

Editorial

El cirujano cardiovascular en busca de la válvula pulmonar perdida



The cardiovascular surgeon and the search for lost pulmonary valve

Félix Serrano Martínez

Sección Cirugía Cardiovascular Infantil y Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

La mejora en los procedimientos quirúrgicos y cuidados postoperatorios en los pacientes intervenidos de cardiopatía congénita en periodo infantil ha permitido la supervivencia de muchos de ellos y que la mayoría alcancen la edad adulta. Desafortunadamente, la supervivencia en este conjunto de pacientes no equivale a curación completa de su cardiopatía congénita de base, sino que frecuentemente deben convivir con lesiones o defectos residuales o colaterales derivados de la intervención o intervenciones quirúrgicas realizadas durante la infancia.

El prototipo de este hecho expuesto alcanza su máxima expresión y frecuencia en aquellos pacientes afectados de tetralogía de Fallot o situaciones equivalentes, como la estenosis valvular pulmonar congénita o la atresia pulmonar con septo íntegro, donde el cirujano, para poder corregir la obstrucción inicial del tracto de salida ventricular derecho, se va a ver obligado a romper la integridad de la válvula pulmonar provocando una insuficiencia valvular pulmonar permanente. En otras cardiopatías congénitas, tales como atresia pulmonar con comunicación interventricular, truncus arterioso, determinadas formas de trasposición de grandes arterias con estenosis pulmonar sometidas a una cirugía tipo Rastelli, reemplazos valvulares aórticos mediante la técnica de Ross, cirugía tipo Yasui, obligan a interponer un conducto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, conducto que desgraciadamente degenerará con el paso del tiempo y se volverá obstructivo, o incluso obstructivo e insuficiente fruto de intervencionismos percutáneos practicados con anterioridad.

Así en nuestra práctica clínica, vamos a tener un conjunto importante de pacientes intervenidos de cardiopatía congénita en los primeros meses o años de vida y que de entrada o en su evolución posterior van a presentar disfunción del tracto de salida ventricular derecho, bien en forma de insuficiencia valvular pulmonar o, por el contrario, en forma de obstrucción de dicho tracto de salida, o incluso una combinación de ambas lesiones, y que alcanzarán la adolescencia y la edad adulta.

Esta disfunción del tracto de salida ventricular derecho, ya sea tanto en el sentido de la insuficiencia valvular como en el de la obstrucción, va a tener una serie de consecuencias fisiopatológicas, que aunque inicialmente son bien toleradas por el paciente, finalmente van a tener efectos deletéreos, especialmente para el ventrículo derecho, y se van a traducir en una disminución tanto de la calidad, como de la esperanza de vida. La insuficiencia valvular pulmonar libre asociada frecuentemente a la acinesia del parche transanular amplio, usado clásicamente en la corrección de la tetralogía de Fallot, y los trastornos de conducción intraventricular

derechos asociados van a provocar una sobrecarga de volumen crónica al ventrículo derecho que acabará dilatándose, provocando un aumento de la duración del QRS, aparición de arritmias con riesgo de muerte súbita, compromiso de llenado del ventrículo izquierdo con disminución de su función y que finalmente se traducen en empeoramiento de la capacidad funcional y riesgo de muerte súbita¹⁻⁴. La disfunción progresiva de los conductos implantados entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en las cardiopatías congénitas anteriormente expuestas se traducirá en estenosis o doble lesión (estenosis/insuficiencia) del tracto de salida ventricular derecho reparado. Esta obstrucción provocará la hipertrofia del ventrículo derecho con aparición de áreas de fibrosis y trastornos de conducción intraventricular, que llevarán a una miocardiopatía y disfunción del ventrículo derecho, que acabará finalmente arrasando al ventrículo izquierdo a su disfunción, traducéndose para el paciente en una disminución de su capacidad funcional y esperanza de vida⁵.

Este escenario expuesto de disfunción del tracto de salida ventricular derecho motivado por la corrección de diversas cardiopatías congénitas, donde el prototipo está representado por la tetralogía de Fallot, es habitual en nuestra práctica clínica y no en vano constituye el motivo más frecuente de reoperación en las unidades de cirugía de las cardiopatías congénitas del adulto. Además, acabamos de exponer que si bien son lesiones en general bien toleradas por los pacientes durante años, imponen una serie de consecuencias fisiopatológicas deletéreas que se traducirán en disminución de calidad y esperanza de vida de estos enfermos. Ante este frecuente escenario, nos surgen 2 cuestiones: una primera sería: ¿qué podemos ofrecer a estos pacientes para resolver su disfunción del tracto de salida?; y una segunda cuestión, no menos importante, sería: ¿cuándo actuar quirúrgicamente? Teniendo presente que las alternativas terapéuticas que vamos a ofrecer pueden no resultar resolutivas de forma indefinida y pueden conducir a nuevas reoperaciones o intervencionismos.

Quizás la primera oferta terapéutica hacia estos pacientes debe ser la prevención o al menos minimizar esa disfunción del tracto de salida ventricular derecho que ocurre, como se ha expuesto, en la reparación de la tetralogía de Fallot o situaciones equivalentes con la idea de disminuir la incidencia de posteriores reoperaciones sobre estos enfermos⁶. Así, en la reparación del Fallot se ha ido cambiando la técnica quirúrgica, de modo que se ha abandonado la realización de grandes ventriculotomías derechas que iban más bien destinadas a exponer y cerrar la comunicación interventricular que a liberar la obstrucción del tracto de salida ventricular derecho. Muchos grupos quirúrgicos actuales abogan por preservar al máximo la funcionalidad del ventrículo derecho, incluyendo su infundíbulo, mediante el cierre de la comunicación interventricular asociada al Fallot por vía transauricular y reseca las bandas

Correo electrónico: serrano.felmar@gmail.com<http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2017.04.001>1134-0096/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

musculares infundibulares obstructivas por una vía combinada transauricular/transpulmonar, limitando la incisión transanular, cuando sea necesaria, a los primeros milímetros del infundíbulo alto, lo suficiente para poder cruzar y rebasar el anillo pulmonar hipoplásico, y así solventar su efecto obstructivo fijo⁶. También existe un mayor interés en tratar de preservar la válvula pulmonar nativa durante la corrección inicial de aquellos casos anatómicamente más favorables de tetralogía de Fallot con anillos pulmonares no hipoplásicos. Así, hay grupos que afirman poder preservar dicha válvula pulmonar nativa en hasta un 80% de los pacientes sometidos a reparación de su tetralogía de Fallot⁷. De cualquier modo, estas estrategias agresivas de preservación de la válvula pulmonar deben ser tomadas con cautela, ya que no están exentas de secuelas tales como una mayor incidencia de lesiones obstructivas en el tracto de salida ventricular derecho o doble lesión (estenosis/insuficiencia) que se traducen en una mayor frecuencia de reoperaciones tempranas y frecuente necesidad final de romper la indemnidad de la válvula pulmonar por la necesidad ulterior de implantar un parche transanular.

Mientras esperamos ver si estos cambios preventivos expuestos surten o no efecto en disminuir la disfunción residual del tracto de salida ventricular derecho, no podemos obviar el importante número de pacientes que encontramos en nuestra práctica clínica con disfunción ya establecida de ese tracto de salida ventricular derecho y que nos vamos a ver obligados a corregir de nuevo para evitar sus efectos deletéreos expuestos. Pero, ¿cómo los corregimos y, sobre todo, cuándo actuar?

Probablemente, la respuesta a la primera cuestión es relativamente sencilla. En el caso de la insuficiencia valvular pulmonar, que por otro lado es la forma más frecuente de disfunción del tracto de salida ventricular derecho que encontramos en la práctica clínica habitual, la solución pasa por implantar por vía quirúrgica un dispositivo valvular sobre dicho tracto de salida que evite su insuficiencia. Para tal fin disponemos básicamente de homoinjertos, xenoinjertos en forma de conducto que son implantados mediante técnica de inclusión, como se describe en el trabajo de la Dra. García Vieites, o prótesis valvulares mecánicas o biológicas soportadas.

Los homoinjertos, si bien presentan un excelente comportamiento hemodinámico inicial, presentan como inconvenientes su disponibilidad limitada y, sobre todo, su tendencia a degenerar precozmente, comunicándose tasas de libertad de reintervención que oscilan entre el 30 y el 80% a los 10 años^{8,9}, influido por el tamaño del homoinjerto, posición ortotópica, tipo homoinjerto, etc. Los xenoinjertos empleados mediante técnica de inclusión ofrecen como principal ventaja su fácil disponibilidad para cualquier paciente, pero como apunta en su trabajo la Dra. García Vieites, no existen publicaciones sobre sus resultados a largo plazo¹⁰ y han presentado disfunción por formación de pannus en su línea de sutura proximal que conduce a una estenosis subvalvular. Las prótesis valvulares mecánicas «a priori» resultarían atractivas por su teórica durabilidad ilimitada y aunque algún grupo ha mostrado resultados esperanzadores¹¹, lo cierto es que su uso se ha extendido bastante menos que las bioprótesis para el reemplazo valvular pulmonar debido a sus inconvenientes relacionados con la necesidad de anticoagulación permanente, riesgo de trombosis protésica, especialmente en pacientes con disfunción ventricular derecha y disfunción protésica debido a la formación de pannus probablemente en relación con un peor lavado de las bisagras de la prótesis por las menores presiones de trabajo del lado derecho del corazón respecto al izquierdo¹². Aun así, algún grupo¹³ ha recomendado su uso en pacientes ya anticoagulados por otra razón o en pacientes con múltiples reoperaciones o donde la reesternotomía se juzga de elevado riesgo, aunque con la posibilidad actual de implantar percutáneamente una nueva bioprótesis sobre la antigua bioprótesis disfuncionante; estas últimas recomendaciones serían cuestionables.

Las bioprótesis pulmonares soportadas son probablemente el dispositivo más empleado para valvular el tracto de salida ventricular derecho. Sus principales ventajas son su fácil disponibilidad, su técnica sencilla de implante y, sobre todo, la ausencia de necesidad de terapia anticoagulante. Su principal inconveniente radica en su tendencia a degenerar por calcificación de sus velos que lleva a su ulterior disfunción, lo que obligaba a su reemplazo quirúrgico por una nueva prótesis. Los nuevos tratamientos anticalcificación, teóricamente más efectivos, a los que se ven sometidas las nuevas bioprótesis auguran una mayor durabilidad, lo que unido a la posibilidad de implantar de forma percutánea una nueva bioprótesis sobre la antigua disfuncionante, evitando los riesgos de la reesternotomía, hacen más atractivo el uso de las bioprótesis en la valvulación del tracto de salida ventricular derecho disfuncionante sobre las anteriores alternativas expuestas. Diversos estudios han demostrado la superioridad de estas bioprótesis soportadas en posición pulmonar respecto al uso de prótesis mecánicas, homoinjertos o válvulas de PTFE¹⁴⁻¹⁶. Existen varios modelos de bioprótesis soportadas en el mercado, pero básicamente se clasifican en bioprótesis construidas con pericardio bovino o bioprótesis obtenidas a partir de una válvula porcina. Algunos trabajos han sido publicados comparando la durabilidad de las bioprótesis porcinas respecto a las de pericardio bovino y, aunque algún estudio indica una mayor durabilidad para las bioprótesis de pericardio bovino¹⁷ y otros parecen apuntar lo contrario¹⁸, la mayoría de los estudios no llegan a encontrar diferencias estadísticamente significativas con respecto al tipo de bioprótesis implantada¹⁴⁻¹⁶.

El otro escenario, menos frecuente, al cual nos enfrentamos en la disfunción del tracto de salida ventricular derecho es la disfunción de conductos interpuestos entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Aquí podemos decantarnos por un tratamiento percutáneo implantando una válvula pulmonar transcáteter (Melody® o Sapient®) o, por el contrario, optar por un recambio quirúrgico del conducto, o su alternativa quirúrgica¹⁹, denominada «peel operation», descrita perfectamente en el trabajo que posteriormente expone el Dr. Aroca. El tratamiento percutáneo puede ser una opción atractiva en casos de reesternotomías de alto riesgo y ante pacientes con severa disfunción ventricular u otras comorbilidades que incrementen el riesgo quirúrgico²⁰. Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones derivadas del diámetro del conducto disfuncionante (en general, será factible para conductos con diámetros entre los 16 y 27 mm) o las impuestas por una anatomía desfavorable. Tampoco está exenta de complicaciones graves, como roturas del conducto o compresiones de arterias coronarias adyacentes al conducto, entre otras, además de desconocer sus resultados a largo plazo. No se dispone de estudios aleatorizados que comparen ambas técnicas y que ayuden a decantarse de una forma más objetiva por una u otra alternativa; tan solo se dispone de un estudio comparativo de coste económico que demostró que no existían diferencias en cuanto a costes de ambas técnicas²¹.

La otra gran cuestión planteada sobre cuándo es el momento óptimo de intervenir a estos pacientes resulta mucho más difícil de resolver. Una intervención quirúrgica para cualquier patología debe siempre sopesar el riesgo de la intervención frente a los beneficios esperables de la misma, y la indicación existirá cuando esa relación riesgo/beneficio se decante hacia los potenciales beneficios esperables de la intervención propuesta. Cuando valoramos esa relación en la disfunción del tracto de salida ventricular derecho nos vamos a encontrar con 2 grupos de pacientes muy diferentes, los sintomáticos y los asintomáticos.

En el caso de los pacientes sintomáticos, cuya sintomatología es atribuible a la citada disfunción, esa relación riesgo/beneficio de la intervención quirúrgica se decanta claramente hacia el beneficio potencial obtenible de la cirugía y las propias guías de práctica clínica en cardiopatías congénitas del adulto lo consideran una indicación clase I.

Pero en el caso de los pacientes asintomáticos, las cosas dejan de estar tan claras y una auténtica nebulosa enturbia las indicaciones quirúrgicas en estos casos. Se ha tratado de identificar un punto de corte en cuanto al grado de dilatación del ventrículo derecho a partir del cual a pesar de valvular a estos pacientes no se normalizaría el volumen del ventrículo derecho con objeto de indicar la intervención antes de alcanzar ese volumen de no retorno, pero no ha existido un consenso y las cifras de volumen telediastólico indexado del ventrículo derecho han oscilado desde los 150 ml/m², pasando por los 180 ml/m², incluso los 214 ml/m² en población joven que apunta el trabajo del Dr. Aroca. Al revisar la literatura sobre las indicaciones en estos pacientes asintomáticos, vamos asistiendo cada vez más a una política agresiva de valvulación de estos enfermos incluso con volúmenes telediastólicos inferiores a 150 ml/m², dada la normalización esperable de volúmenes del ventrículo derecho, mejora de la capacidad de ejercicio y mejora de la función biventricular mediante una intervención quirúrgica, como es el implante de una prótesis pulmonar gravada con un bajo riesgo de mortalidad^{22,23}. Todo ello, a pesar de que el implante valvular pulmonar en estos pacientes no parece mejorar su supervivencia²⁴.

Esta tendencia hacia políticas agresivas y precoces de implantar una prótesis valvular pulmonar a estos pacientes asintomáticos se encuentra reñida con un hecho evidente demostrado en muchos trabajos^{14-18,25,26} como es que la bioprótesis u homoinjerto empleado disfuncionará más y más precozmente cuanto menor sea la edad del paciente al que se implanta, especialmente por debajo de los 20 años²⁶. Este hecho también ha quedado patente en los pacientes menores de 18 años en el trabajo expuesto por el Dr. Aroca en este número de nuestra revista. Por tanto, es posible que las teóricas ventajas de valvular precozmente, especialmente por debajo de los 20-25 años, se vean neutralizadas o incluso empañadas por una tasa alta de disfunción precoz de la bioprótesis implantada con necesidad de la reoperación o intervencionismo consiguiente.

Además, para añadir más desconcierto sobre las indicaciones en estos pacientes asintomáticos, el Dr. Geva introduce el concepto de remodelado del ventrículo derecho tras el implante de una prótesis pulmonar en estos pacientes²⁷. Según este autor, tras implantar una prótesis en los pacientes con insuficiencia valvular pulmonar poscorrección de una tetralogía de Fallot, si bien de forma precoz se reduce el volumen del ventrículo derecho y se mantiene estable los 6 primeros años, a partir del séptimo año ese volumen crece y a partir del décimo año vuelve a alcanzar un volumen igual o superior al existente previamente a implantar la prótesis pulmonar; sobre este hecho se suma también un incremento de la presión en el ventrículo derecho motivado por el deterioro estructural experimentado por la prótesis implantada, por lo que este autor llega a considerar que la valvulación de estos pacientes tiene un carácter paliativo.

El estudio publicado en 2015 por el American Journal of Cardiology²⁸, donde se revisó la actividad de 35 centros de EE. UU. respecto al implante de prótesis pulmonares en niños y adultos entre los años 2004 y 2012, mostró una gran variabilidad de indicaciones y edades a la hora de llevar a cabo la valvulación pulmonar entre los diversos centros analizados, mostrando una ausencia de consenso respecto a cuál era el momento ideal de llevar a cabo dicha valvulación. El estudio concluyó que eran necesarios futuros estudios destinados a buscar un consenso respecto a cuál era el momento óptimo de indicar el implante de la prótesis pulmonar en estos pacientes. Los trabajos al respecto publicados en este número de nuestra revista son exponente de la inquietud por la búsqueda de esa válvula pulmonar perdida y del momento ideal para implantarla. En ese mismo sentido, no menos importante ha sido la creación del Registro Nacional de Implantes de Prótesis Pulmonar puesto en marcha por parte del grupo de trabajo de cardiopatías congénitas de nuestra sociedad, en un intento de empezar a arrojar

luz sobre cómo y cuándo debemos valvular a estos pacientes cada vez más numerosos en nuestra práctica clínica.

Bibliografía

- Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: From fetus to adult. *Heart*. 2006;92:1353–9.
- Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: Are we operating too late? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1670–5.
- Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: The roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:9.
- Diller GP, Kempny A, Lioudakis E, Alonso-González R, Inuzuka R, Uebing A, et al. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2012;125:2440–6.
- Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1374–83.
- Morales DL, Zafar F, Fraser CD Jr. Tetralogy of Fallot repair: Ventricle infundibulum sparing strategy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2009;12:54–8.
- Stewart RD, Backer CL, Young L. Tetralogy of fallot: Results of a pulmonary valve-sparing strategy. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1431–9.
- Boethig D, Goerler H, Westhoff-Bleck M, Ono M, Daiber A, Breymann T. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:133–42.
- Niwaya K, Knott-Craig CJ, Lane MM. Cryopreserved homograft valves in the pulmonary position: Risk analysis for intermediate-term failure. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1999;117:141–7.
- Dunne B, Suthers E, Xiao P, Litton E, Andrews D. The freestyle valve as a right ventricle to pulmonary artery conduit. A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Vessels*. 2015;7:304–10.
- Waterbolk TW, Hoendermis ES, den Hamer IJ. Pulmonary valve replacement with a mechanical prosthesis. Promising results of 28 procedures in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:28–32.
- Freling HG, van Slooten YJ, van Melle JP, Ebels T, Hoendermis ES, Beger RF, et al. Pulmonary valve replacement: Twenty-six years of experience with mechanical valvar prostheses. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:905–10.
- Stalak JM, Dearani JA, Burkhart HM, Connolly HM, Wernes CA, Suri RM, et al. The increasing use of mechanical pulmonary valve replacement over 40-years period. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:2009–15.
- Lee C, Park CS, Lee CH, Kwak JG, Kim SJ, Shim WS, et al. Durability of bioprosthetic valves in the pulmonary position: Long-term follow-up of 181 implants in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:351–8.
- Zubairi R, Malik S, Jaquiss RD, Imamura R, Gosset J, Morrow WR. Risk factors for prosthesis failure in pulmonary valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:561–5.
- Chen XJ, Smith PB, Jaggars J, Lodge AJ. Bioprosthetic pulmonary valve replacement: Contemporary analysis of a large, single-center series of 170 cases. *J Thorac Cardiovasc Sur*. 2013;146:1461–5.
- Fiore AC, Rodefeld M, Turrentine M, Vijay P, Reynolds T, Stadeven J, et al. Pulmonary valve replacement: A comparison of three biological valves. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1712–8.
- Abbas JR, Hoschtitzky JA. Which is the best tissue valve used in the pulmonary position, late after previous repair of tetralogy of Fallot? *Interactive Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17:854–60.
- Bermudez CA, Dearani JA, Puga FJ, Schaff HV, Warnes CA, Oilary PW, et al. Late results of the pell operation for replacement of failing extracardiac conduits. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:881–8.
- Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, Rhodes J, Mullen M, Makkar R, et al. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: Early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2248–56.
- O'Byrne ML, Gillespie MJ, Shinohara RT, Dori Y, Rome JJ, Glatz AC. Cost comparison of transcatheter and operative pulmonary valve replacement (from the Pediatric Health Information Systems Database). *Am J Cardiol*. 2016;117:121–6.
- Frigola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, et al. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction. Is a age a predictor of outcome? *Circulation*. 2008;118 Suppl 1:S182–90.
- Warner KG, O'Brien P, Rhodes J, Kaur A, Robinson D, Payne DD. Expanding the Indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1066–72.
- Tweddell JS, Simpson P, Li SH, Dunham-Ingle D, Bartz PJ, Earing MG, et al. Timing and technique of pulmonary valve replacement in the patient with tetralogy of fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2012;15:27–33.

25. Lindsey CW, Parks WJ, Kogon BE, Sallee D, Mahle WT. Pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair in preadolescent patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:147–51.
26. Chen PC, Sager MS, Zurakowski D, Pigula FA, Baird CW, Meyer JE, et al. Younger age and valve oversizing are predictors of structural valve deterioration after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:352–60.
27. Hallbergson A, Gauvreau K, Powell AJ, Geva T. Right ventricular remodeling after pulmonary valve replacement: Early gains, late losses. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:660–7.
28. O'Byrne ML, Glatz AC, Mercer-Rosa L, Gillespie MJ, Dori Y, Goldmuntz E. Trends in pulmonary valve replacement in children and adults with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2015;115:118–24.



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es