

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES CON PRÓTESIS VALVULAR CARDÍACA

Dr. Fidel Manuel Cáceres Lóriga,¹ Dr. Horacio Pérez López² Dr. Karel Morlans Hernández¹

RESUMEN

Los episodios tromboembólicos continúan siendo una complicación importante en los pacientes con sustitución de alguna de las válvulas cardíacas a pesar de los avances en el diseño de las prótesis. Al revisar la literatura, comprobamos que las modalidades de anticoagulación menos intensa, con tratamiento antiagregante plaquetario o sin él, han sido eficaces y seguras en estos enfermos. La anticoagulación recomendada por vía oral para prótesis biológicas debe alcanzar una razón normalizada internacional de 2,0 a 3,0 y de menor intensidad que la administrada anteriormente para los pacientes con prótesis mecánicas.

Descriptores DeCS: PROTESIS VALVULARES CARDIACAS; AGENTES FIBRINOLITICOS/uso terapéutico; ANTICOAGULANTES/uso terapéutico.

El embolismo sistémico sigue siendo una complicación grave en pacientes después de una sustitución valvular cardíaca. En ausencia de tratamiento antitrombótico, la embolia sistémica y la apoplejía ocurren entre el 5 al 50 % de los pacientes, según el tipo de sustitución valvular y la presencia de enfermedades concomitantes.¹⁻³ Con la utilización de los anticoagulantes, la frecuencia de embolismo

sistémico ha disminuido hasta ser del 1 al 3 % por año.⁴⁻⁶ Sin embargo, el tratamiento antitrombótico conlleva un riesgo importante de hemorragia, que está relacionado con el nivel de anticoagulación que se emplee.^{7,8} Basado en estudios de tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo en enfermedades tromboembólicas, se demostró que un régimen menos intenso [con una razón normalizada

¹ Especialista de I Grado en Cardiología.

² Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Vicedirector Docente.

internacional (INR) de 2,0 a 3,0] es más seguro y tan eficaz que el tratamiento anticoagulante estándar (INR de 3,0 a 4,5).^{9,10} El INR es un parámetro que toma en cuenta las diferentes tromboplastinas que se usan en la medición del tiempo de protrombina y estandariza el resultado, y corresponde al valor de la relación del tiempo de protrombina del paciente con el tiempo de protrombina estándar elevado a la potencia del índice de sensibilidad internacional (ISI). Para una tromboplastina determinada, el ISI es la pendiente de la línea de calibración obtenida en un papel de gráfico logarítmico, con los tiempos de protrombina de la tromboplastina de referencia internacional en el eje de las «Y» y los tiempos de protrombina de la tromboplastina en cuestión en el eje de las «X».^{11,12} Teniendo en cuenta los datos de estos estudios, el valor de anticoagulación recomendado por el *American College of Chest Physicians*^{11,13} y la *British Society of Haematology*¹⁴ para la mayoría de las indicaciones (excepto las sustituciones por prótesis mecánica de válvula cardíaca) es un INR de 2,0 a 3,0. Este trabajo se realizó con el propósito de revisar los resultados obtenidos con la anticoagulación tras la sustitución valvular cardíaca.

SUSTITUCIÓN DE VÁLVULA CARDÍACA

A pesar de la mejoría en el diseño de las prótesis y que se usan materiales menos trombogénicos en su producción, los episodios tromboembólicos siguen siendo una complicación muy grave, aunque poco frecuente, de los pacientes con prótesis valvular cardíaca.¹⁵

El riesgo de embolismo sistémico después del recambio valvular por una prótesis depende de 3 factores: a) la

localización: mayor para la posición mitral que la aórtica; b) el tiempo transcurrido después de la sustitución: mayor la incidencia durante los 3 primeros meses, y c) los factores de riesgo asociados: fibrilación auricular (FA), disfunción ventricular izquierda (FE < 30 %), tromboembolismo previo, tamaño de la aurícula izquierda (≥ 55 mm), y trombofilia.¹⁶

PRÓTESIS BIOLÓGICAS

El desarrollo de las prótesis de tejido resultó una importante reducción de la trombogenicidad después de la sustitución de una válvula cardíaca, a pesar de que aún existe controversia en relación con la necesidad de utilizar anticoagulantes en el posoperatorio de estos pacientes.¹⁷⁻¹⁹ Aunque el riesgo de tromboembolismo sistémico es bajo después de la sustitución por prótesis biológica, tiene una incidencia de embolismo del 1 al 3 % anual y del 0,5 al 1 % anual en sustituciones aórticas; sin embargo, la incidencia durante los 3 primeros meses, tanto para la sustitución aórtica como para la mitral, es muy superior,²⁰ por lo que se recomienda la anticoagulación durante 3 a 6 meses para todos los pacientes con sustitución de la válvula mitral, aórtica o sustitución de múltiples válvulas, para cubrir el período de más alto riesgo.¹¹ Los pacientes con prótesis biológicas que presentan FA, disfunción ventricular izquierda, tromboembolismo previo, tamaño de la aurícula izquierda ≥ 55 mm, y trombofilia, tienen un elevado y persistente riesgo de tromboembolismo, por lo que en estos casos se recomienda el tratamiento anticoagulante de por vida.

Turpie y otros en un ensayo clínico prospectivo,¹⁰ definieron el nivel de anticoagulación en los enfermos con sustitución valvular cardíaca por prótesis

biológicas. Un total de 108 pacientes fueron asignados al azar para el tratamiento anticoagulante, con un intervalo terapéutico que mantuvo una INR de 3,0 a 4,5; mientras que los restantes fueron asignados a un régimen menos intenso, en el que el intervalo terapéutico mantuvo una INR de 2,0 a 2,5. Al analizar la frecuencia de embolia sistémica mayor no hubo diferencia en pacientes tratados con un régimen menos intenso, en comparación con el régimen estándar (1,8 % para ambos grupos), aunque disminuyeron significativamente las complicaciones hemorrágicas mayores (0,0 % vs 4,5 %; $p = 0,034$) y las complicaciones hemorrágicas totales (5,4 % vs 14,6 %; $p = 0,042$) en el grupo con tratamiento menos intenso. Actualmente se recomienda tratamiento anticoagulante durante los 3 primeros meses con un INR de 2,0-3,0. A partir de los 3 meses los pacientes con sustitución valvular aórtica o mitral, sin factores de riesgo asociados, pueden resolver con 80-325 mg/día de aspirina. Tanto en la sustitución aórtica como en la mitral, se debe mantener el tratamiento anticoagulante con un INR entre 2,0-3,0 cuando los pacientes tengan historia previa de embolismo, FA crónica o paroxística, presencia de trombo en la aurícula izquierda dilatada (55 mm), disfunción ventricular y trombofilia.²¹⁻²⁶

PRÓTESIS MECÁNICAS

Hay acuerdo general en que el tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo está indicado en pacientes con prótesis mecánicas,⁵ a pesar de esto, existe el 2 % anual de embolismo sistémico, que varía según los modelos, la localización de la prótesis y el nivel de anticoagulación. Este nivel después de la implantación de una prótesis mecánica aún es muy discutido.⁸

En 2 estudios con distribución aleatoria,^{27,28} se compararon valores diferentes de anticoagulación en enfermos a quienes se les implantó una prótesis mecánica de válvula cardíaca. *Saour* y otros.²⁸ no encontraron diferencia en la frecuencia de eventos embólicos mayores en pacientes tratados con régimen de anticoagulación alto (INR de 9,0), en comparación con los asignados a un régimen anticoagulante de intensidad moderada (INR de 2,65) (4,0 vs 4,7 episodios embólicos por 100 pacientes/año, respectivamente). Hubo hemorragia significativamente menor en el grupo con intensidad moderada (6,2 episodios hemorrágicos por 100 pacientes/año, en comparación con 12,1 en el grupo de intensidad alta; $p < 0,02$).

Altman y otros²⁷ publicaron los resultados de un estudio en que se comparó el tratamiento con anticoagulantes orales de baja intensidad (INR de 2,0 a 2,99), con el tratamiento de alta intensidad (INR de 3,0 a 4,5) en pacientes con prótesis mecánicas, todos los cuales fueron tratados con aspirina (330 mg/2 veces al día) en combinación con dipiridamol (75 mg al día). Hubo un ataque isquémico transitorio en el grupo de baja intensidad y 2 en el de intensidad alta, aunque no hubo embolismo sistémico mayor en el período de seguimiento de 6 meses. Se presentaron menos episodios hemorrágicos en el grupo de baja intensidad (3 casos vs. 12 en el grupo de alta intensidad; $p < 0,02$).

En estos momentos, se recomienda administrar dicumarínicos con un INR entre 2,5 y 3,5, durante los 3 primeros meses de la sustitución valvular.

Después de este tiempo, en los pacientes con una prótesis aórtica moderna de doble hemidisco (*St. Jude o Medtronic Hall*) y sin factores de riesgo asociado, el nivel de anticoagulación se debe disminuir a un INR de 2,0-3,0.²⁹ Para los otros modelos de prótesis (de disco), en

pacientes con factores de riesgo asociado, para la sustitución valvular en posición mitral (independientemente del tipo de prótesis) y en aquellos con sustituciones múltiples, el nivel de anticoagulación debe mantener un INR de 2,5 a 3,5.³⁰ También se recomienda este valor de INR para algunos modelos antiguos como la *Starr-Edwards* o la *Björk-Shiley*,^{21,22} en los que anteriormente se mantenía un INR entre 3,0-4,5, con el cual era frecuente la ocurrencia de hemorragias graves.³¹

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO Y ANTICOAGULANTE EN COMBINACIÓN

La modalidad actual de tratamiento para los pacientes de alto riesgo con prótesis valvulares cardíacas presenta 2 limitaciones: 1) la hemorragia mayor se presenta en el 4,0 al 7,5 % por año en los pacientes tratados con anticoagulantes a una intensidad estándar, y 2) el embolismo sistémico mayor, que puede terminar en un evento incapacitante, ocurre aproximadamente en el 2 al 3 %, a pesar del uso de anticoagulantes.¹⁵ Es por ello que se ha sugerido la adición de un agente antiagregante plaquetario al régimen anticoagulante, con el fin de mejorar la prevención de embolismo mayor en pacientes con prótesis mecánicas.³²⁻³⁶ En un estudio realizado,³⁶ la combinación de dipiridamol (100 mg 4 veces al día) y de anticoagulantes orales, disminuyó notablemente la frecuencia de embolismo sistémico en pacientes con modelos iniciales de prótesis de *Starr-Edwards*, en comparación con el tratamiento que empleaba solo anticoagulantes.

En la Clínica Mayo se realizó un estudio³³ que permitió señalar que la adición de dipiridamol a los anticoagulantes orales reduce el riesgo de fenómenos

tromboembólicos en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Sin embargo, el uso sistemático de dipiridamol en combinación con anticoagulantes orales no es ampliamente aceptado como tratamiento en pacientes con prótesis mecánica o en enfermos de riesgo alto que tienen una prótesis biológica, dada la frecuencia de presentación de efectos secundarios, como cefalea rebelde al tratamiento, mareos, náuseas, rubor y síncope.

También se ha utilizado la combinación de aspirina con anticoagulantes orales en el tratamiento de enfermos con sustitución valvular cardíaca. *Daley* y otros³² mostraron una reducción importante de las complicaciones embólicas, aunque con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, en pacientes tratados con una combinación de aspirina y warfarina, en comparación con los tratados sólo con warfarina. Inicialmente, se empleó la aspirina a dosis altas (aproximadamente 1 g/día) y, en la mayor parte de los casos, la hemorragia ha sido gastrointestinal con la combinación de aspirina y anticoagulantes orales, ambos en dosis alta.³⁷ Existe evidencia de que la irritación y la hemorragia gastrointestinal causadas por aspirina dependen de la dosis, en un rango de 100 mg a 1 g al día, y que dentro de ese intervalo los efectos antitrombóticos de la aspirina son independientes de la dosis.¹⁰ Teniendo como base estos elementos, teóricamente podría ser eficaz y segura una dosis menor de aspirina, en combinación con anticoagulantes, en la prevención de los eventos tromboembólicos en pacientes de alto riesgo.

Turpie y otros³⁸ publicaron un estudio doble ciego, con distribución aleatoria, donde se comparó la seguridad y eficacia de la aspirina (100 mg al día) con un placebo en la prevención del embolismo sistémico en pacientes con sustitución

valvular cardíaca mecánica y en enfermos con prótesis biológicas que tenían fibrilación auricular o antecedente de tromboembolia. En total 370 pacientes tratados con warfarina para obtener una INR de 3,0 a 4,5 fueron asignados al azar para la administración de aspirina (186 pacientes) o placebo (184 pacientes), los cuales tuvieron un seguimiento de 4 años (vigilancia promedio de 2,5 años). Los puntos finales del estudio fueron: embolismo sistémico, muerte vascular, trombosis vascular y hemorragia. Hubo embolismo sistémico o muerte vascular en 6 de los pacientes tratados con aspirina (3,2 %) y en 24 (13,0 %) de los que recibieron placebo ($p = 0,0002$). Hubo episodios hemorrágicos mayores en 24 (12 %) de los pacientes tratados con aspirina, en comparación con 19 (10,3 %) de los que recibieron placebo ($p = 0,3$). En el estudio se observó que en pacientes con sustitución valvular mecánica o con prótesis biológica con alto riesgo de embolismo, la adición de aspirina en dosis de 100 mg al día al tratamiento con anticoagulantes orales (warfarina) para lograr una INR de 3,0 a 4,5, redujo la mortalidad vascular y el embolismo

sistémico, aunque con cierto incremento de la hemorragia mayor.

La asociación de 100 mg de aspirina al tratamiento anticoagulante debe considerarse siempre que exista un proceso embólico bajo tratamiento anticoagulante y en presencia de enfermedad coronaria o vascular periférica.²¹⁻²⁶

La demostración de que para la mayor parte de las indicaciones del tratamiento con anticoagulantes orales, la anticoagulación menos intensa (INR de 2,0 a 3,0) es tan eficaz como la anticoagulación estándar (INR de 3,0 a 4,5), con un sangramiento significativamente menor, representa un avance importante en el tratamiento antitrombótico.^{31,39-41} Ha mejorado bastante la seguridad del tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo, lo que ha llevado a un uso más extenso de ellos en la prevención de los trastornos tromboembólicos. La anticoagulación menos intensa es el tratamiento más usado en pacientes con prótesis biológicas no complicada (INR de 2,0 a 3,0).

A continuación se resumen las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico en los pacientes con sustitución valvular cardíaca.

Tipo de prótesis	Tratamiento antitrombótico
<i>Prótesis mecánicas</i>	
Prótesis mecánicas primeros 3 meses	Warfarina, INR de 2,5 a 3,5
Prótesis mecánicas aórticas (<i>St Jude o Medtronic Hall</i>) después de 3 meses y sin factores de riesgo	Warfarina, INR de 2,0 a 3,0
Prótesis mecánicas (de disco), sustitución en posición mitral, sustituciones múltiples, pacientes con factores de riesgo	Warfarina, INR 2,5 a 3,5
<i>Prótesis biológicas</i>	
Prótesis biológica primeros 3 meses	Warfarina, INR de 2,0 a 3,0
Prótesis biológica después de 3 meses sin factores de riesgo	ASA, 80-325 mg/día
Prótesis biológica con factores de riesgo	Warfarina, INR de 2,0 a 3,0 a largo plazo
Prótesis valvular con proceso embólico, enfermedad coronaria o vascular periférica	Adicionar al tratamiento anticoagulante 100 mg de ASA

ASA=ácido acetilsalicílico

INR= razón normalizada internacional

SUMMARY

The thromboembolic events are still an important complication in patients with substitution of any of the heart valves in spite of the advances obtained in the design of prostheses. On reviewing literature, we confirm that the modalities of less intense anticoagulation, with platelet antiaggregant treatment or without it, have been efficient and safe in these patients. The recommended oral anticoagulation therapy for biological prostheses should attain an international standardized range from 2,0 to 3,0 and of lower intensity than that previously administered to patients with mechanical prostheses.

Subject headings: HEART VALVE PROSTHESIS; FIBRINOLYTIC AGENTS/therapeutic use; ANTICOAGULANTES/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larsen GL, Alexander JA, Stanford W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valve who did not receive anticoagulants. *Ann Thorac Surg* 1977;23:323-8.
2. Limet R, Lepage G, Grondin CM. Thromboembolic complications with the cloth-covered Starr-Edwards aortic prosthetic in patients not receiving anticoagulants. *Ann Thorac Surg* 1997;23:529-33.
3. Pipkin RD, Buch WS, Fogarty TS. Evaluation of aortic valve replacement with a porcine xenograft without long-term anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:179-86.
4. Stein PD, Kantrowitz A. Antithrombotic therapy in mechanical and biological prosthetic heart valves and saphenous vein by pass grafts. *Chest* 1989;95:107S-17S.
5. Piper C, Schulte HD, Horstkotte D. Optimization of oral anticoagulation for patients with mechanical heart valve prostheses. *J Heart Valve Dis* 1995;4:127-31.
6. Meschengieser SS, Fondevilla CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:910-6.
7. Levine MN, Hirsh J, Lidefeld S. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Chest* 1992;102:352S-63S.
8. Bussey HI, Lyons RM. Controversies in antithrombotic therapy for patients with mechanical heart valves. *Pharmacotherapy* 1998;18:451-5.
9. Hull R, Hirsh J, Jay R. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
10. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;1:1242-5.
11. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanisms of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1992;102:312S-26S.
12. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2 oral anticoagulants. *Circulation* 1994;89:1469-51.
13. Hirsh J, Poller L, Deykin D. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. *Chest* 1989;95:5S-11S.
14. BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1990;43:177-83.
15. Turpie AGG. Prevención de tromboembolia en pacientes con válvulas cardíacas protéticas. *Clin Cardiol Nort* 1994;3:519-25.
16. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lindón RM, Pérez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
17. Ionescu MI, Pakrashi BC, Mary DAS. Long-term evaluation of tissue valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;68:361-7.

18. Cohn LH, Collis JJ, Di Sesa VJ. Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacement. *Ann Surg* 1989;210:435-41.
19. Janusz MT, Jamieson WRE, Burr LH. Thromboembolism risks and role of anticoagulants in patients in chronic atrial fibrillation following mitral valve replacement with porcine bioprostheses. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:587-93.
20. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboembolism early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;1111-9.
21. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998;114(Suppl):602-10.
22. Bonow RO, Carabello B, Leon AC de, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 1998;98:1949-84.
23. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995;108(Suppl):371-9.
24. Gohlke-Bärwolf C, Acar J, Burckhardt D, Oakley C, Butchart E, Krayenbühl P, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:1320-30.
25. Tiede DJ, Nishimura RA, Gastineau DA, Mullany CJ, Orszulak TA, Schaff HV. Modern management of prosthetic valve anticoagulation. *Mayo Clin Proc* 1998;73:665-80.
26. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E. Oral anticoagulant treatment with and without aspirin. *Thromb Haemost* 1995;74:506-10.
27. Altman P, Rouvier J, Gurfinkel E. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:427-31.
28. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990;322:428-32.
29. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996;94:2107-12.
30. Eric Jamieson WR, Miyagishima RT, Tyers FO, Lichenstein SV, Ian Munro A, Burr LH. Bileaflet mechanical prostheses in mitral and multiple valve replacement on performance. *Circulation* 1997;96(Suppl 2):134-40.
31. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Meier FJM van der, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
32. Dale J, Myhre E, Storstein O. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: A controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101-11.
33. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ. Prevention of thromboembolism induced by prosthetic heart valves. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:50-8.
34. Groupe de Recherche PACTE. Prevention des accidents thromboemboliques systemiques chez les porteurs de protheses valvulaires artificielles: Essai cooperatif controle du dipyridamole. *Coeur* 1978;9:915-69.
35. Rajac SM, Sreeharan N, Joseph A. A prospective trial dipyridamole and warfarin in heart valve patients. *Acta Ther* 1980;6:54-63.
36. Sullivan JM, Harker DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement. *N Engl J Med* 1971;284:1391-4.
37. Hirsh J, Salzman EW, Harker L. Aspirin and other platelet active drugs: relationship among dose, effectiveness and side-effects. *Chest* 1989;95:12S-8S.
38. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A. A double-blind randomized trial of acetylsalicylic acid (100 mg) versus placebo in patients treated with oral anticoagulants following heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:1365-9.
39. Meyer BJ, Chesebro JH. Treatment of arterial thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol* 1994;1:336-40.
40. Vongpatanasin W, Hillis D. Prosthetic Heart Valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-14.
41. Stein PD, Alpert JS, Copeland J. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Ches* 1992;102:445S-55S.

Recibido: 18 de noviembre de 1999. Aprobado: 7 de enero del 2000.

Dr. *Fidel Manuel Cáceres Lóriga*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Calle 17 # 702, esq A, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.