent predictors of symptomatic progression and worsening of stress electrocardiogram

Background

To date, few studies have evaluated patients (pts) with asymptomatic mitral regurgitation. The objective of this study was to determine independent predictors of symptomatic progression, worsening of stress electrocardiogram and/or left ventricular systolic dysfunction (SLVSD) in this population.

Methods

We prospectively evaluated 132 consecutive pts (age 58±8 years; 68% male; ejection fraction [EF] 59%±6%) with asymptomatic severe organic mitral regurgitation. Mean follow-up was 29±12 months.

The combined end point was symptomatic progression, stress electrocardiogram worsening and/or left ventricular systolic dysfunction (EF <50%).

Clinical and echocardiographic variables were: age at baseline, gender, atrial fibrillation, co morbidity, anterior or posterior mitral leaflet compromise, new flail leaflet (NFL), end diastolic diameter (EDD) end systolic diameter (ESD), atrial volume (AV); pulmonary artery systolic pressure (PASP); E wave peak velocity (E) and effective regurgitant orifice area (ERO) at entry and the annualized rate of change (D) of these variables on serial follow-up. We determined the best cut-off point value by the upper 25% (percentile 75): EDD (>35 mm/m²); ESD (>22 mm/m²); AV (>120 cm³); PASP (>35 mmHg.); E (>120 cm/sec); ERO (>50 mm²), ΔEDD (>5 mm); ΔESD (>5 mm/year); ΔAV (>20 cm³/year); ΔPASP (>10 mmHg./year); ΔE (>20 cm/sec/year); ΔERO (>15 mm²/year).

Results

Thirty-nine pts (29.5%) had SLVSD at follow-up. In univariate analysis, EDD >35 mm/m² (p<0.004); ESD >45 mm (p<0.0001); ERO >50 mm² (p<0.0001); AV >120 cm³ (p<0.02); E >120 cm/sec (p<0.02); PASP >35 mmHg (p<0.016); NFL (p=0.019) and ESD >22 mm/m² at baseline (p<0.003) and ΔEDD (p<0.004); ΔESD (p<0.002); ΔERO (p<0.0001); ΔAV (p<0.002); ΔPASP (p<0.016) were predictors of the combined end-point.

Cox model multivariate analysis identified ERO >50 mm² (RR: 6.3; CI 95% 2.4-8.4; p<0.0001), DFS >22 mm/m² (RR: 4.7; CI 95%: 1.7-9.1; p<0.02) and ΔERO >15 mm² (RR: 4.3; CI 95% 2.2-6.4; p<0.001) as the only independent predictors of SLVSD.

Conclusion

In pts with asymptomatic organic mitral regurgitation ERO, ESD and ΔERO were independent predictors of SLVSD and allowed better stratification of this group of pts.

Key words: Echocardiography - Mitral valve - Regurgitation

BIBLIOGRAFIA

1. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ. Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:235-42.
2. Starling MR, Kirsh MM, Montgomery DG, Gross MD. Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:239-50.
3. Bolen JL, Alderman EL. Ventriculographic and hemodynamic features of mitral regurgitation of cardiomyopathic, rheumatic and non-rheumatic etiology. *Am J Cardiol* 1977;39:177-83.
4. Enríquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1536-43.
5. Enríquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1994;90:830-37.
6. Enríquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Congestive heart failure after surgical correction of mitral regurgitation. A long term study. *Circulation* 1995;92:2496-503.
7. Tribouilloy CM, Enríquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1999;99:400-05.
8. Kim S, Kuroda T, Nishinaga M, Yamasawa M, Watanabe S, Mitsuhashi T, et al. Relationship between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study. *Am Heart J* 1996;132:348-55.
9. Ross J Jr. Left ventricular and the timing of surgical treatment in valvular heart disease. *Ann Intern Med* 1981;94:498-504.
10. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation: the importance of left atrial size. *Circulation* 1991;84:23-34.
11. Enríquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:443-51.
12. Enríquez-Sarano M, Miller F, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:703-9.
13. Spain MG, Smith MD, Grayburn PA, Harlamert EA, DeMaría AN. Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging: angiographic and hemodynamic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:585-90.
14. Rokey R, Sterling LL, Zoghbi WA, Sartori MP, Limacher MC, Kuo LC, et al. Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1273-80.
15. Enríquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik A, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993;87:841-8.
16. Vandervoort PM, Rivera JM, Mele D, Palacios IF, Dinsmore RE, Weyman AE, et al. Application of color Doppler flow mapping to calculate effective regurgitant orifice area. An in vitro study. *Circulation* 1993;88:1150-6.
17. Grigioni F, Enríquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2078-85.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
19. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal

planes. *Circulation* 1987;75:175-83.

20. Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Lie JT. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image, orientation, structure identification, and validation. *Mayo Clin Proc* 1978;53:271-303.

21. Kircher B, Abbot JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed-tomography. *Am Heart J* 1991;121:864-71.

22. Weyman AE. Principles and practice of echocardiography. 2nd ed. Editorial Lea & Febiger; 1994.

23. Ling LH, Enríquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996;335:1417-23.

24. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, Miller DC, Rahimtoola S, Giacomini JC, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement: Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation* 1990;81:1173-81.

25. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, Supino P, Roman MJ, Devereux RB, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1994;74:374-80.

26. Gorlin R, Dexter L. Hydraulic formula for the calculation of the cross-sectional area of the mitral valve during regurgitation. *Am Heart J* 1952;43:188-205.

27. Patel AR, Mochizuki Y, Yao J, Pandian NG. Mitral regurgitation: Comprehensive assessment by echocardiography. *Echocardiography* 2000;17:275-83.

28. Enríquez-Sarano M, Basmdjian AJ, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1137-44.

29. Enríquez-Sarano M, Sinak LJ, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Changes in effective regurgitant orifice throughout systole in patients with mitral valve prolapse. A clinical study using the proximal isovelocity area method. *Circulation* 1995;92:2951-8.

FE DE ERRATAS

En el N° 6 de noviembre-diciembre de la RAC, Volumen 70, p. 449-456, en el artículo "Inestabilidad hemodinámica en el posoperatorio temprano de cirugía cardíaca" del Dr. Ricardo L. Levin y colaboradores, por un error involuntario se alteró la información correspondiente a los grados académicos y créditos de algunos de sus autores, los cuales en su lugar deben leerse como sigue:

Ricardo L. Levin: *Médico Cardiólogo, Miembro Titular SAC*

Jorge Griotti, Gustavo Vitale: *Cirujanos Cardiovasculares*

Carlos Del Mazo: *Cirujano Cardiovascular, Para optar a Miembro Titular SAC*

Fernando Boullon: *Cirujano Cardiovascular, Miembro Titular SAC*
