

REEMPLAZO VALVULAR AORTICO ANALISIS DE 300 CASOS CONSECUTIVOS

Dres. Roberto Stanham, José L. Filgueira,
Héctor Estable, Alvaro Lorenzo,
Mauricio Cassinelli, Sergio Battistessa,
Ramón Scola, Elena Murguía,
Jorge Estigarribia.

La patología valvular aórtica es un importante capítulo dentro de las enfermedades cardiovasculares. Es consecuencia de diversas patologías, en su gran mayoría adquiridas, y está gravada de una muy importante morbimortalidad.

El desarrollo de las prótesis valvulares representa uno de los mayores avances terapéuticos de los últimos 25 años. Desde su introducción en 1960^(1,2) se han desarrollado diferentes tipos, con modificaciones frecuentes de los modelos, así como también numerosos refinamientos en la técnica de la implantación de las mismas.

El reemplazo valvular es ahora ampliamente aceptado para el tratamiento de la enfermedad valvular aórtica, aunque todavía no existe un sustituto valvular ideal. Las prótesis valvulares presentan morbimortalidad propia; las prótesis biológicas tienen un deterioro anatómo-funcional que exige su reemplazo en un tiempo variable; mientras que las mecánicas, si bien tienen mayor vida útil, requieren anticoagulación, con los consiguientes riesgos de accidentes tromboembólicos y hemorrágicos.

El siguiente trabajo tiene como finalidad analizar las diferentes lesiones valvulares y sus etiologías, así como también mostrar los resultados preliminares de su tratamiento quirúrgico.

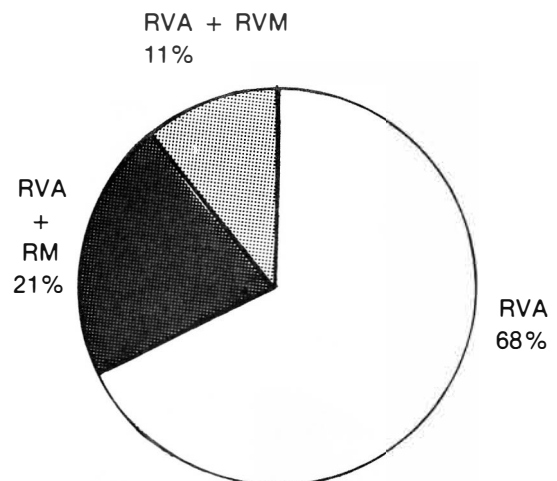
MATERIAL Y METODO

En el período comprendido entre enero de 1980 y julio de 1986, en el Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca (I.N.C.C.) se han intervenido 300 pacientes por patología valvular aórtica, a los cuales se les implantó una prótesis valvular. Se incluyen en el grupo los reemplazos valvulares aórticos (RVA) (204 pacientes - 68%), los RVA asociados a revascularización miocárdica (RM) (64 pacientes - 21%), y los asociados a reemplazo valvular mitral (RVM) (32 pacientes - 11%) (Fig. 1). Otros procedimientos asociados fueron: Comisurotomía mitral⁽⁶⁾, plastia mitral⁽¹⁾, ampliación del anillo val-

vular⁽³⁾, cierre de defecto septal tipo A-V canal⁽¹⁾, y cierre de comunicación interauricular y comisurotomía pulmonar⁽¹⁾. Se excluyeron aquellos pacientes con patología de la aorta ascendente que requirieron sustitución de la misma, y las reintervenciones (9 casos).

Fig. 1

REEMPLAZO VALVULAR AORTICO



RVA - REEMPLAZO VALVULAR AORTICO
RVM - REEMPLAZO VALVULAR MITRAL
RM - REVASCULARIZACION MIOCARDICA

Se implantaron 279 prótesis valvulares de Björk-Shiley, 13 Ionescu-Shiley y 8 Lillehei-Kaster en posición aórtica; y 31 Björk-Shiley y 1 Lillehei-Kaster en posición mitral.

La edad promedio fue de 53.6 ± 12.7 años (rango: 14-76 años), con un 79% de los pacientes

entre 40 y 69 años, y predominio del sexo masculino (73%) (Fig. 2). En la tabla 1 se discriminan los datos de edad y sexo para los grupos de RVA, RVA asociado a RM y RVA asociado a RVM.

Los tipos de lesión y sus etiologías fueron determinados con los datos de la historia clínica, el cateterismo cardíaco, la descripción operatoria y la anatomía patológica.

En todos los casos la cirugía fue realizada con circulación extracorpórea, hipotermia general moderada (24-28°C) y hemodilución, y utilizando hipotermia local y solución cardiopléjica hiperpotásica como medios de protección miocárdica.

Las válvulas fueron implantadas con puntos separados de polifilamento 2-0 en U apoyados en Teflón (Ti-cron^(R) o Ethibond^(R)).

Todos los pacientes a los cuales se les implantó una prótesis valvular mecánica recibieron biscumacetato de etilo (Tromexan^(R)), a partir del 2º día del postoperatorio, con controles periódicos del tiempo de protrombina. El promedio de internación fue de 42 hs. en Unidad de Cuidados Intensivos, y de 4.3 días en sala de cuidados generales.

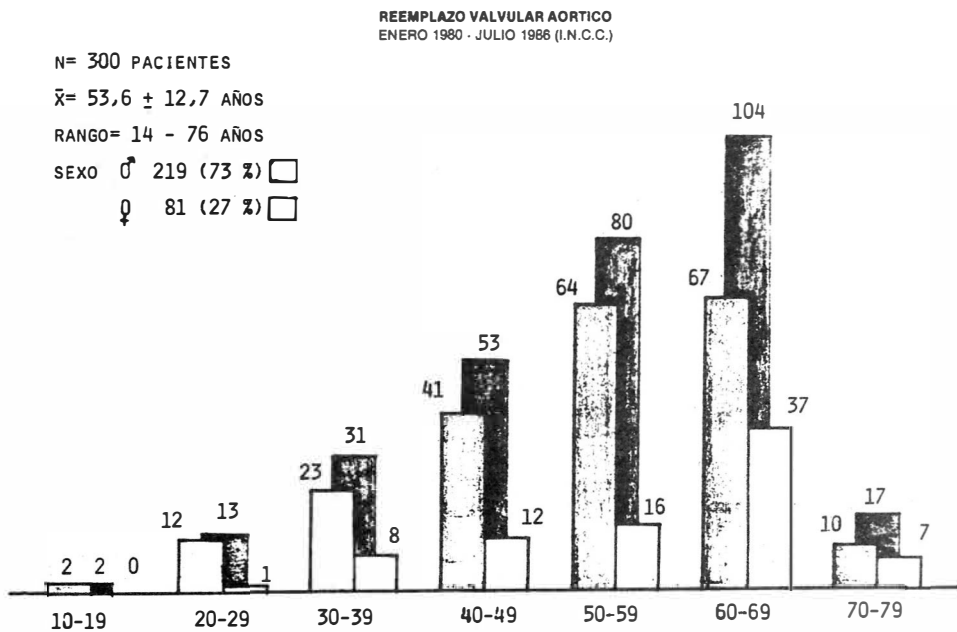


Fig. 2

Tabla 1

	EDAD	SEXO
A) RVA	51.6 ± 12.6 16-76 AÑOS	73% 27%
B) RVA + RM	61.2 ± 7.1 43-74 AÑOS	78% 22%
C) RVA + RVM	51.6 ± 15.5 14-71 AÑOS	63% 37%

RVA - REEMPLAZO VALVULAR AORTICO
 RVM - REEMPLAZO VALVULAR MITRAL
 RM - REVASCULARIZACION MIOCARDICA

RESULTADOS

La insuficiencia aórtica pura (IA) y la estenosis aórtica pura (EA) constituyeron las causas más frecuentes de lesión con una incidencia similar (39 y 36% respectivamente), teniendo la doble lesión aórtica (DL) una frecuencia menor (25%). En el grupo que se realizó RVA sin otros procedimientos asociados, la incidencia de los distintos tipos de lesión fue similar a la del grupo total, mientras que la EA predominó en el grupo al que se asoció RM (60%), y la IA en el grupo al que se asoció RVM (66%). El porcentaje de DL fue igual en todos los grupos (25%) (Fig. 3).

Las etiologías más frecuentes (Tabla 2) fueron la degenerativa (válvula tricúspide calcificada se-

nil) (32%), valvulopatía reumática (28%), válvula congénita bicúspide (18%) y endocarditis infecciosa (10%). La edad promedio fue mayor para la primera (60 años), y menor y similar en las 3 restantes (49-52 años). Todas predominaron en el sexo masculino.

La edad promedio fue de 59 años en los pacientes que presentaron EA, 55 años en aquellos con DL, y 48 años para la IA.

Con respecto a la etiología (Tabla 3) para la IA las dos causas más frecuentes fueron la valvulopatía reumática (37%) y la endocarditis infecciosa (26%), habiendo un alto porcentaje (21%) en el que no se determinó la causa con claridad. La edad promedio fue de 46 y 52 años respectivamente para las dos primeras. Tanto en la EA como en la DL la causa más frecuente fue la degenerativa (56 y 46% respectivamente), siguiéndole en frecuencia la válvula congénita bicúspide y la val-

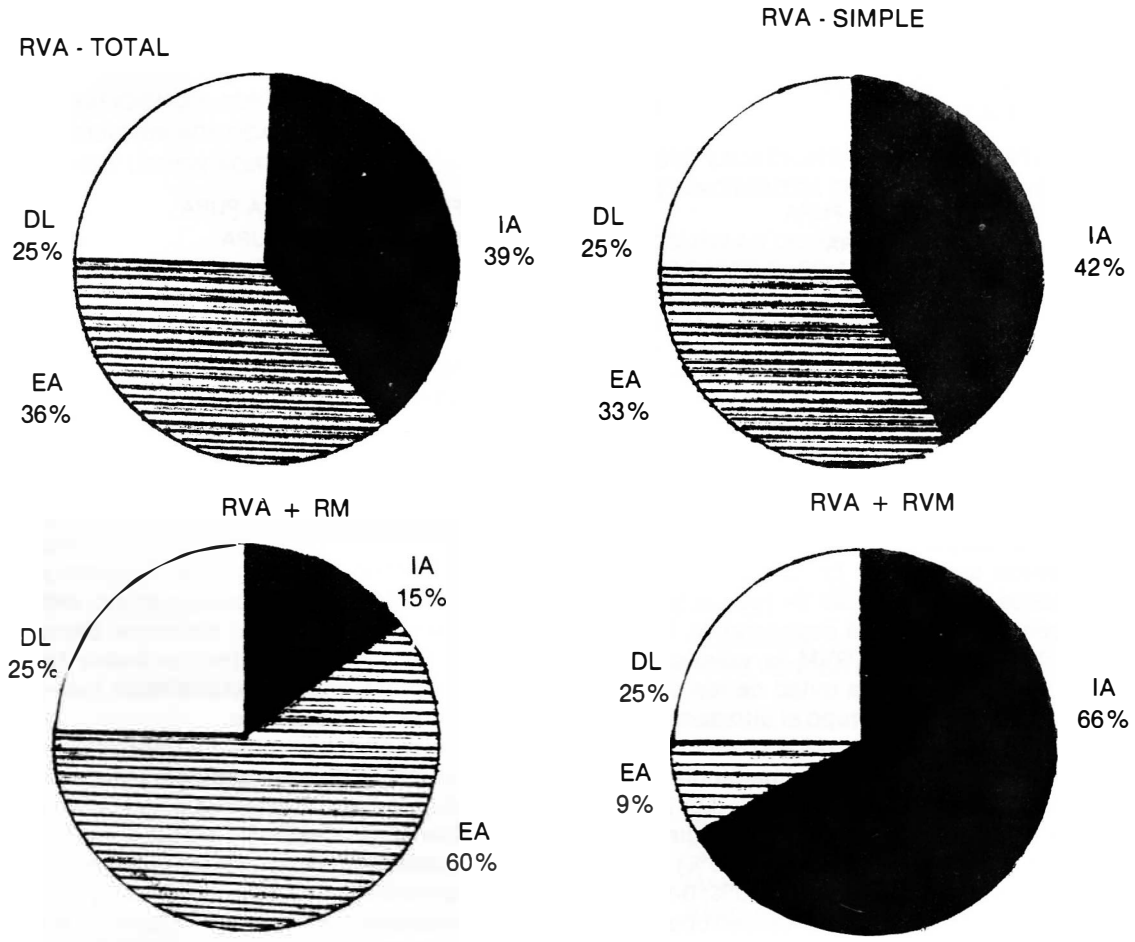
ulvopatía reumática. La edad promedio fue de 60 años para la degenerativa, y de 54 años para las otras dos.

Tabla 2

VALVULOPATIA AORTICA. ETIOLOGIA

ETIOLOGIA	N	%
DEGENERATIVA	95	31.7
F.REUMATICA	84	28
BICUSPIDE	54	18
ENDOC. INFECCIOSA	31	10.3
LUES	4	1.3
ANULECTASIA	3	1
TRAUMATICA	1	0.3
MIXOMATOSA	1	0.3
UNICOMISURAL	1	0.3
DESCONOCIDA	26	8.7

FIG. 3. LESION VALVULAR



RVA - REEMPLAZO VALVULAR AORTICO
 RVM - REEMPLAZO VALVULAR MITRAL
 RM - REVASCULARIZACION MIOCARDICA

EA - ESTENOSIS AORTICA PURA
 IA - INSUFICIENCIA AORTICA PURA
 DL - DOBLE LESION AORTICA

Tabla 3

**VALVULOPATIA AORTICA.
TIPO LESIONAL Y ETIOLOGIA**

		N	%
IA N = 117 39%	FIEBRE REUMATICA	43	37
	ENDOC. INFECCIOSA	30	26
	BICUSPIDE	10	8.5
	LUES	4	3
	ANULECTASIA	3	2.5
	TRAUMATISMO	1	1
	MIXOMATOSA	1	1
DESCONOCIDA	25	21	
EA N = 109 36%	DEGENERATIVA	61	56
	BICUSPIDE	29	27
	FIEBRE REUMATICA	18	16
	UNICOMISURAL	1	1
DL N = 74 25%	DEGENERATIVA	34	46
	FIEBRE REUMATICA	23	31
	BICUSPIDE	15	20
	ENDOC. INFECCIOSA	1	1.5
	DESCONOCIDA	1	1.5

IA - INSUFICIENCIA AORTICA PURA
EA - ESTENOSIS AORTICA PURA
DL - DOBLE LESION AORTICA

Tabla 4

**REEMPLAZO VALVULAR AORTICO
ETIOLOGIA**

		N	%
IA N = 86 42%	FIEBRE REUMATICA	34	40
	ENDOC. INFECCIOSA	18	21
	BICUSPIDE	10	12
	LUES	3	3
	ANULECTASIA	2	2
	TRAUMATISMO	1	1
DESCONOCIDA	18	21	
EA N = 68 33%	DEGENERATIVA	30	44
	BICUSPIDE	24	35.5
	FIEBRE REUMATICA	13	19
	UNICOMISURAL	1	1.5
DL N = 50 25%	DEGENERATIVA	25	50
	BICUSPIDE	13	26
	FIEBRE REUMATICA	11	22
	ENDOC. INFECCIOSA	1	2

IA - INSUFICIENCIA AORTICA PURA
EA - ESTENOSIS AORTICA PURA
DL - DOBLE LESION AORTICA

Tomando por separado los diferentes grupos (tablas 4, 5 y 6) la proporción de lesión y etiologías fue similar para el grupo de los RVA sin otros procedimientos asociados. En el grupo de los RVA asociados a RM la mitad de los pacientes (48%) presentó EA de causa degenerativa. En el grupo de RVA asociado a RVM la valvulopatía reumática se presentó en la mitad de los casos (53%). Se destaca en este grupo el alto porcentaje de endocarditis infecciosa (28%).

La mortalidad operatoria (30 primeros días del postoperatorio) (tabla 7) fue del 4.8% (LC 70%: 3-7%) para el grupo RVA sin otros procedimientos asociados, del 7.8% (LC 70%: 4-13%) para RVA asociado a RM, y del 3.1% (LC 70%: 0-10%) para RVA asociado a RVM. La mortalidad operatoria global fue del 5.3% (LC 70%: 4-7%).

La mayoría de las causas fueron extracardíacas, destacándose que en 5 casos fue debida a

sepsis; en 3 casos fueron aislados bacilos gram negativos, y en 2 casos no se identificó el germen. Los focos de origen fueron: contaminación mediastinal en un paciente reintervenido por sangrado a las 6 horas del postoperatorio; endocarditis infecciosa protésica; síndrome bronconeumónico de origen aspirativo; probable foco abdominal; no habiéndose determinado foco de origen en el restante paciente.

Hubo complicaciones postoperatorias inmediatas (30 primeros días del postoperatorio) en el 24% de los casos, predominando las causas cardíacas (Tabla 8). Se destacan: bloqueo auriculoventricular completo (6%), bajo gasto cardíaco (4%), reintervención por sangrado (3.7%), y endocarditis infecciosa (3.3%). En esta última se aisló estafilococo blanco en 6 casos y estreptococo viridans en 2 casos; en 2 casos no se aisló ningún germen.

Tabla 5

**REEMPLAZO VALVULAR AORTICO ASOCIADO
A REVASCULARIZACION MIOCARDICA**

ETIOLOGIA		N	%
EA N = 38 60%	DEGENERATIVA	31	82
	BICUSPIDE	5	13
	FIEBRE REUMATICA	2	5
IA N = 10 15%	ENDOC. INFECCIOSA	3	30
	FIEBRE REUMATICA	2	20
	LUES	1	10
	DESCONOCIDA	3	30
DL N = 16 25%	DEGENERATIVA	8	50
	FIEBRE REUMATICA	5	31
	BICUSPIDE	2	13
	DESCONOCIDA		6

IA - INSUFICIENCIA AORTICA PURA
EA - ESTENOSIS AORTICA PURA
DL - DOBLE LESION AORTICA

Tabla 6

**REEMPLAZO VALVULAR AORTICO ASOCIADO
A REEMPLAZO VALVULAR MITRAL**

ETIOLOGIA		N	%
IA N = 21 66%	ENDOC. INFECCIOSA	9	43
	FIEBRE REUMATICA	7	33
	MIXOMATOSA	1	5
	DESCONOCIDA	4	19
EA N = 3 9%	FIEBRE REUMATICA	3	100
DL N = 8 25%	FIEBRE REUMATICA	7	88
	DESCONOCIDA		12

IA - INSUFICIENCIA AORTICA PURA
EA - ESTENOSIS AORTICA PURA
DL - DOBLE LESION AORTICA

Tabla 7

R.V.A. MORTALIDAD OPERATORIA

	N		LC 70%
RVA	10	4.8	3-7%
RVA + RM	5	7.8	4-13%
RVA + RVM	1	3.1	0-10%
RVA (TOTAL)	16	5.3	4-7%

CAUSAS

— SEPSIS	5
— SHOCK CARDIOGENICO	3
— HEMORRAGIA AGUDA	1
— PERITONITIS (U.G.D. PERFORADA)	1
— ENCEFALOPATIA DIFUSA AGUDA	
— A.V.E. HEMORRAGICO	
— FIBRILACION VENTRICULAR	1
— MUERTE BRUSCA	3

UGD - ULCERA GASTRODUODENAL
AVE - ACCIDENTE VASCULAR ENCEFALICO

Tabla 8

**COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS
77 INCIDENTES EN 71 PACIENTES (24%)**

— BLOQUEO A-V COMP. (MARCP.)	18
— BAJO GASTO CARDIACO	12
— REINTERVENCION POR SANGRADO	11
— ENDOCARDITIS INFECCIOSA	10
— SIN SECUELAS	6
— FUGA PARAVALV. LEVE	2
— REEMPLAZO	2
— HEMORRAGIA DIGESTIVA	5
— P.C.R. POR FIBRIL VENTR.	3
— T.E.P.	3
— DEHISCENCIA ESTERNAL	2
— TAPONAMIENTO SUBAGUDO	2
— I.A.M.	2
— NEUMOPATIA AGUDA	2
— NEUMOTORAX	1
— A.V.E. ISQUEMICO	1
— TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	1
— HEMATURIA	1
— EPISTAXIS	1
— MEDIASTITINIS	1
— SEPSIS	1

BACV - BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR
COMPLETO

MP - MARCAPASO
PCR - PARO CARDIORESPIRATORIO
FV - FIBRILACION VENTRICULAR
TEP - TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
IAM - INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
AVE - ACCIDENTE VASCULAR ENCEFALICO

DISCUSION

En los 300 reemplazos valvulares aórticos realizados, la etiología más frecuente fue la degenerativa, seguida por la valvulopatía reumática y la valvulopatía bicúspide congénita, coincidentemente con lo descrito por otros autores^(3, 5). La edad promedio en el momento del reemplazo valvular fue 10 años mayor en el primer grupo. En todos los grupos predominó el sexo masculino, con un índice que osciló entre 1.5 y 5.0. La estenosis aórtica se presentó en pacientes 11 años mayores que aquellos con insuficiencia aórtica (59 y 48 años respectivamente).

La insuficiencia aórtica resulta de procesos patológicos que pueden afectar la válvula aórtica, la aorta ascendente, o ambas. El proceso primario incluye: retracción, prolapso, trauma y perforaciones de las valvas; separación o prolapso de las comisuras; dilatación del anillo; y dilatación o disección de la aorta ascendente. Las causas más comunes son: inflamatoria, dilatación de la raíz de aorta, cierre incompleto de la válvula bicúspide, y endocarditis infecciosa⁽⁴⁾. La causa más frecuente en nuestra serie fue la valvulopatía reumática, seguida por la endocarditis infecciosa.

La estenosis aórtica generalmente resulta de enfermedad fibrocálcica postinflamatoria, incluyendo fiebre reumática, o de calcificación sobre válvula bicúspide. La estenosis de válvulas bicúspides y las valvulopatías degenerativas resultan de calcificación distrófica y rigidez progresiva de las valvas. En contraste, la EA postinflamatoria resulta principalmente de la fusión comisural y fibrosis de las cúspides con o sin calcificación; aunque la calcificación secundaria ocurre habitualmente, y contribuye a la rigidez y estenosis progresiva. Las válvulas bicúspides soportan mayores disturbios hemodinámicos resultando de ello que el proceso de calcificación ocurra más precozmente que en válvulas tricúspides en proceso de degeneración senil. No existe explicación concluyente para el hecho de que la calcificación sea más frecuente, más precoz y más severa en pacientes de sexo masculino⁽³⁾.

La causa más común de EA y DL en nuestra serie fue la degenerativa, siguiéndole en frecuencia la válvula bicúspide y la valvulopatía reumática.

Un grupo especial lo constituyen los pacientes con asociación de valvulopatía aórtica y arteriosclerosis coronaria significativa; constituyen el 21% de los casos aquí analizados y son el 24% de la serie si se considera exclusivamente la valvulopatía aórtica sin enfermedad mitral concomitante. Estas cifras se corresponden con las en-

contradas en revisiones anteriores de nuestro grupo⁽⁶⁾ y con los datos generalmente recopilados de la literatura^(7, 9).

Esta asociación se ve con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad (61 años promedio en esta serie); del sexo masculino (78%); con factores de riesgo coronario, infarto de miocardio previo, disfunción ventricular más severa, y especialmente en portadores de EA calcificada. Según Hancock⁽⁸⁾, el proceso patológico en la valvulopatía aórtica calcificada es similar a la enfermedad arteriosclerosa en las arterias coronarias, con un depósito de lípidos en los primeros estadios, seguido más tarde por el desarrollo de gruesas masas de calcio, de lo que infiere un significativo papel de la dislipemia en este proceso patológico.

En nuestra serie el 37% de las EA y el 24% de las DL requirieron cirugía combinada, mientras que sólo el 10% de las IA necesitaron revascularización miocárdica simultánea.

Dado que la angina no es un elemento diagnóstico preciso de coronariopatía en pacientes con valvulopatía aórtica, debe realizarse un estudio coronariográfico previo a la cirugía valvular en todos los pacientes con angor, y de rutina en mayores de 40 años, presenten o no sintomatología anginoso^(6, 7, 9, 10).

La mortalidad operatoria para toda la población fue del 5.3%. Fue menor para RVA simple (4.8%) y RVA asociado a RVM (3.1%) que para RVA combinado con RM, subgrupo en el que la cifra asciende a 7.8%.

Estos porcentajes coinciden con los generalmente consignados en la literatura: mortalidad global del 5.0 al 11.4%; en los RVA simples del 2.2 al 8.8% y del 3.0 al 15.4% en los RVA asociados a revascularización miocárdica^(6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

En la experiencia más reciente de los últimos tres años (1983-1986) la mortalidad global disminuyó al 3.9%; siendo de 3.2% en RVA simple y 0% en RVA asociado a RVM; contrariamente se evidenció un ligero incremento en la mortalidad del RVA asociado a RM (8.3%).

Las causas más frecuentemente referidas de mortalidad en el postoperatorio inmediato y durante el primer mes son: bajo gasto cardíaco, muerte súbita y reintervención⁽¹⁸⁾. Este último factor aumenta el riesgo de endocarditis bacteriana y de fuga paravalvular. Los factores de riesgo más comúnmente hallados son: la edad, la insuficiencia aórtica, la clase funcional preoperatoria, el tiempo de clampeo aórtico y la asociación de RVA y RVM⁽¹⁸⁾.

De las causas de muerte de nuestra población se destacan 3 casos de bajo gasto cardíaco con shock cardiogénico y 3 casos de muerte súbita. Pero la causa más frecuente fue la sepsis (5 de 16 muertes); de 3 casos por bacilos gram negativos (un paciente con endocarditis bacteriana protésica, otro con mediastinitis y un caso de síndrome bronconeumónico de origen aspirativo); no se aisló germen en los dos casos restantes.

Existe acuerdo en que la mortalidad operatoria podría abatirse significativamente si los pacientes se operaran antes de llegar a estadios avanzados de disfunción ventricular izquierda, pues ello reduciría los casos de insuficiencia cardíaca irreductible y de muerte súbita^(17, 18). También aparece consenso sobre las técnicas de protección miocárdica intraoperatoria y del acortamiento del tiempo de clampeo aórtico para la disminución de la mortalidad postoperatoria inmediata^(17, 18).

De los incidentes postoperatorios se destaca que hubo 10 casos de endocarditis bacteriana: 6 por estafilococo blanco coagulasa negativo, 2 por estreptococo viridans y 2 sin germen identificado. La contaminación en el acto operatorio es por lo tanto un factor incriminable de importancia en la patogenia de esta complicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. STARR A., EDWARDS M.L. — Mitral replacement: Clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann. Surg.* 1961; 154: 726.
2. HARKEN D.E., TAYLOR W.J., LEFEMINE A.D. et al. — Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9: 292.
3. SUBRAMANIAN R., OLSON L.J., EDWARDS W.D. — Surgical pathology of pure aortic stenosis: A study of 374 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1984; 59: 683.
4. OLSON L.J., SUBRAMANIAN R., EDWARDS W.D. — Surgical pathology of pure aortic insufficiency: A study of 225 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1984; 59: 835.
5. SUBRAMANIAN R., OLSON L.J., EDWARDS W.D. — Surgical pathology of combined aortic stenosis and insufficiency: A study of 213 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1985; 60: 247.
6. STANHAM R., CASSINELLI M., ESTIGARRIBIA J., BATTISTESSA S., ESTABLE H., SCOLA R., LORENZO A., FILGUEIRA J.L.: Reemplazo valvular aórtico asociado a revascularización miocárdica. *Rev. Urug. Cardiol.* 1987; 2: 63.
7. HAKKI A.H., KIMBIRIS D., ISKANDRIAN A.S., SEGAL B.L., MINTZ G.S., BEMIS C.E. — Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am. Heart. J.* 1980; 100: 441.
8. HANCOCK E.W. — Aortic stenosis, angina pectoris, and coronary artery disease. *Am. Heart. J.* 1977; 93: 382.
9. MILLER D.C., STINSON E.B., OYER P.E., ROSSITER S.J., REITZ B.A., SHUMWAY N.E. — Surgical implications and results of combined aortic valve replacement and myocardial revascularization. *Am. J. Cardiol.* 1979; 43: 494.
10. JACOBS M.L., FOWLER B.N., VEZERIDIS M.P., JONES N., DAGGETT W.M. — Aortic valve replacement: A 9-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 30: 339.
11. BJORK V.O., HENZE A. — A Ten years' experience with the Björk-Shiley tilting disc valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1979; 78: 331.
12. CHEUNG D., FLEMME R.J., MULLEN D.C., LEPLEY D. Jr., ANDERSON D.J., WEIRAUCH E. — Ten-year follow-up in aortic valve replacement using the Björk-Shiley prosthesis. *Ann. Thorac. Surg.* 1981; 32: 138.
13. DAENEN W., NEVELSTEEN A., VAN CAUWELAERT P., MAESSCHALK E de, WILLEMS J., STALPAERT G. — Nine years' experience with the Björk-Shiley prosthetic valve: Early and late results of 932 valve replacements. *Ann. Thorac. Surg.* 1983; 35: 651.
14. MARSHALL W.G., KOUCHOUKOS N.T., POLLOCK S.B., BRADLEY E.L. — Early results of valve replacement with the Björk-Shiley convexoconcave prosthesis. *Ann. Thorac. Surg.* 1984; 37: 398.
15. SETHIA B., TUENER M.A., LEWIS S., RODGER R.A., BAIN W.H. — Fourteen years' experience with the Björk-Shiley tilting disc prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91: 350.
16. RICHARDSON J.V., KOUCHOUKOS N.T., WRIGHT J.O., KARP R.B. — Combined aortic valve replacement and myocardial revascularization: Results in 220 patients. *Circulation* 1979; 59: 75.
17. REED G.E., SANODOS G.M., POOLEY R.W., MOGGIO R.A., McCLUNG J.A., SOMBERG E.D., PRAEGER P.I. — Results of combined valvular and myocardial revascularization operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 85: 422.
18. BLACKSTONE E.H., KIRKLIN J.W. — Death and other time related events after valve replacement. *Circulation* 1985; 72: 753.