

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital de Cardiología y Neumología

Centro Médico Nacional - IMSS

Curso de Especialización en Cirugía
Torácica y Cardiovascular

**“DISFUNCION DE BIOPROTESIS
VALVULARES CARDIACAS”**

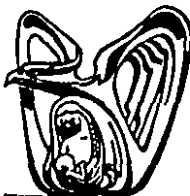
Tesis Recepcional

Que Presenta

DR. ROBERTO GARCIA LOPEZ

Profesor Titular: Dr. Xavier Palacios Macedo

Profesor Asesor: Dra. Ximena Maulen Radován



México, D. F.

Febrero de 1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

Mi profundo agradecimiento a todas las personas que colaboraron en la realización del presente trabajo, especialmente a mis maestros Dr. Xavier Palacios Macedo, Dr. Cuauhtemoc Diaz Devis, Dr. Rogelio Martinez Banuet, Dr. Rodolfo Benavides Gonzalez, Dr. Fernando Ramirez Godinez. Mi agradecimiento especial a la Dra. Ximena Maulen Radovan por su asesoría en la elaboración del presente trabajo.

CONTENIDO

INTRODUCCION

1- Características generales de las bioprótesis	2
2- Estructura de las bioprótesis de porcino	3
3- Estructura de las bioprótesis de pericardio	4
4- Bioprótesis de Hancock Laboratories	4
5- Bioprótesis de Carpentier-Edwards	6
6- Bioprótesis de Angell-Shiley	7
7- Bioprótesis de Ionescu-Shiley	7
8- Durabilidad de las bioprótesis	8
9- Degeneración espontánea	10
10- Calcificación de bioprótesis	13

MATERIAL Y METODOS

1- Análisis de los pacientes con prótesis biológicas	19
2- Análisis de pacientes con disfunción de bioprótesis	31

RESULTADOS 42

DISCUSION. 45

1- Estado actual de las bioprótesis	46
-------------------------------------	----

CONCLUSION 51

BIBLIOGRAFIA 53

I N T R O D U C C I O N

En 1962 Mr. Donald Ross en Inglaterra y Sir Brian Barrat-Boyes en New Zealand independientemente realizan exitosamente el primer implante de una bioprótesis homogénea aórtica. Los excelentes resultados iniciales por sus características hemodinámicas y bajo ritmo de trombogenicidad, alientan el uso de éste tipo de prótesis, sin embargo la falta de disponibilidad de diferentes tamaños y la alta incidencia de falla valvular presentada a los 3 a 5 años de implantación determinan el abandono definitivo de su uso en 1971.

El profesor Ake Senning en 1962 realiza el primer reemplazo valvular aórtico con una bioprótesis de fascia lata. Los buenos resultados iniciales inspiran un amplio entusiasmo a Mr. Donald Ross y Mr. Marian Ionescu en Inglaterra e inician la producción de una serie de bioprótesis de fascia lata en 1969. Para 1972 McEnany, Ross y colaboradores reportan un ritmo extremadamente alto de falla valvular especialmente en posición atrio-ventricular, las prótesis extraídas de pacientes revelan engrosamiento del tejido conectivo con contractura, retracción y pérdida de la movilidad de las valvas, finalmente su uso es descontinuado.²

La experiencia clínica con homoinjertos aórticos en Inglaterra y New Zealand entre 1962 y 1965 estableció las principales ventajas de las bioprótesis. Su baja trombogenicidad en ausencia de anticoagulación y sus características hemodinámicas, motivaron a usar válvulas -

aórticas heterólogas como substituto valvular. Mr. Alain Carpentier, Mr. Binet y sus colaboradores en 1965 realizaron el primer reemplazo valvular con una bioprotésis - aórtica de porcino preservada en formaldehido ¹. Los resultados iniciales fueron buenos y pronto se inició la producción de éste tipo de bioprotésis. Sin embargo, - O'Brien en Australia, Binet y Ionescu en Inglaterra reportaron independientemente una alta incidencia de falla valvular de bioprotésis de porcino preservadas con formaldehido. Carpentier reportó una incidencia de falla - valvular del 100% a los 4 años de implantadas en el período de 1965 a 1968.

Para 1968 Carpentier introduce el uso del glutaraldehido en la preservación de las bioprotésis de porcino y se da un gran paso en el desarrollo de las bioprotésis valvulares cardíacas.

En 1971 Ionescu después de los pobres resultados - con bioprotésis de fascia-lata, inicia la producción de bioprotésis de pericardio de bovino preservadas en glutaraldehido.

Actualmente todas las bioprotésis en uso clínico son preservadas en glutaraldehido y mucho énfasis se dá al mejoramiento en las técnicas de obtención del tejido, preservación, montaje y almacenamiento de las bioprotésis.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS BIOPROTESIS

Las diferentes bioprotésis en uso en la actualidad - comparten ciertas ventajas en comparación con las protésis mecánicas ³. La anticoagulación no es requerida en pacientes con ritmo sinusal, hay una baja incidencia de trom

basis de la prótesis o de episodios tromboembólicos, hemodinamicamente tienen flujo central con mínima regurgitación, la degeneración espontánea y disfunción tiene un curso lento y predecible más bien que rápido y catastrófico como las prótesis mecánicas y permite un reemplazo quirúrgico programado. Estas características especialmente adaptables a la población pediátrica y a mujeres en etapa de procreación despertó un amplio entusiasmo en su uso y en muchos centros constituyó por varios años el substituto valvular de elección. Sin embargo desde 1977 han aparecido numerosos reportes de degeneración espontánea y calcificación especialmente en la población pediátrica y adultos jóvenes y ésta constituye su principal desventaja en la actualidad 4,5,6,7,8.

Estructura de las Bioprótesis de Porcino.- El tejido de las válvulas aórticas de porcino tiene tres capas: ventricularis, esponjosa y fibrosa con tres componentes principales de tejido conectivo: fibras elásticas, proteoglicans y fibras colágenas.

Las fibras elásticas son pequeñas en tamaño, relativamente pocas en número y están localizadas principalmente en la capa ventricularis. El rol funcional en el mantenimiento de la integridad de bioprótesis tratadas con glutaraldehído es desconocido, en bioprótesis implantadas revela pocas alteraciones estructurales.

Los proteoglicans (complejos de proteínas y ácidos mucopolisacaridos) son el componente principal de la capa esponjosa, forman un gel que humedece y amortigua los movimientos de la fibrosa y ventricularis una con respecto de la otra durante los movimientos de apertura y cierre -

valvular. Durante el procesamiento con glutaraldehído de separecen completamente de la capa esponjosa 9,10.

Las fibras colágenas son el componente estructural más importante de las válvulas aórticas de porcino. Las fibras colágenas se distribuyen paralelamente al borde libre de las valvas de una comisura a la otra. Durante el procesamiento con glutaraldehído se producen enlaces covalentes irreversibles entre los grupos amino de la colágena y el glutaraldehído reforzando así la unión entre moléculas de colágena y evitando su desnaturalización.

Estructura de las Bioprótesis de Pericardio de Bovino.- El pericardio de bovino consta de tres capas: serosa fibrosa y epipericárdica, con dos importantes estructuras: orientación multidireccional de los haces de colágena y rizado de las fibrillas colágenas dentro de cada manojo. Este rizado de las fibrillas colágenas se cree es importante en equilibrar y balancear la distribución de la fuerza mecánica que es aplicada en los movimientos de apertura y cierre de las valvas. La ordenación multidireccional de las fibras colágenas puede ser importante en la preservación de la integridad estructural de las valvas tratadas con glutaraldehído.

BIOPROTESIS DE HANCOCK LABORATORIES.- Fueron sin duda las bioprótesis más usadas especialmente en la década pasada. La primera bioprótesis de Hancock preservada en glutaraldehído fué implantada en Marzo de 1970, desde entonces ha sido la prótesis de elección en muchos centros durante la última década. Inicialmente su sostén fué de metal rígido, en 1971 Reis, Hancock y sus colaboradores

idearon el uso de un sostén flexible y un gran paso se -
dió en el desarrollo de las bioprótesis.

Las válvulas aórticas de porcino recién obtenidas,
son colocadas en solución electrolítica balanceada fría,
el exceso de tejido es recortado y las válvulas son in-
mersas en glutaraldehído buffer al 0.2%. Un sistema pre-
surizado mantiene las valvas en su posición normal duran-
te el proceso de curtido. Cada válvula es suturada a un
sostén semiflexible (polipropileno) cubierto de Dacron,
el modelo aórtico (242) y el atrio-ventricular (342), di-
fieren solamente en la forma del margen del anillo.

Hancock Laboratories ha modificado el modelo origi-
nal, eliminó la valva coronaria derecha que anatomicamen-
te se apoya en parte del septum interventricular in vivo
y la reemplazó por una valva no muscular de otra válvula,
resultando una prótesis de mejores características hemo-
dinámicas que la anterior.

Características Hemodinámicas y Resultados Clínicos:
El volúmen del soporte mecánico de la bioprótesis deter-
mina un radio orificio-anillo de $0.76 \pm .02$. Se atribu-
ye a éste radio el incremento del gradiente transvalvular
especialmente en tamaños pequeños de bioprótesis implan-
tadas en posición aórtica. En tamaños de 19 y 21 mm (diá-
metro externo) el área efectiva es de 0.99 cm². y 1.05 -
cm². respectivamente.

La sobrevida actuarial a los 5 años es de $87 \pm 1.5\%$
y a los 13 años $73.8 \pm 3.4\%$. La probabilidad actuarial -
de estar libre de todas las causas de disfunción valvu-
lar y de falla tisular primaria a los 5 años es de 56.8%
y a los 13 años de $58 \pm 6.6\%$. La probabilidad actuarial

de estar libre de un evento tromboembólico (53% de pacientes anticoagulados) a los 13 años es de $79.2 \pm 4\%$ 11,12,13

BIOPROTESIS DE CARPENTIER EDWARDS.- La primera generación de bioprótesis de porcino preparadas por Edwards Laboratories tenían incorporado un paso de oxidación con metaperiodate sódico antes del curtido con glutaraldehído. Los pobres resultados en comparación al uso del glutaraldehído sólo, eliminaron el proceso de oxidación. La primera bioprótesis Edwards usando glutaraldehído exclusivamente fué implantada por el Dr. Carpentier en Marzo de 1975. Esta segunda generación de bioprotesis Carpentier-Edwards es producida para uso general en 1976.

Las válvulas aórticas de porcino son preservadas en glutaraldehído en una concentración de 0.625 % en lugar del 0.2 % de Hancock Laboratories. El sostén difiere de la de Hancock por emplear una construcción totalmente flexible que incluye no sólo los postes como en Hancock sino todo el armazón. El material empleado es Elgiloy, una aleación de cobalto y níquel resistente a la corrosión. La dureza y flexibilidad del Elgiloy permite el uso de un armazón más delgado, mejorando el radio orificio-anillo a $0.91 \pm .03$ en comparación a $0.76 \pm .02$ de Hancock. Los modelos estandar difieren en la forma de su anillo, la versión aórtica es el modelo 2b25 y la atrio-ventricular el 6625.

Características Hemodinámicas.- El significativo gradiente transvalvular de bioprotesis de porcino especialmente de tamaños pequeños en posición aórtica obligó a la modificación del modelo estandar de prótesis de Car

pentier-Edwards y se desarrolló el modelo supra-anular - con un incremento del área efectiva de 20-30% de acuerdo al tamaño usado y consiguiente reducción del gradiente transvalvular. Con estas modificaciones el gradiente es menor que con prótesis de Starr-Edwards, Bjork-Shiley y el modelo modificado de Hancock, y similar a la prótesis St. Jude Medical y bioprótesis de Ionescu-Shiley ¹⁴.

BIOPROTESIS DE ANGELL-SHILEY.- El Dr. William Angell y sus colaboradores iniciaron su experiencia con bioprotésis de porcino preservadas en glutaraldehído en Mayo - de 1970. Usaron inicialmente el mismo tipo de sostén rígido metálico usado en el montaje de homoinjertos aórticos. En 1975 en asociación con Shiley-Laboratories se inició - la producción de las bioprótesis de Angell-Shiley ¹⁵.

Las válvulas aórticas de porcino son preservadas en glutaraldehído en una concentración de 0.5% en lugar del 0.2% y 0.625% usados por Hancock y Carpentier respectivamente. Cada válvula es montada en un sostén flexible de - Delrin (acetal homopolymer). La raíz aórtica intacta de - porcino con las arterias coronarias ligadas es sumergida en una solución purificada de glutaraldehído, la forma - de las valvas es mantenida bajo presión.

BIOPROTESIS DE IONESCU-SHILEY.- La primera generación de bioprotésis de Ionescu fueron preparadas entre - 1971 y 1976 en el laboratorio del hospital en Leeds, Inglaterra. La segunda generación está en uso clínico desde 1976, producida por Shiley Laboratories. El tejido - utilizado en la construcción de las bioprótesis es pericardio de bovino obtenido de becerros de 6 a 18 meses de

edad. Segmentos de pericardio son primeramente colocados en una solución electrolítica fría balanceada para remover posibles proteínas antigénicas solubles. El tejido es entonces guardado a 4 grados centígrados por dos semanas en 0.5% de glutaraldehído buffer a 7.4 de pH. El pericardio estabilizado y esterilizado es montado en un sostén de titanio cubierto de Dacron. La bioprótesis ya procesada es almacenada en un recipiente con formaldehído buffer al 4%.

La configuración del anillo del modelo estandar permite su implantación tanto en posición aórtica como en atrio-ventricular.

Se han atribuido dos desventajas técnicas en el modelo estandar de las bioprótesis de Ionescu: la altura de los postes y su construcción con un material rígido. A estas dos desventajas se ha atribuido ser la causa de ruptura de la pared ventricular al implantarse en posición atrio-ventricular. En atención a estas consideraciones desde Enero de 1981 Shiley Laboratories introdujo modificaciones al modelo original y se desarrolló la bioprótesis de bajo perfil. El sostén es de Delrin cubierto de dacron microvel (doble velour), éste sostén flexible tiene una marca radiopaca que permite su identificación con rayos X. La altura total es más baja en un 30% del modelo estandar y hay un incremento efectivo del área del orificio de 10 a 32 % dependiendo del tamaño empleado.

DURABILIDAD DE LAS BIOPROTESIS

La principal desventaja de todas las bioprótesis en uso en la actualidad es su limitada durabilidad.

En la durabilidad de las bioprótesis intervienen varios factores unos en relación con la prótesis per se y otros que se relacionan con el paciente. Entre los primeros quizá el más importante esta en relación con las condiciones del tejido en el momento de su fijación. Muchos reportes han demostrado que bioprótesis procesadas pero aún no implantadas pueden presentar cambios estructura-les tales como pérdida de la capa endotelial, ruptura o separación de haces de colágena y pérdida del rizado normal de las fibras elásticas. Estos cambios pueden ser diferentes en severidad de un laboratorio comercial a otro, inclusive de una prótesis a otra dentro del mismo laboratorio.

Las causas principales que se han atribuido a estos cambios son las siguientes:

1- Grandes variaciones en intervalos de 10 a 120 ho-ras desde la obtención del tejido hasta el tratamiento - con glutaraldehido.

2- Inadecuada preservación de las bioprótesis durante el almacenamiento y embarque.

3- La alta presión empleada durante la fijación.

Entre los factores relacionados con el paciente, probablemente el más importante es la edad a la que es im-plantada la bioprótesis. La durabilidad es más limitada mientras menor es la edad del paciente. La calcificación en edad pediátrica es la causa principal de disfunción - de bioprótesis valvulares cardíacas. En la actualidad no se recomienda el uso de bioprótesis en niños ¹⁹.

Otro factor relacionado con el paciente es la posi-ción en la que es implantada la bioprótesis. Se ha obser

vado que la durabilidad es menor en posiciones mitral y aórtica por el mayor stress mecánico de la presión sistémica. En posiciones tricuspídea y pulmonar la degeneración espontánea aparece más tardíamente y por tanto - la durabilidad es mayor.

DEGENERACION ESPONTANEA DE LAS BIOPROTESIS

La degeneración espontánea y falla tisular primaria en ausencia de infección conducen a la ruptura, perforación o calcificación de las bioprótesis. El tejido primariamente afectado es la colágena. El stress mecánico juega un papel primordial en la falla tisular primaria ^{20,21}.

Rol del Stress Mecánico.- La falla del tejido conectivo se desarrolla en áreas en las cuales el stress mecánico se ejerce de una manera altamente localizada, esto es en las áreas de flexión de las valvas durante los movimientos de apertura y cierre. La estructura histológica más afectada es el tejido conectivo y de éste las fibras colágenas. ²².

El stress es mayor a lo largo de la unión de la - valva con el sostén, especialmente en la región comisural y decrece hacia la base de la valva (fig.1).

En la zona de flexión el stress es compresivo en la cara aórtica de la valva y de tensión en la cara ventricular. La distribución del stress en bioprótesis de porcino siempre es de una manera determinada por la orientación uniforme de las fibras del tejido conectivo de - las valvas. En bioprotesis de pericardio la orientación del tejido conectivo no es uniforme y la distribución del



Fig. 1. Representación esquemática del stress de flexión y deformación en las valvas de las bioprótesis. A, B y C zona de flexión de prótesis de Carpentier, Hancock y Ionescu respectivamente.

stress en la zona de flexión puede variar de una valva a otra. El pericardio está compuesto de varias capas de colágena, en cada capa la dirección de las fibras puede ser diferente, éste deslizamiento de una capa sobre la otra produce deformación por deslizamiento (fig. 2).

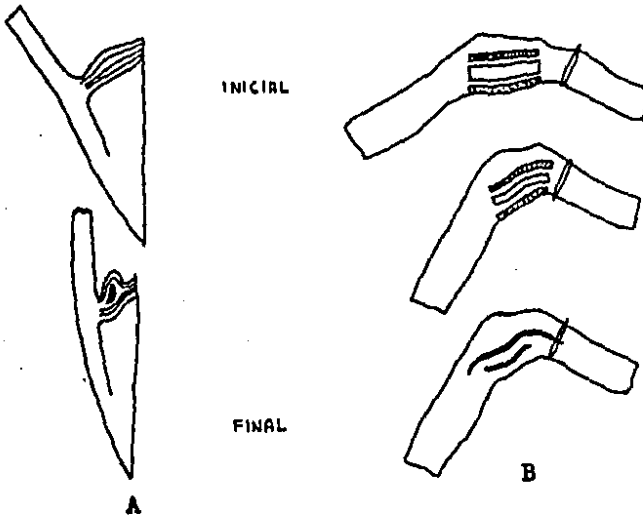


Fig. 2. Representación esquemática de deformaciones por doblamiento y deslizamiento. A prótesis de porcino. B prótesis de bovino.



Fig.3. Diagrama de los dos tipos de lesiones de bioprótesis de porcino. Tipo I región comisural. Tipo II región basal ¹¹.

El stress mecánico en bioprótesis de porcino conduce a dos tipos de lesiones (fig.3). En el tipo I la lesión se inicia en el borde libre en la región comisural y se extiende irregularmente hacia la región central de la valva. Los bordes de ésta lesión aparecen irregulares con evidencia de erosión, fragmentación, separación y fractura de fibras colágenas. En el tipo II aparece una considerable separación de los haces de la colágena que son orientados paralelamente al borde libre de las valvas.

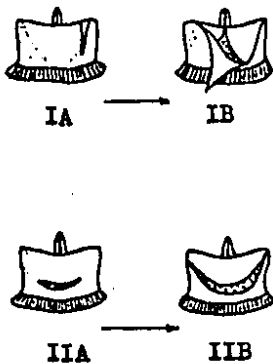


Fig.4. Diagrama de los dos tipos de ruptura de valvas de bioprótesis de bovino. Tipo IA y IB se producen en región comisural. Tipo IIA y IIB en región basal. A la derecha la lesión inicial y a la izquierda la progresión hacia su estado final, ²³.

En bioprótesis de pericardio de bovino básicamente se describen los mismos tipos de lesiones (fig.4).

Este tipo de lesiones por fatiga del tejido conectivo se presentan especialmente en pacientes adultos y pueden conducir a regurgitación protésica severa requiriendo reemplazo quirúrgico urgente.

CALCIFICACION DE BIOPROTESIS

La degeneración espontánea de fibras colágenas resultado del stress mecánico a sitios específicos es la causa primaria de calcificación de bioprótesis valvulares cardíacas. La calcificación parece ser un fenómeno relacionado con el tiempo que afecta no solamente a las bioprótesis implantadas en niños y adultos jóvenes, sino también a adultos. La calcificación de las bioprótesis puede ser considerado como un estado inevitable en la historia natural de estos dispositivos.

La acelerada calcificación en niños parece obedecer a dos mecanismos: la calcificación metastásica y la calcificación distrófica (calcificación anormal de tejidos dañados).

La calcificación metastásica está en relación con el balance hormonal (parathormona y calcitonina) y de factores metabólicos (vitamina D y fosfatasa aloalina) que claramente favorecen el depósito de fosfato de calcio en la colágena y otros tejidos tales como el tejido óseo.

La calcificación distrófica está en relación con la falla tisular primaria del tejido conectivo de las bioprótesis. Este tipo de calcificación aparece por igual

en todos los grupos de edad. La acelerada calcificación en niños se explica por éste mecanismo por el mayor stress mecánico y por tanto degeneración espontánea. El mayor stress se debe al mayor número de movimientos de apertura y cierre que deben realizar las valvas en una fracción de tiempo por la frecuencia cardíaca más acelerada del niño en comparación con el adulto, mientras más corta es la edad del niño, mayor es su frecuencia cardíaca y por tanto el stress mecánico y el desgaste de la bioprótesis.

La significativa menor incidencia de calcificación de bioprótesis implantadas en el lado derecho (tricúspide y pulmonar) en niños, sugiere que la calcificación metastásica no es el mecanismo principal. La mayoría de bioprótesis calcificadas están en posición aórtica o mitral porque la mayor presión de la circulación sistémica condiciona un mayor stress mecánico y falla tisular primaria de la colágena resultando en una degeneración más rápida y calcificación distrófica ²⁵.

El proceso normal de calcificación de tejidos humanos como el tejido óseo, cartílago y dientes, básicamente consiste del depósito de una fase inorgánica cristalina compuesta de una forma de fosfato de calcio conocida como hidroxapatita en una matriz pre-existente de fibrillas colágenas que están asociadas con proteoglicanos (complejos de proteínas y ácido mucopolisacárido), glucoproteínas no colágenas, péptidos, lípidos y otros componentes de tejido conectivo. El calcio y el ión fosfato provienen de la sangre circulante ¹⁰.

En etapas tempranas del desarrollo del tejido óseo,

cartílago y dentina, el proceso de depósito de calcio es iniciado por estructuras conocidas como vesículas matriz, vesículas que son secretadas por células de tejido conectivo, en el interior de estas vesículas existen pequeños cristales de fosfato de calcio. Cuando las vesículas se rompen se agregan los cristales y su extensión y coalescencia conduce a calcificación de la colágena. En otras circunstancias el proceso de calcificación de estructuras colagenas ocurre sin participación de vesículas matriz y las fibrillas colágenas vienen a ser el sitio de formación y crecimiento de núcleos de cristalización ¹⁰.

Como no toda la colágena se calcifica, la razón para que muchas áreas de colágena no se calcifiquen in vivo ha sido atribuido a la presencia de proteoglicans y glucoproteínas que bloquean la reacción de grupos fosfato con la colágena evitando así la formación de enlaces covalentes entre la materia inorgánica (fosfatos de calcio) y la materia orgánica (colágena). Este concepto parece ser aplicable a la calcificación de la colágena en bioprótesis de porcino. La calcificación es más marcada en la capa esponjosa, capa que en la valvula porcina nativa es más abundante en proteoglicans, éste material es perdido durante el procesamiento con glutaraldehído ¹⁰.

Mecanismos de Depósito de Calcio en Bioprótesis.—Depósitos de calcio han sido encontrados en bioprótesis homólogas aórticas, bioprótesis de fascia lata, de duramadre, de porcino y de pericardio de bovino.

Parece ser que el pre-tratamiento con glutaraldehído introduce varios enlaces adicionales en la colágena estabilizando así la estructura de las fibrillas, la co-

lágena en estas condiciones no reacciona con los grupos fosfato y no se produce el depósito de cristales de fosfato de calcio. Microscópicamente en esta etapa los cristales de calcio no se depositan en las fibrillas de colágena sino en su periferie. Cuando ocurre la degeneración espontánea y las fibrillas de colágena se fragmentan, los cristales de calcio se depositan en la colágena.

En bioprótesis de porcino la calcificación se inicia en la región comisural, la calcificación progresa a lo largo de los haces de colágena en esta región, focos adicionales se desarrollan en la base de las valvas.

En bioprótesis de pericardio de bovino la calcificación se inicia en la zona de flexión de las valvas, inicialmente los depósitos de calcio se localizan entre las láminas de colágena a lo largo de planos de contacto, posteriormente la calcificación progresa en planos paralelos ocupando múltiples capas de colágena. Las fibras elásticas no se calcifican.

Depósitos de calcio se encuentran en mitocondrias de células atrapadas en microtrombos adheridos a la superficie del tejido biológico de las bioprótesis.

Rol del Acido Gama-carboxiglutamico en la Calcificación.-
El mecanismo molecular que inicia la acumulación de depósitos de calcio en bioprótesis aún no está aclarado. Varios investigadores han sugerido la posible participación de proteínas que contienen ácido gama-carboxiglutámico en la iniciación de la calcificación^{26,27}. El contenido de proteínas con este ácido en bioprótesis parece elevarse en forma progresiva y simultánea con la acumulación de -

calcio, sugiriendo que proteínas con ácido gama-carboxi-glutámico pueden ser depositadas como un evento inicial y durante el proceso de calcificación.

El ácido gama-carboxi-glutámico es un aminoácido no usual que inicialmente fué descubierto en la molécula de la protrombina. La síntesis de ácido gama-carboxi-glutámico (GLA) en proteínas que son factores de la coagulación de la sangre ocurre como carboxilación enzimática post-translacional dependiente de vitamina K de residuos de ácido glutámico específico (fig.6). Es un aminoácido ligado al calcio, para su síntesis se requiere vitamina K y bicarbonato.

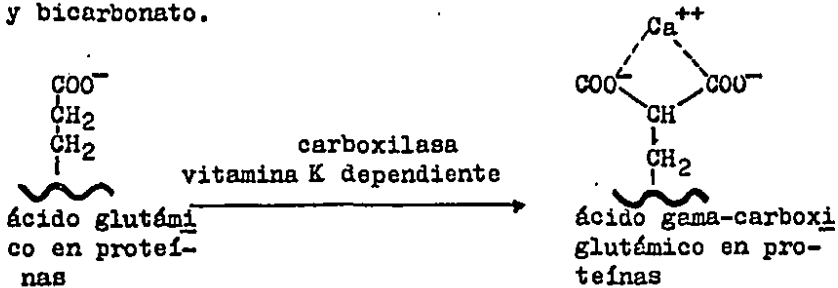


Fig.6. Síntesis del ácido gama-carboxi-glutámico

Las proteínas que contienen ácido GLA se encuentran en la sangre (factores de la coagulación dependientes de vitamina K), otras han sido encontradas en tejidos con proceso de calcificación normal como la osteocalcina del tejido óseo o anormal como en cálculos renales, placas ateroscleróticas (atherocalcina), la piel en escleroderma y dermatomiositis, válvulas aórticas nativas humanas calcificadas, finalmente en bioprotesis de porcino y pericardio de bovino extraídas de pacientes. Tejidos blan-

dos normales no contienen proteínas con ácido GLA.

La osteocalcina es la única proteína ósea que contiene GLA. La carboxilación de ácido glutámico para formar GLA en la osteocalcina también depende de la vitamina K. La presencia de osteocalcina en bioprótesis calcificadas sugiere una posible similaridad bioquímica de mineralización del tejido óseo y de bioprótesis.

La asociación de proteínas que contienen ácido gamma-carboxiglutámico con bioprótesis calcificadas es una importante consideración en la patogénesis de la calcificación de bioprótesis valvulares cardíacas.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

En el período comprendido entre el 1 de Enero de 1978 y el 31 de Diciembre de 1984, en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano de Seguridad Social, se implantaron 4218 prótesis valvulares cardíacas, 2590 mecánicas y 1628 biológicas (cuadros 1 y 2). Entre las mecánicas 1069 de Bjork-Shiley, 1434 de Starr-Edwards, 83 de Lillehei-Kaster y 4 tubos valvulados aórticos con prótesis de Bjork-Shiley, la prótesis de Lillehei-Kaster fué abandonada en su uso desde 1980. Entre las biológicas 668 de Ionescu-Shiley, 352 de Hancock, 316 de Angell-Shiley, 271 de Carpentier, 17 de Duramadre y 4 tubos valvulados de Hancock. La bioprótesis de Duramadre fué abandonada en su uso desde 1979.

La posición anatómica más frecuente fué la mitral con 1362 prótesis mecánicas y 1197 biológicas. En posición aórtica 1181 prótesis mecánicas y 219 biológicas, en posición tricuspídea 47 prótesis mecánicas y 193 biológicas, y en posición pulmonar 19 biológicas.

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON PROTESIS BIOLÓGICAS

En el período de observación se implantaron 1628 prótesis biológicas en 1405 pacientes. La edad de los pacientes fué de 1 a 69 años con una edad media de 36.81 ± 18.8 años. 924 (65.7%) pacientes fueron del sexo femenino y 481 (34.23%) del masculino (cuadro 3).

Cuadro 1.

Prótesis Mecánicas Implantadas entre Enero de 1978
y Diciembre de 1984

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	TOTAL
<u>STARR EDWARDS</u>								
MITRAL	19	24	7	12	94	302	211	669
AORTA	38	64	94	99	124	169	159	747
TRICUSPIDE	3	1	-	-	1	3	10	18
Total	60	89	101	111	219	474	380	1434
<u>BJORK SHILEY</u>								
MITRAL	117	5	29	134	99	92	153	629
AORTA	50	45	77	92	35	64	54	417
TRICUSPIDE	4	1	1	7	-	1	9	23
Total	171	51	107	233	134	157	216	1069
<u>LILLEHEI KASTER</u>								
MITRAL	53	10	1	-	-	-	-	64
AORTA	9	3	1	-	-	-	-	13
TRICUSPIDE	6	-	-	-	-	-	-	6
Total	68	13	2	-	-	-	-	83
<u>TUBO VALVULADO</u>								
<u>BJORK SHILEY</u>								
AORTA	-	-	-	-	-	2	2	4
TOTAL	299	153	210	344	353	633	598	2590

Cuadro 2.

Bioprótesis Implantadas entre Enero de 1978 y Diciembre de 1984

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	TOTAL
<u>IONESCU SHILEY</u>								
MITRAL	22	174	13	88	89	33	6	425
AORTA	1	40	24	12	32	1	-	110
TRICUSPIDE	2	44	5	26	23	14	6	120
PULMONAR	-	5	3	2	1	-	2	13
Total	25	263	45	128	145	48	14	668
<u>HANCOCK</u>								
MITRAL	101	16	83	24	16	2	1	243
AORTA	56	24	-	-	1	-	2	83
TRICUSPIDE	6	1	5	8	-	-	1	21
PULMONAR	3	-	-	-	-	-	2	5
TUBO VALVULADO PULMONAR			1					1
TUBO VALVULADO TRICUSPIDE		2			1			3
Total	166	43	89	32	18	2	6	356
<u>CARPENTIER</u>								
MITRAL	-	-	52	74	90	5	2	223
AORTA	-	-	-	-	21	1	-	22
TRICUSPIDE	-	-	10	1	4	5	6	26
Total	-	-	62	75	115	11	8	271
<u>ANGELD SHILEY</u>								
MITRAL	24	123	139	2	1	-	-	289
AORTA	1	1	-	1	-	1	-	4
TRICUSPIDE	2	3	17	1	-	-	-	23
Total	27	127	156	4	1	1	-	316
<u>DURAMADRE</u>								
MITRAL	17	-	-	-	-	-	-	17
TOTAL	235	433	352	239	279	62	28	1628

Cuadro 3-

Bioprótesis - Clasificación General

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	TOTAL
Número de Pacientes	196	368	310	204	243	56	28	1405
Bioprótesis	235	433	352	239	279	62	28	1628
Sexo masculino	78	122	104	56	94	17	10	481
Sexo femenino	118	246	206	148	149	39	18	924

Cuadro 4.

ETIOLOGIA DE LA VALVULOPATIA

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	TOTAL
Reumáticos	174	319	283	186	222	45	20	1249
Congénitos	7	19	8	3	1	2	5	45
Endocarditis	4	12	7	2	5	-	-	30
Disfunción Protésica	9	14	8	12	14	7	2	66
Otros	2	4	4	1	1	2	1	15
Total	196	368	310	204	243	56	28	1405

La etiología más frecuente fué la cardiopatía reumática 1249 pacientes, congénitos fueron 45 pacientes, endocarditis 30, disfunción previa de prótesis mecánicas o biológicas 66 pacientes, y de otras etiologías 15 pacientes (cuadro 4).

Entre los pacientes reumáticos 741 fueron mitrales, 87 aórticos, 10 tricuspídeos, 71 mitro-aórticos, 77 mitro-tricuspídeos y 14 trivalvulares. En 143 pacientes se combinó bioprótesis en posición mitral con prótesis aórtica mecánica, en 33 trivalvulares se implantó bioprótesis mitral y tricuspídea con prótesis aórtica mecánica, en 14 pacientes trivalvulares la prótesis biológica fué en posición tricuspídea. En 19 pacientes se realizó comisurotomía mitral abierta con implante de bioprótesis aórtica. En 10 pacientes con cardiopatía mixta reumática e isquémica se implantó bioprótesis en posición aórtica o mitral y se combinó con puentes aorto-coronarios. Otros procedimientos con bioprótesis se realizó en 32 pacientes (ver cuadro 5).

Entre los pacientes congénitos 10 fueron por enfermedad de Ebstein, 8 por agenesia de válvula pulmonar + CIV, 7 por insuficiencia mitral, 3 por atresia tricuspídea, 3 por CIA + insuficiencia mitral, 2 por CIV + aneurisma de parche de la pulmonar, 2 por estenosis valvular pulmonar y 6 por otras etiologías (ver cuadro 6).

Los pacientes con endocarditis infecciosa en los que se implantó bioprótesis fueron 13 en posición mitral, 8 aórticos, un tricuspídeo, 2 pulmonares, un mitro-tricuspídeo y 5 mitro-aórticos.

Los pacientes con diagnóstico pre-operatorio de dis

Cuadro 5.

Pacientes Reumáticos con Bioprótesis

	Número
BIOPROTESIS MITRAL	741
BIOPROTESIS AORTICA	87
BIOPROTESIS TRICUSPIDEA	10
BIOPROTESIS MITRO-AORTICA	71
BIOPROTESIS MITRO-TRICUSPIDEA	77
BIOPROTESIS TRIVALVULAR	14
BIOPROTESIS MITRAL + STARR EN AORTA	89
BIOPROTESIS MITRAL + BJORK EN AORTA	54
BIOPROTESIS MITRO-TRICUSPIDEA + STARR EN AORTA	19
BIOPROTESIS MITRO-TRICUSPIDEA + BJORK EN AORTA	12
BIOPROTESIS MITRO-TRICUSPIDEA + LILLEHEI EN AORTA	2
BIOPROTESIS TRICUSPIDEA + MITRAL Y AORTA MECANICAS	14
BIOPROTESIS AORTICA + CMA	19
BIOPROTESIS TRICUSPIDEA + CMA	2
BIOPROTESIS MITRAL + COMISUROTOMIA TRICUSPIDEA	4
BIOPROTESIS AORTICA + MITRAL MECANICA	4
BIOPROTESIS TRICUSPIDEA + MITRAL MECANICA	7
BIOPROTESIS TRICUSPIDEA + AORTA MECANICA	2
BIOPROTESIS MITRAL + REVASCULARIZACION	6
BIOPROTESIS AORTICA + REVASCULARIZACION	2
BIOPROTESIS MITRAL Y AORTICA + REVASCULARIZACION	2
LUTEMBACHER	4
BIOPROTESIS MITRAL Y TRICUSPIDEA + CIA	3
BIOPROTESIS AORTICA + CIA	1
Otros	3
TOTAL	1249.

Cuadro 6.

Pacientes Congénitos con Bioprótesis

	Número
ENFERMEDAD DE EBSTEIN.	10
AGENESIA DE VALVULA PULMONAR + CIV	8
INSUFICIENCIA MITRAL	7
INSUFICIENCIA MITRAL + CIA	3
ATRESIA TRICUSPIDEA	3
ESTENOSIS AORTICA	2
ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR	3
CIV + ANEURISMA DE PARCHE DE LA PULMONAR	2
CIV + ESTENOSIS PULMONAR	1
CIA + AGENESIA VALVULA PULMONAR	1
CIA + INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA	1
CIV RESIDUAL + INSUFICIENCIA PULMONAR	1
INSUFICIENCIA AORTICA POST-CORRECCION DE CIV	1
Otros	2
Total	45

función de prótesis mecánica o biológica en los que se -
 implantó bioprótesis fueron 53 mitrales, 4 aórticos, 5 -
 tricuspídeos, 3 pacientes con disfunción de prótesis mi-
 tral con progresión a lesión tricuspídea, y un paciente
 con disfunción de prótesis tricuspídea + DLM.

Entre los pacientes clasificados como otras etiolo-
 gías que recibieron bioprótesis, un paciente de 47 años
 con valvulitis aórtica luética recibió una prótesis de
 Hancock, un paciente con tumor en ventrículo derecho y -

y compromiso de la tricúspide, un paciente con endomiocarditis africana, un paciente con disfunción de músculo papilar por cardiopatía isquémica y lesión de la mitral, un paciente con fibrosis endomiocárdica y lesión de la mitral, 5 pacientes con degeneración mixomatosa (3 mitrales y 2 aórticos), y 5 pacientes con síndrome de prolapso valvular mitral.

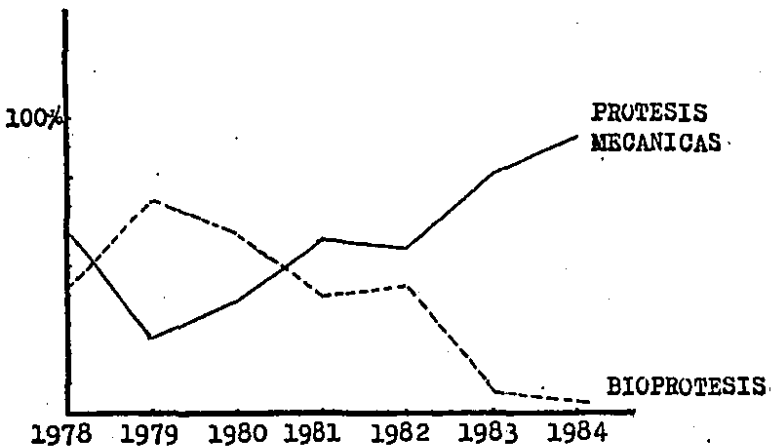


Fig.7. Relación porcentual de prótesis implantadas en el período de 1978 - 1984

Un análisis comparativo entre las prótesis mecánicas y las bioprótesis implantadas durante el período de observación (Enero de 1978 - Diciembre de 1984) revela (ver fig.7) un incremento significativo en el uso de bioprótesis en el año de 1979 con declinación progresiva - hasta el año de 1984. Paralelamente hay un incremento en

prótesis mecánicas.

Al comparar el sexo de los pacientes que recibieron bioprótesis, se observa un franco predominio del sexo femenino (65.7%) sobre el masculino.

La cardiopatía reumática fué la causa etiologica - más frecuente (fig.8) y la posición mitral la más afectada (fig.9).

Considerando la importancia de la edad de los pacientes a la que son implantadas las bioprótesis y su relación con la durabilidad y la incidencia de degeneración espontánea y calcificación, se clasificó a los pacientes en 4 grupos de edad: grupo I pacientes menores de 10 años de edad, grupo II entre 10-20 años, grupo III de 20-45 años, y grupo IV pacientes mayores de 45 años (cuadro 7.).

El mayor número de pacientes corresponde al grupo - III 56.86%, en segundo lugar el grupo IV 32.66%, después el grupo II 8.46% y finalmente el grupo I 1.99%.

Cuadro 7.

Distribución por Grupos de Edad

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	Total
Pacientes	28	119	799	459	1405
Bioprótesis	28	130	942	538	1628
Sexo masculino	13	36	261	171	481
Sexo femenino	15	83	538	288	924

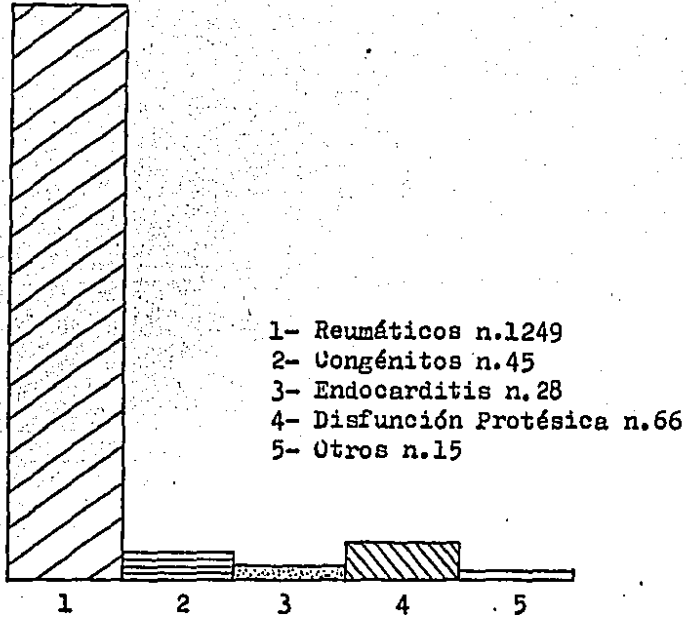


Fig.8.-Etiología de los Pacientes con Bioprótesis

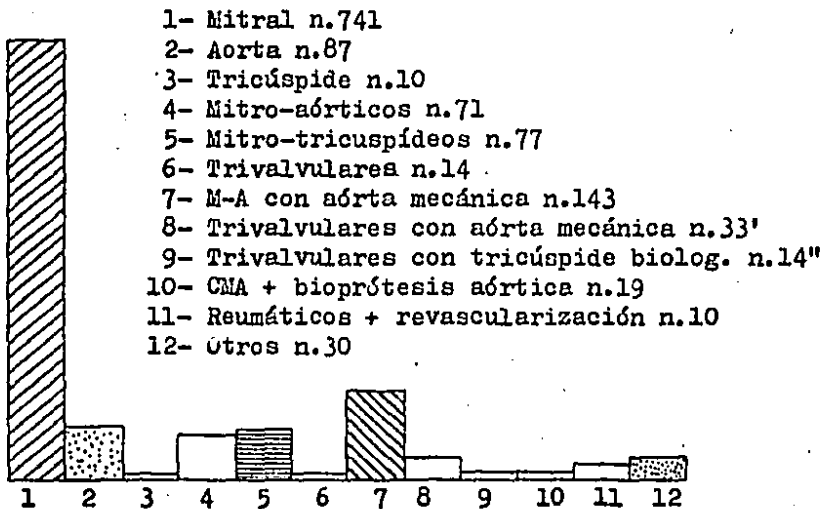


Fig.9- Pacientes reumáticos con Bioprótesis

' Trivalvulares: con implante de bioprótesis mitral y tricúspide + implante de prótesis aórtica mecánica

" Trivalvulares con prótesis mecánica mitro-aórtica y bioprótesis en posición tricúspide

La etiología reumática fué más frecuente en los grupos III y IV, los congénitos en el grupo I, la endocarditis y la disfunción protésica un ligero incremento en el grupo II (ver cuadro 8 y fig. 10).

Cuadro 8.

Etiología de Pacientes con Bioprótesis por Grupos de Edad

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	Total
Reumáticos	2	85	730	432	1249
Congénitos	25	15	5	-	45
Endocarditis	-	7	17	6	30
Disfunción Protésica	-	10	38	18	66
Otros	1	2	9	3	15

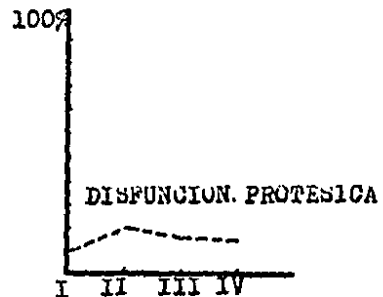
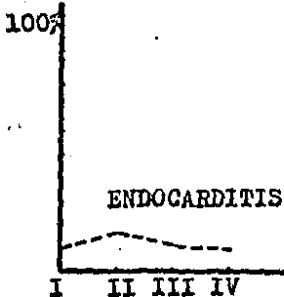
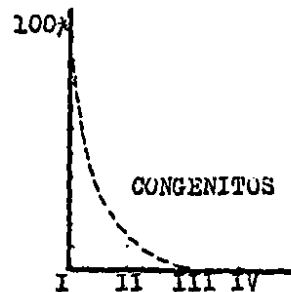
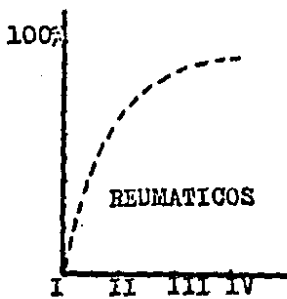
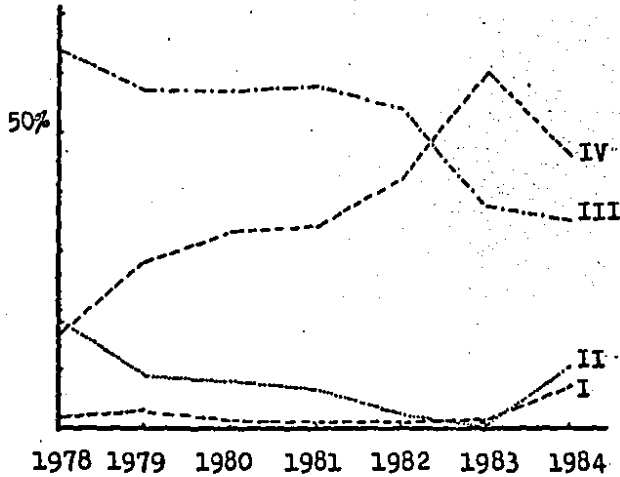


Fig.10. Etiología Según Grupos de Edad-Curva Porcentual.



1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984
 Fig.11. Curva evolutiva porcentual de los grupos de edad.

En la distribución anual de los 4 grupos de edad, se observa una significativa disminución porcentual de pacientes del grupo III que en el cómputo general es el que mayor número de pacientes tiene. En el grupo IV hay un incremento hasta el año de 1983 pero en 1984 tiende a disminuir. Los grupos I y II presentan una progresiva disminución hasta 1983 con un ligero incremento en 1984. (éste incremento en estos dos últimos grupos está dado por 5 - pacientes, 4 con diagnóstico de CIV + agenesia de válvula pulmonar y uno con enfermedad de Ebstein) ver fig.11.

ANALISIS DE PACIENTES CON DISFUNCION DE BIOPROTESIS

Durante el período de observación (1978-1984) fueron operados 118 pacientes por disfunción de bioprótesis. En 71 de ellos la bioprótesis disfuncionante fué implantada en nuestro hospital dentro del período de observación, en 42 pacientes fué implantada antes de Enero de 1978 y en 5 la prótesis disfuncionante fué implantada en otro hospital. De los 71 pacientes dentro del período de observación, en 12 se perdió el seguimiento y son excluidos del presente trabajo.

En 59 pacientes que forman la base del presente estudio, disfuncionaron 62 bioprótesis. La edad de los pacientes fué de 5 a 64 años con una edad media de 28.79 años. De ellos 22 (37.28 %) fueron del sexo masculino y 37 (62.71 %) del sexo femenino.

Disfuncionaron 24 bioprótesis de Ionescu-Shiley, 21 de Hancock, 11 de Angell-Shiley, 4 de Duramadre y 2 de Carpentier (cuadro 9).

De las bioprótesis implantadas en 1978 disfuncionaron 26 (11.06 %), de 1969 disfuncionaron 18 (4.15 %), de 1980 11 (3.12 %), de 1981 5 (2.09 %) y de 1982 2 (0.71%). Hasta Diciembre de 1984 las 90 bioprótesis implantadas entre 1983 y 1984 no han disfuncionado (cuadro 10).

Durante el período de observación disfuncionaron 37 bioprótesis por calcificación (59.67 %), 8 (12.9 %) por endocarditis, 6 (9.67 %) por desprendimiento parcial, 5 (8.06 %) por ruptura de valvas en ausencia de infección o calcificación, 2 (3.22 %) por trombosis, 1 (1.61%) por degeneración espontánea incipiente, 1 por falla estructural de una bioprótesis de Ionescu que presentaba una val

Cuadro 9.

Bioprotesis que Disfuncionaron en el Período 1978-1984

- Etiología -

CALCIP. ENDOC. DESPREND. TROMBOS. RUPTURA YATROG. Otros TOTAL

IONESCU-SHILEY

MITRAL	12	3	-	1	2	-	1	19
AORTA	4	-	-	-	-	-	-	4
TRICUSPIDE	1	-	-	-	-	-	-	1

HANCOCK

MITRAL	8	1	2	1	1	1	-	14
AORTA	4	-	-	-	2	-	-	6
TRICUSPIDE	-	-	1	-	-	-	-	1

ANGELL-SHILEY

MITRAL	4	3	2	-	-	-	2	11
--------	---	---	---	---	---	---	---	----

DURAMADRE

MITRAL	3	1	-	-	-	-	-	4
--------	---	---	---	---	---	---	---	---

CARPENTIER

MITRAL	1	-	1	-	-	-	-	2
--------	---	---	---	---	---	---	---	---

Total	37	8	6	2	5	1	3	62
-------	----	---	---	---	---	---	---	----

Cuadro 10.

Relación Anual de Disfunción de Bioprótesis
(Año de Implantación)

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	Total
<u>IONESCU-SHILEY</u>								
MITRAL	1	9	4	3	2	-	-	19
AORTA	-	3	1	-	-	-	-	4
TRICUSPIDE	1	-	-	-	-	-	-	1
<u>HANCOCK</u>								
MITRAL	11	-	3	-	-	-	-	14
AORTA	5	1	-	-	-	-	-	6
TRICUSPIDE	1	-	-	-	-	-	-	1
<u>ANGELL-SHILEY</u>								
MITRAL	4	4	3	-	-	-	-	11
<u>DURAMADRE</u>								
MITRAL	4	-	-	-	-	-	-	4
<u>CARPENTIER</u>								
MITRAL	-	-	-	2	-	-	-	2
Total	26	18	11	5	2	-	-	62

va semiabierta sin cambios degenerativos, una bioprótesis de Angell N. 27 implantada en posición mitral en un paciente de 8 años que fué catalogada como "protesis pequeña" - por el gradiente transmitral, y una bioprótesis de Hancock mitral que disfuncionó por inclusión de un punto de sutura en una de las patas.

CALCIFICACION.- Disfuncionaron 34 bioprótesis en 32

pacientes de 5 a 64 años con una edad media de 23.72 ± 18 años. De ellos 11 (34.37 %) del sexo masculino y 21 del femenino (65.62 %).

El diagnóstico de calcificación fué hecho por estudio hemodinámico, ecocardiografía y confirmado durante el procedimiento quirúrgico. No se incluye el diagnóstico - histopatológico por no haberse realizado en todos ellos.

La severidad de la calcificación fué determinada por el estudio hemodinámico (cateterismo cardíaco) y por los hallazgos quirúrgicos. En todos los pacientes se realizó cateterismo cardíaco pre-operatorio.

La clase funcional pre-operatoria más frecuente fué clase III (NYHA) en 18 pacientes, clase II en 10 y clase IV en dos.

El tiempo transcurrido entre el implante inicial y la detección de la disfunción fué de 17 a 82 meses con una media de 50.38 ± 15.58 . El tiempo transcurrido entre la detección de la disfunción y el reemplazo quirúrgico fué de 2 a 50 semanas con una media de 8.59 (cuadro 11).

La posición anatómica más frecuente fué la mitral 23 pacientes, aórtica 7, mitro-aórtica un paciente y mitro-tricuspidéa un paciente. Cirugía de urgencia se realizó en 12 (37.5 %) y electiva en 20 (62.5 %).

A la exploración quirúrgica en 19 pacientes (59.37%) la lesión predominante fué la estenosis, la insuficiencia fué en dos y la doble lesión en 11.

Calcificación severa de la bioprótesis fué encontrada a la exploración quirúrgica en 21 pacientes (65.62%), moderada en 9 (28.12 %) y leve en 2.

En todos los pacientes se resecó la bioprótesis calcificada y se implantó una prótesis mecánica, excepto en

Cuadro 11.

Clasificación por Grupos de Edad de Pacientes
con Calcificación de Bioprótesis

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	TOTAL
Pacientes	3	9	15	5	32
Bioprótesis	3	9	17	5	34
Edad Media	7.66	13.33	28.86	56.6	23.72
Prótesis Mitral	2	7	10	4	23
Prótesis Aórtica	1	2	3	1	7
Mitro-Aórtico	-	-	1	-	1
Mitro-tricuspidéico	-	-	1	-	1
Meses de Implantación	53.33	34.55	55.06	53.0	50.38
Semanas desde Detec- ción hasta Cirugía	6	12	8	5.8	8.59
Cirugía Urgente	1	4	4	3	12
Cirugía Electiva	2	5	11	2	20
Estenosis	3	6	7	3	19
Insuficiencia	-	-	2	-	2
Doble Lesión	-	3	6	2	11
Calcificación severa	3	7	6	5	21
Calcificación Moderada	-	2	7	-	9
Calcificación Leve	-	-	2	-	2
Calcificación + Ruptura de Valvas	-	-	2	1	3
Bioprótesis Destruída	-	-	1	-	1
Mortalidad Operatoria	-	-	20 %	20 %	12.5%
" Mortalidad Tardía	-	11.11%	6.6%	-	6.25%

" Mortalidad tardía ocurrida después de 30 días de la operación por causa atribuible a la disfunción de la prótesis.

un paciente de 56 años que se implantó una prótesis de Ionescu-Shiley en posición mitral.

La mortalidad operatoria global por calcificación - fué del 12.5 % y la mortalidad tardía ocurrida después - de 30 días de la operación y por causa atribuible a la - disfunción de la prótesis fué de 6.25 %.

La bioprótesis más afectada fué la de Duramadre - 17.64 %, la de Hancock 3.4 %, Ionescu-Shiley 2.54 %, Angell-Shiley 1.26 %, y la menos afectada la de Carpentier con 0.36 %.

ENDOCARDITIS.- Fué la segunda causa principal de disfunción durante el período de observación. Disfuncionaron 8 bioprótesis en 8 pacientes de 25 a 56 años con una media de 38.5 ± 12.45 años.

El tiempo transcurrido entre la implantación y la detección de la endocarditis fué de 1 a 59 meses con una media de 21.5 ± 17.31 . El tiempo entre la detección de la endocarditis y el tratamiento quirúrgico fué de 2 a 14 semanas con una media de 5.12 (cuadro 12).

Para establecer el diagnóstico de endocarditis protésica se consideró los siguientes aspectos: el cuadro clínico, cuadro febril, hemocultivos, detección de vegetaciones por ecocardiografía, hallazgos quirúrgicos y estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. El cateterismo cardíaco rutinariamente no se realiza en nuestro hospital en endocarditis infecciosa en válvula nativa o en prótesis por el riesgo de embolización. En nuestros pacientes se realizó en dos casos de secuelas de endocarditis "curada".

Cuadro 12.

Pacientes con Endocarditis en Bioprótesis

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	Total
Pacientes	-	-	5	3	8
Bioprótesis	-	-	5	3	8
Edad Media	-	-	30.6	51.66	41.13
Meses de Implantación	-	-	30.6	20.66	25.63
Semanas desde Detec- ción hasta Cirugía	-	-	3.8	7.33	5.56
Cirugía Urgente	-	-	5	2	7
Cirugía Electiva	-	-	-	1	1
Destrucción Bioprotesis	-	-	1	1	2
Mortalidad Operatoria	-	-	-	66.66	25 %
" Mortalidad Tardía	-	-	20%	-	12.5%

"Mortalidad tardía por causa atribuible a la disfunción

Durante la cirugía se corroboró la presencia de vegetaciones en 5 pacientes y en 3 no. Absceso periprotético se detectó en un caso y destrucción de la bioprotesis en dos pacientes.

En los 8 pacientes la posición afectada fué la mitral. Las prótesis afectadas se resecaron, se reemplazó con prótesis mecánicas en 7 pacientes y en un paciente de 48 años se reemplazó con una prótesis de Carpentier.

La mortalidad operatoria global fué del 25%. La mortalidad tardía por causa atribuible a la disfunción por endocarditis fué del 12.5%.

La bioprótesis más afectada fué la de Duramadre -

5.88 %, la de Angell-Shiley 0.94 %, Ionescu-Shiley 0.44%, Hancock 0.23%. La de Carpentier no disfuncionó por endocarditis.

DESPRENDIMIENTO PARCIAL. - Fué la tercera causa de disfunción. Fueron 5 bioprótesis en 5 pacientes. La edad fué de 30 a 51 años con una media de 37.8. El tiempo transcurrido entre la implantación y la detección del desprendimiento fué de 13.2 meses, y entre la detección de la disfunción y el tratamiento quirúrgico de 24 semanas. En un paciente el diagnóstico de desprendimiento parcial se realizó desde el post-operatorio inmediato del implante primario.

El diagnóstico clínico y por cateterismo cardíaco se confirmó con los hallazgos de la exploración quirúrgica. Hubo un error diagnóstico en un paciente con bioprótesis aórtica de Hancock, a la exploración quirúrgica no fué desprendimiento parcial sino ruptura de una valva. El cateterismo cardíaco reveló fuga paravalvular con insuficiencia grado II en 2 pacientes, grado III en 2 pacientes y grado IV en uno.

En los 5 pacientes se realizó resutura de la bioprótesis disfuncionante sin requerir recambio protésico.

La posición anatómica más afectada fué la mitral en 4 pacientes y tricuspídea en un paciente. Las prótesis disfuncionantes fueron 2 mitrales de Angell, 1 mitral de Carpentier, 1 mitral de Hancock y 1 tricuspídea también de Hancock.

RUPTURA DE VALVAS. - La ruptura de valvas en ausencia de infección o calcificación fué una causa importante de

disfunción. Fueron 4 bioprótesis en 4 pacientes con edad de 28 a 49 años, edad media de 36.5. La disfunción se presentó a los 48.25 meses de implantación y el tiempo entre la detección de la disfunción y el reemplazo protésico fué de 7 semanas. Cirugía de urgencia fué necesario en un paciente en clase funcional IV. En 3 pacientes se reemplazó por una prótesis mecánica y en un paciente por una de Carpentier mitral. La mortalidad operatoria global fué del 25 %.

La posición más afectada fué la mitral 3 bioprótesis, 2 de Ionescu y una de Hancock, en posición aórtica disfuncionó una de Hancock.

TROMBOSIS.- Disfuncionaron 2 bioprotesis en 2 pacientes de 18 y 29 años respectivamente. La disfunción se detectó a los 24 meses de implantación. La posición afectada fué la mitral. Las bioprotesis fueron una de Hancock y una de Ionescu respectivamente. En un paciente se realizó trombectomía + implante de prótesis tricuspídea por DLT adicional y en el otro se reemplazó por una bioprotesis de Carpentier.

DISFUNCION. RECIDIVANTE Y/O MULTIPLE.- En 5 pacientes de 12 a 30 años media de 21 ± 8.06 , la disfunción se presentó 2 o 3 veces en el mismo paciente.

Caso 1: Un paciente masculino de 26 años una prótesis mitral de Hancock disfunciona a los 6 meses por desprendimiento parcial. Se reemplaza por una de Angell-Shiley que disfunciona a los 54 meses por degeneración incipiente, finalmente se reemplaza por una de Starr-Edwards actualmente sin disfunción a los 13 meses de seguimiento.

Caso 2: Un paciente femenino de 12 años, se implan

tó una prótesis mitral de Duramadre que disfuncionó a los 15 meses por calcificación. Se reemplazó por una de Angell que disfuncionó por calcificación a los 15 meses de implantación; finalmente se reemplazó por una de Bjork. Actualmente a los 40 meses de seguimiento sin datos de disfunción.

Caso 3: Una paciente femenina de 30 años, se implantó una prótesis mitral de Ionescu que disfuncionó por endocarditis a los 2 meses, se reemplazó por una de Starr que disfuncionó nuevamente por endocarditis a los 12 meses. Se perdió el seguimiento hace 5 meses.

Caso 4: Un paciente masculino de 13 años, se implantó una prótesis mitral de Hancock que disfuncionó por calcificación a los 35 meses. Se reemplazó por una de Ionescu que disfuncionó a los 34 meses por calcificación. Se reemplazó por una de Starr que disfunciona a los 12 meses por desprendimiento parcial. El paciente falleció antes de cirugía en edema agudo pulmonar.

Caso 5: Un paciente masculino de 24 años, se implantó una prótesis mitral y otra aórtica de Hancock, disfuncionó la mitral por calcificación a los 59 años, se reemplazó por una de Starr-Edwards que se desprendió a los 2 meses. La prótesis aórtica también disfuncionó por calcificación dos meses más tarde y se reemplazó por una de Bjork. Actualmente en clase I sin disfunción a los 15 meses de seguimiento.

OTRAS CAUSAS DE DISFUNCION.- Un paciente masculino de 15 años presentó disfunción de una prótesis mitral de Hancock por inclusión de un punto de sutura en una de las patas. La disfunción se detectó a los 29 meses, el

cateterismo cardíaco reveló insuficiencia mitral grado - III-IV. A la exploración quirúrgica la prótesis presentó datos de calcificación incipiente. Se reemplazó por una de Bjork-Shiley.

En un paciente masculino de 22 años se detectó disfunción de una prótesis mitral de Ionescu que a la exploración quirúrgica presentó deformación de una valva en posición semiabierta sin datos de degeneración, infección ni calcificación. Se detectó a los 5 meses de implantación. Se sometió a cirugía de urgencia y el paciente falleció en quirófano. No conocemos el estudio histopatológico de la muestra quirúrgica.

En un paciente de 8 años se detectó disfunción de una prótesis de Angell mitral. Se catalogó como "prótesis pequeña" por el gradiente transmitral. Se detectó a los 19 meses, a la exploración quirúrgica no presentó datos de disfunción. Se reemplazó por una prótesis mecánica.

Finalmente un paciente de 45 años presentó disfunción de una prótesis de Angell mitral por degeneración incipiente.

R E S U L T A D O S

La calcificación fué la causa principal de disfunción de bioprótesis valvulares cardíacas (fig.12). Al comparar los cuatro grupos de edad se encontró que la calcificación fué la causa principal de disfunción dentro de cada grupo. En el grupo I de pacientes menores de 10 años, de 4 pacientes del grupo disfuncionaron 3 (75%) por calcificación. En el grupo II (10-20 años) de 13 pacientes del grupo disfuncionaron por calcificación 9 (69.23 %). De los pacientes del grupo III (20-45 años) de 31 pacientes disfuncionaron 15 (48%) y del grupo IV de 11 disfuncionaron 5 (45.45%). Es evidente que en niños y pacientes menores de 20 años la calcificación fué la causa primaria de disfunción.

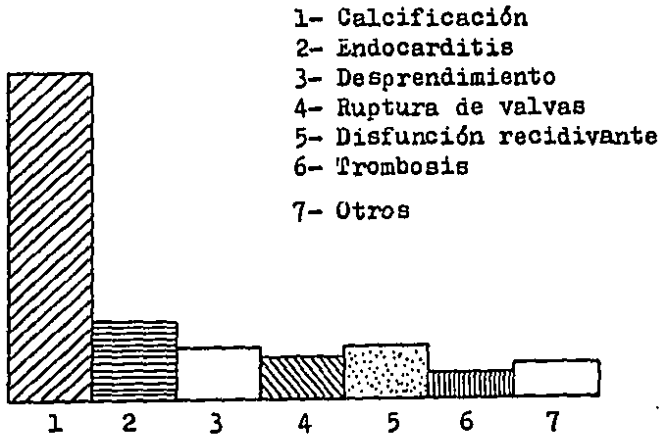


Fig.12. Etiología de Disfunción de Bioprótesis

La posición anatómica más frecuente fué la aórtica 3.65 %, en segundo lugar la mitral 2.34 %, después la tricuspídea 0.52 %. En posición pulmonar no se detectó calcificación.

Al comparar las bioprótesis implantadas dentro de la circulación sistémica (mitral y aórtica) con las implantadas dentro del sistema de circulación menor o pulmonar (tricuspídea y pulmonar), la disfunción por calcificación fué mayor en las prótesis implantadas dentro del sistema de circulación sistémica 2.54 % y menor en el sistema de circulación pulmonar 0.47 %.

De 34 bioprótesis que disfuncionaron por calcificación todas fueron implantadas en el sistema de circulación sistémica excepto una en posición tricuspídea, en una paciente de 25 años de edad que presentó calcificación severa de dos bioprótesis de Ionescu en posiciones mitral y tricuspídea respectivamente.

La endocarditis en bioprótesis fué la segunda causa principal de disfunción. No se presentó en pacientes de los grupos I (menores de 10 años) y II (10-20 años). La única posición anatómica afectada fué la mitral. Si bien la endocarditis infecciosa en prótesis valvular cardíaca tiene un ritmo de incidencia que no depende de la prótesis per se sino más bien del paciente receptor, sin embargo su presencia en bioprótesis tiene un efecto más nocivo porque como ocurrió en dos de nuestros pacientes puede ser causa de destrucción de la bioprótesis.

El desprendimiento parcial fué la tercera causa principal de disfunción. No se presentó en pacientes menores de 20 años. No hay diferencia significativa con la -

endocarditis en relación a la edad de los pacientes a la que se presentó la disfunción. El desprendimiento parcial fué causa temprana de disfunción, en 3 pacientes se detectó dentro de los primeros 4 meses de implantación, y en uno de ellos el diagnóstico se estableció en el post-operatorio inmediato. Cirugía de urgencia se requirió en el 25% de los casos. La mortalidad operatoria fué del 40% para los 5 pacientes que disfuncionaron.

La trombosis protésica fué una causa menor de disfunción. Se presentó en dos pacientes con bioprótesis en posición mitral. Su ritmo de incidencia es del 0.17% en posición mitral.

DISCUSION

La degeneración espontánea y calcificación es la causa principal de disfunción de bioprótesis valvulares cardíacas en la actualidad. A pesar del mejoramiento en las técnicas de obtención, preservación y almacenamiento del tejido utilizado en la construcción de las bioprótesis, las modificaciones introducidas por los fabricantes en la construcción del sostén y las técnicas de montaje, la incidencia de disfunción por degeneración espontánea y calcificación se continua presentando. Parece ser que el destino final de las bioprótesis es el desgaste y falla tisular primaria modificado por factores como la edad del paciente, la posición anatómica en la que es implantada la bioprótesis, factores metabólicos del paciente, características del modelo y tipo de bioprótesis implantada.

La edad es un factor importante en la durabilidad e incidencia de degeneración espontánea y calcificación de las bioprótesis tanto en la población infantil como en adultos jóvenes e inclusive en pacientes mayores de 45 años.

La posición anatómica es otro factor importante en la durabilidad de las bioprótesis. En nuestra serie de 43 bioprótesis que disfuncionaron por degeneración espontánea y calcificación en ausencia de infección, 42 estuvieron implantadas dentro del sistema de circulación sistémica (posiciones mitral y aórtica) y solamente una dentro del sistema de circulación menor o pulmonar.

ESTADO ACTUAL DE LAS BIOPROTESIS

Las bioprótesis fueron ampliamente usadas en nuestro hospital hasta el año de 1982. La alta incidencia - de degeneración espontánea y calcificación en niños y - adultos jóvenes motivó reconsiderar el uso de bioprote- sis en éste hospital.

Desde Junio de 1982 se estableció que las bioprote- sis pueden ser usadas en casos seleccionados de acuerdo a la posición anatómica y edad del paciente.

En niños las bioprótesis deben evitarse en el sis- tema de la circulación sistémica (posiciones mitral y - aórtica). Se han usado en éste grupo de edad en posicio- nes tricuspídea o pulmonar ya sea como reemplazos valvu- lares o injertos tubulares valvulados.

En adolescentes y adultos jóvenes hasta menores de 45 años, también se restringió el uso de bioprote- sis a - casos especiales como a mujeres que deseen embarazarse - aún conociendo los riesgos de éste tipo de prótesis, a pacientes en los que está contraindicado el uso de anti- coagulantes, y en ciertos casos en posición tricuspídea o pulmonar.

En pacientes mayores de 45 años el uso de bioprote- sis se dejó al criterio del cirujano, sin embargo en el último año se ha restringido el uso de bioprote- sis en - este grupo de pacientes a casos especiales como por ejem- plo pacientes con poca espectancia de vida atribuibles a su cardiopatía u otra enfermedad.

En un intento de objetivizar los criterios actuales para el uso de prótesis en la cirugía valvular cardíaca revizaremos lo realizado en 1984.

Entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 1984 se implantaron 626 prótesis, 598 (95.53 %) mecánicas y 28 - (4.47 %) biológicas.

Las prótesis mecánicas fueron implantadas en 507 pacientes (cuadro 13). La edad fué de 1 a 74 años con una media de 38.02 ± 14.8 . De ellos 200 (39.44 %) fueron del sexo masculino y 307 (60.55 %) del femenino.

La etiología más frecuente fué la cardiopatía reumática 429 pacientes (84.61 %), en segundo lugar la disfunción de prótesis biológica o mecánica previa 52 pacientes (10.25 %), por endocarditis 18 pacientes (3.55 %), - congénitos 1 paciente (0.19%) y por otras causas 7 pacientes. (cuadro 14).

La posición anatómica más frecuente fué la mitral - (60.86 %), en segundo lugar la aórtica (35.95 %) y finalmente la tricuspídea (3.17 %). En posición pulmonar no se implantaron prótesis mecánicas.

Las prótesis que actualmente están en uso en el hospital son las de Starr Edwards y la de Bjork-Shiley. La más empleada fué la de Starr 380 prótesis (63.54%)(cuadro 15).

Cuadro 13.

Pacientes con Prótesis Mecánicas Implantadas en 1984. Distribución por Grupos de Edad

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	TOTAL
Pacientes	4	34	294	175	507
Prótesis	4	39	355	200	598
Sexo masculino	1	21	124	54	200
Sexo femenino	3	13	170	121	307

Cuadro 14.

Etiología de Pacientes con Prótesis Mecánicas Implantadas en 1984. Distribución por Grupos de Edad.

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	TOTAL
Reumáticos	2	28	241	151	429
Congénitos	1	-	-	-	1
Endocarditis	-	2	12	4	18
Disfunción Protésica	1	3	38	10	52
Otros	-	1	2	4	7

Cuadro 15.

Prótesis Mecánicas Implantadas en 1984

	STARR-EDWARDS	BJORK-SHILEY	TOTAL
MITRAL	211	153	364
AORTA	159	56	215
TRICUSPIDE	10	9	19
Total	380	218	598

Las prótesis biológicas fueron implantadas en 28 - pacientes (cuadro 16). La edad de los pacientes fué de 8 a 62 años con una media de 38.61 años. De ellos 11 - pacientes (39.28 %) fueron del sexo masculino y 17 del femenino (60.71 %). La etiología más frecuente fué la cardiopatía reumática (71.42 %), congénitos en segundo lugar (17.85 %), disfunción protésica el 7.14% y fibro^{sis} endomiocárdica el 3.57%.(cuadro 17).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Cuadro 16.

Pacientes con Bioprótesis Implantadas en 1984
Distribución por Grupos de Edad

	I (-10)	II (10-20)	III (20-45)	IV (+45)	TOTAL
Pacientes	2	3	10	13	28
Bioprótesis	2	3	10	13	28
Sexo masculino	1	3	3	4	11
Sexo femenino	1	-	7	9	17

Cuadro 17.

Etiología de Pacientes con Bioprótesis Implantadas en
1984. Distribución por Grupos de Edad.

	I	II	III	IV	TOTAL
Reumáticos	-	-	8	12	20
Congénitos	2	3	-	-	5
Endocarditis	-	-	-	-	-
Disfunción Protésica	-	-	1	1	2
Fibrosis endo- miocárdica	-	-	1	-	1

Cuadro 18.

Bioprótesis Implantadas en 1984

	IONESCU	CARPENTIER	HANCOCK	TOTAL
MITRAL	6	2	1	9
AORTA	-	-	2	2
TRICUSPIDE	6	6	1	13
PULMONAR	2	-	2	4

La posición anatómica más frecuente fué la tricuspídea 13 prótesis (46.42 %), la mitral en segundo lugar 9 prótesis (32.14 %), la pulmonar en tercer lugar 4 prótesis (14.28 %) y la aórtica en cuarto lugar 2 bioprótesis (7.14 %). Al comparar los cuatro grupos de edad se observa que en pacientes menores de 45 años, de 15 bioprótesis implantadas 14 (93.33 %) fueron en el sistema de la circulación menor o pulmonar, de ellas 10 tricuspídeas y 4 pulmonares. La única bioprótesis implantada en el lado izquierdo del corazón (circulación sistémica) fué en posición mitral en un paciente con fibrosis endomiocárdica . En pacientes menores de 20 años todas las bioprótesis fueron implantadas dentro del sistema de la circulación pulmonar.

La bioprótesis más empleada fué la de Ionescu (50%), en segundo lugar la de Carpentier (28.59%) y en tercer lugar la de Hancock (21.43%) (cuadro 18). La de Angell no se implantó en 1984, la de Duramadre se dejó de usar en 1979.

C O N C L U S I O N

La disfunción de bioprótesis valvulares cardíacas - se incrementa progresivamente y es un fenómeno relacionado con el tiempo.

La degeneración espontánea y calcificación es la causa principal de disfunción de bioprótesis, se presenta en todos los grupos de edad pero es más frecuente en pacientes menores de 20 años de edad.

La etiología de la acelerada calcificación en niños todavía permanece obscura, sin embargo, el problema es - real y parece estar en relación con la homeostasis del - calcio y el mecanismo de calcificación metastásica.

El stress mecánico juega un papel primordial en la incidencia de degeneración espontánea, falla tisular primaria y calcificación. Por éste mecanismo la incidencia de disfunción es mayor en el sistema de circulación sistémica. En niños la acelerada frecuencia cardíaca comparativamente con la población adulta pareciera jugar un - importante papel en el mayor stress mecánico y la acelerada calcificación.

La endocarditis es causa importante de disfunción, es la causa principal de cirugía de urgencia y la mortalidad es mayor que en los otros grupos .

La baja trombogenicidad es la principal ventaja de las bioprotesis sobre las prótesis mecánicas. La trombosis protésica en las prótesis mecánicas es la principal causa de disfunción, sin embargo en las bioprotesis su

incidencia es baja.

El futuro en relación a la durabilidad de las bioprótesis es incierto. Muchos esfuerzos están encaminados en disminuir las alteraciones del tejido antes de la implantación de las bioprótesis. Como el stress mecánico es el factor principal que conduce a la falla tisular primaria y subsecuente degeneración de la colágena y calcificación, la durabilidad de las bioprótesis mejorará al disminuir las condiciones que determinan el mayor stress mecánico. Parece que el tratamiento bioquímico de bioprótesis para prevenir la calcificación podría tener poco efecto si no se modifican primero las condiciones que determinan el stress mecánico.

Por el momento mientras no se mejore la durabilidad de las bioprótesis, se continuará usando las prótesis mecánicas en los diferentes grupos de edad inclusive en niños y adultos jóvenes como está sucediendo en otros centros. 19, 34, 35.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Edward A. Lefrak, Albert Starr: Porcine aortic valve xenograft. *Cardiac Valve Prostheses* 301, 1979.
- 2- Edward A. Lefrak, Albert Starr: Bovine pericardial xenograft. *Cardiac Valve Prostheses* 330, 1979.
- 3- Jeffrey M. Dunn, M.D.: Porcine valve durability in children. *The Annals of Thoracic Surgery* 32:357, 1981.
- 4- Meredith M. Solver, MB, BS, MSc, FRCP(C): Calcification in porcine xenograft valves in children. *The American Journal of Cardiology* 45:685, 1980.
- 5- Garrick I. Fiddler, M.R.C.P., Leon M. Gerlis, F.R.C. Path.: Calcification of glutaraldehyde-preserved porcine and bovine xenograft valves in young children. *The Annals of Thoracic Surgery* 35:257, 1983.
- 6- Francis T. Thandroyen, MRCP (UK): Severe calcification of glutaraldehyde-preserved porcine xenografts in children. *The American Journal of Cardiology* 45:690, 1980.
- 7- Stephen P. Sanders, MD., Robert J. Levy, MD: Use of Hancock porcine xenografts in children and adolescents. *The American Journal of Cardiology* 46:429, 1980.
- 8- Manuel J. Antunes, MD and Luis P. Santos, MD: Performance of glutaraldehyde-preserved porcine bioprosthesis as a mitral valve substitute in a young population group. *The Annals of Thoracic Surgery* 37:387, 1984.
- 9- Victor J. Ferrans, MD, PhD, Margaret E. Billingham, MD: Calcific deposits in porcine bioprostheses: Structure and Pathogenesis. *The American Journal of Cardiology* 46:721, 1980.
- 10- Tokuhiko Ishihara, MD, PhD, Victor Ferrans, MD, PhD: Structure and classification of cuspal tears and perforations.

- rations in porcine bioprosthetic cardiac valves implanted in patients. The American Journal of Cardiology 48:665, 1981.
- 11- Hooshang Bolooki, M.D., F.R.C.S.(C): Failure of Hancock xenograft valve. The Annals of Thoracic Surgery 36:246, 1983.
 - 12- Ignacio Gallo, M.D., Blanca Ruiz, M.D.: Five-to eight-year follow-up of patients with the Hancock cardiac bioprosthesis. Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery 86:897, 1983.
 - 13- Vincenzo Galluci, M.D., Uberto Bortolotti, M.D.: Isolated mitral valve replacement with the Hancock bioprosthesis: A 13-year Appraisal. The Annals of Thoracic Surgery 38:571, 1984.
 - 14- Alain Carpentier, M.D., PhD, Charles Dubost, M.D.: Continuing improvements in valvular bioprosthesis. Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery 83:27, 1982.
 - 15- William W. Angell, M.D., Judith D. Angell, B.S.: Twelve year experience with glutaraldehyde-preserved porcine xenografts. Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery 83:493, 1982.
 - 16- Lorenzo Gonzalez-Lavin, M.D., Seong Chi, M.D.: Five-year experience with the Ionescu-Shiley bovine pericardial valve in the aortic position. The Annals of Thoracic Surgery 36:270, 1983.
 - 17- Shlomo Gabbay, M.D., Uberto Bortolotti, M.D.: Long-term follow-up of the Ionescu-Shiley mitral pericardial xenograft. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 88:758, 1984.
 - 18- Marian Ionescu, M.D., F.A.C.S., Paul Silverton, MB: Clinical durability of the pericardial xenograft heart -

- valve-eleven and one-half years' experience. Cardiac Prostheses Symposium, 1982.
- 19- David A. Ott, M.D., Denton A. Cooley, M.D.: Clinical experience with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft valve. Cardiac Prostheses Symposium, 1982.
 - 20- Donald J. Magilligan, Jr. M.D.: Spontaneous degeneration of porcine bioprosthetic valves. The Annals of Thoracic Surgery 30:259, 1980.
 - 21- Ignacio Gallo, M.D., Blanca Ruiz, M.D.: Degeneration in porcine bioprosthetic cardiac valves. The American Journal of Cardiology 53:1061, 1984.
 - 22- Mano J. Thubrikar, PhD, J. David Deck, PhD: Role of -mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. Journal Thoracic and Cardiovascular - Surgery 86:115, 1983.
 - 23- Shlomo Gabbay, M.D., Uberto Bortolotti, M.D.: Fatigue-induced failure of the Ionescu-Shiley pericardial xenograft in the mitral position. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 87:836, 1984.
 - 24- Aldo Milano, M.D., Uberto Bortolotti, M.D.: Calcific - degeneration as the main cause of porcine bioprosthetic valve failure. The American Journal of Cardiology 53:1066, 1984.
 - 25- Steven R. Cohen, M.D., Marc A. Silver, M.D.: Comparison of late degenerative changes in simultaneously - implanted and explanted porcine (Hancock) bioprostheses in the tricuspid and mitral valve positions. The American Journal of Cardiology 53:1599, 1984.
 - 26- Israel C. Fishbein, M.D., Robert J. Levy, M.D.: Calcification of cardiac valve bioprostheses. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 83:602, 1982.

- 27- Robert J. Levy, M.D., John A. Zenker, B.A.: Porcine bioprosthetic valve calcification in bovine left - ventricle-aorta shunts. The Annals of Thoracic Surgery 36:187, 1983.
- 28- Joseph M. Craver, M.D., Ellis L. Jones, M.D.: Porcine cardiac xenograft valves. The Annals of Thoracic Surgery 34:16, 1982.
- 29- Luis Nuñez, M.D., Ramiro de la Llana, M.D.: Bioprosthetic valve endocarditis: indicators for surgical intervention. The Annals of Thoracic Surgery 35:262, 1983.
- 30- Victor J. Ferrans, M.D. Steven W. Boyce, B.A.: Infection of glutaraldehyde-preserved porcine valve heterografts. The American Journal of Cardiology 43:1123, 1979.
- 31- W.R. Eric Jamieson, M.D.: Embolic complications of porcine heterograft cardiac valves. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 81:626, 1981.
- 32- Jose Luis Pomar, M.D., Xavier Bosch, M.D.: Late tears in leaflets of porcine bioprostheses in adults. The Annals of Thoracic Surgery 37:78, 1984.
- 33- Paul R. Cipriano, M.D., Margaret E. Billingham, M.D.: Calcification of porcine prosthetic heart valves. Circulation 66:1100, 1982.
- 34- Hartzell V. Schaff, M.D., Gordon K. Danielson, M.D.: Late results after Starr-Edwards valve replacement in children.
- 35- Krishna Subramony Iyer, M.D.: Valve replacement in - children under twenty years of age: experience with the Bjork-Shiley prosthesis. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 88:217, 1984.