

Coronariografía preoperatoria en pacientes valvulares. Análisis de probabilidad de lesión coronaria

Juan José Gómez Doblas, Manuel Jiménez Navarro, Isabel Rodríguez Bailón, Juan Horacio Alonso Briales, José María Hernández García, Ángel Montiel Trujillo, Eloy Rueda Calle, Alberto Barrera Cordero, José Luis Castillo Castro*, Fernando Álvarez de Cienfuegos Rivera* y Eduardo de Teresa Galván

Servicios de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria y *Hospital Carlos Haya. Málaga.

angiografía coronaria/ enfermedad coronaria/ factores de riesgo cardiovascular/ preoperatorio/ valvulopatías

Introducción y objetivos. La indicación de coronariografía en pacientes valvulares es recomendada de forma rutinaria previa a la realización de cirugía. La selección se hace en función de la edad, sexo y presencia de angina pero no suele estar basada en los factores de riesgo. El objetivo de este estudio es valorar marcadores que permitan predecir la probabilidad de lesión coronaria en este grupo de pacientes.

Pacientes y métodos. Se estudió retrospectivamente una población de 541 pacientes con enfermedad valvular a los que se realizó coronariografía durante el período 1989-1994. De ellos, 301 eran varones y 240 mujeres con una edad media de 61,8 años (rango, 34-82). Se relacionó la presencia de lesión coronaria con las variables edad, sexo, angina, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaco, antecedentes familiares y la presencia de angina mediante análisis de regresión logística.

Resultados. En 73 pacientes existía lesión coronaria superior al 50% (13,4%). La presencia de angina se apreció en el 34,6% de los casos. El riesgo de lesión coronaria fue definido como *odds ratio*: angina 3,3, tabaco 2,6, diabetes 2,2, hipertensión 1,8 y edad 1,4. El resto de variables no fueron predictoras de enfermedad coronaria. La probabilidad de lesión coronaria en pacientes sin angina y ausencia de los factores de riesgo descritos como predictores es del 4%. Si además analizamos la edad la probabilidad de enfermedad coronaria en pacientes menores de 65 años era del 3% para los pacientes sin angina ni factores de riesgo, en cambio la probabilidad en el mismo grupo de pacientes > 65 años fue del 6%.

Conclusiones. La ausencia de angina y de al menos los tres factores de riesgo descritos como predictores (tabaquismo, hipertensión y diabetes) en

pacientes menores de 65 años permite descartar la enfermedad coronaria asociada en pacientes valvulares que van a ser intervenidos quirúrgicamente lo que permite obviar la coronariografía en este grupo de pacientes.

PREOPERATIVE CORONARY ARTERIOGRAPHY IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE. A PROBABILISTIC ANALYSIS OF CORONARY LESION

Introduction and objectives. The indication of preoperative coronary angiography is routinely performed for patients who are going to valve replacement surgery. The need of coronary angiography is based on age, gender and previous angina, but it is not usually based on risk factors. The purpose of this study has been to find markers to predict the probability of coronary lesion in this group of patients.

Patients and methods. We studied retrospectively a population of 541 patients with valvular heart disease who underwent preoperative coronary angiography from 1989 to 1994. Mean age was 61.8 (range 34-82). There were 301 men and 240 women. We analyzed in each patient different variables such as age, gender, previous angina, hypertension, diabetes mellitus, tobacco and famylial predisposition. We correlated these variables with the presence of coronary lesion by multivariate analysis.

Results. There were 73 patients with coronary lesion greater than 50%. The prevalence of significant coronary artery disease was 13.4%. Angina was present in 34.6%. The risk of coronary lesion was defined as *odds ratio*: previous angina 3.3; tobacco 2.6; diabetes 2.2; hypertension 1.8 and age 1.4. The others variables were not predictor of coronary lesion. The probability of coronary lesion in patients without those variables (angina, tobacco,

Correspondencia: Dr. J.J. Gómez Doblas.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
Campus Universitario de Teatinos. Apdo. 3.091. 29010 Málaga.
Correo electrónico: jgomez@inforvip.es

Recibido el 13 de agosto de 1997.

Aceptado para su publicación el 1 de junio de 1998.

diabetes, hypertension) was 4%. If we analyzed age, the probability of coronary lesion was 3% in patients under 65 years and 6% above 65 years.

Conclusions. The lack of previous angina and at least the three risk factors described as predictors of coronary lesion (hypertension, tobacco and diabetes) can define a group of patients with a very low prevalence of coronary lesion, especially if they are under 65 years. It can allow us to avoid preoperative coronary angiography in patients who undergo valve replacement.

Key words: Valvular heart disease. Coronary arteriography. Coronary artery disease.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 756-761)

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se ha recomendado la realización de coronariografía en la mayor parte de los pacientes con valvulopatía susceptible de intervención quirúrgica. Esto se basa en estudios que demuestran que la presencia de enfermedad coronaria significativa asociada es un factor predictor de mortalidad perioperatoria¹⁻⁵.

La indicación de coronariografía en pacientes candidatos a cirugía valvular se hace habitualmente en función de la edad y de la presencia de angina. Las recomendaciones al respecto aconsejan, en primer lugar, la realización de esta técnica en todos los pacientes con angina y en los mayores de 35-40 años independientemente de la presencia o no de angina⁶. Sin embargo, pueden hacerse varias objeciones a esta indicación. En segundo lugar, la presencia de angina tiene un escaso valor predictivo de enfermedad coronaria en presencia de estenosis aórtica⁷, sin duda la patología valvular más frecuente en nuestro medio y en la que existen otros mecanismos para la aparición de dolor torácico anginoso⁸. Por otro lado, estas recomendaciones están basadas en la bibliografía norteamericana y del norte de Europa donde la prevalencia de lesión coronaria en pacientes valvulares es del 30 al 50%⁹⁻¹², cifras muy superiores a las descritas en las series españolas y que oscilan entre el 10 y el 20%¹³⁻¹⁷.

Aunque existen diferentes estudios que analizan la prevalencia de lesión coronaria en pacientes valvulares, son escasas las estrategias descritas para intentar predecir la presencia de coronariopatía en estos pacientes utilizando los datos clínicos y factores de riesgo^{12,13,18}.

El propósito de este estudio es conocer la probabilidad de enfermedad coronaria significativa en pacientes valvulares a partir del análisis de factores de riesgo y de la presencia de angina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente 541 pacientes con patología valvular a los que se había realizado coronariografía preoperatoria desde 1989 a 1994 de los Hospitales Universitario Virgen de la Victoria y Carlos Haya de Málaga. La indicación de coronariografía se había hecho de forma sistemática a todos los pacientes mayores de 40 años y de forma individualizada, a criterio de su cardiólogo, en los menores de esta edad. Se excluyeron los pacientes con regurgitación mitral de origen isquémico.

La coronariografía fue realizada en múltiples proyecciones usando habitualmente la vía femoral con la técnica de Judkins¹⁹. Se consideró lesión coronaria significativa la que presentaba una reducción del 50% o más del diámetro luminal de la arteria visualizada en dos proyecciones ortogonales.

Se recogieron las variables edad, sexo, presencia de angina, hipertensión, diabetes, hábito tabáquico, hipercolesterolemia y presencia de antecedentes familiares de primer grado en la base de datos del laboratorio de hemodinámica.

Análisis estadístico

Los valores de las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y los de las variables cualitativas como porcentajes. Las variables analizadas se compararon en dos grupos en función de la presencia o no de lesión coronaria. Se usó el test de la χ^2 para las variables cualitativas y el análisis de la variancia unilateral para variables continuas. Se utilizó un análisis multivariante a través de un modelo de regresión logística múltiple para identificar las variables independientes predictoras de lesión coronaria. Se incluyeron en este modelo las variables que alcanzaron un nivel de significación inferior a 0,1 en el análisis univariante. Las *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon a partir de los parámetros estimados por el modelo de regresión. Se estimó, finalmente, la probabilidad de lesión coronaria en diferentes subgrupos de edad según la presencia de los distintos factores de riesgo usando la fórmula del modelo de regresión logística.

RESULTADOS

Características basales

La población de estudio fue de 541 pacientes, 301 varones y 240 mujeres, con una edad media de 62 ± 8 años (rango 34-82). La etiología de las valvulopatías y la presencia de factores de riesgo coronarios en el grupo total se recogen en las **figuras 1 y 2**. La estenosis aórtica fue la valvulopatía más frecuente (45,9% de los casos) seguida por la estenosis mitral (22,3%). La

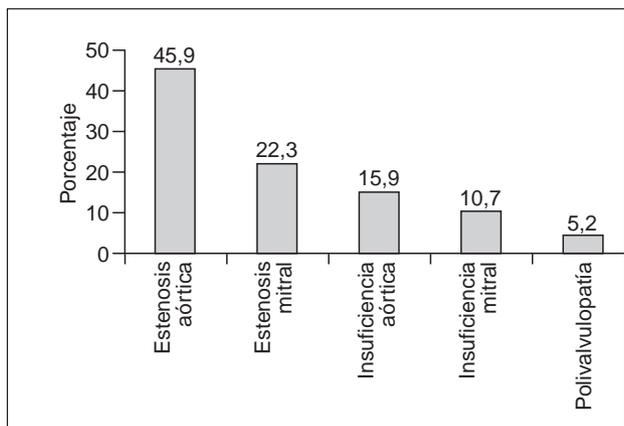


Fig. 1. Tipos de valvulopatías.

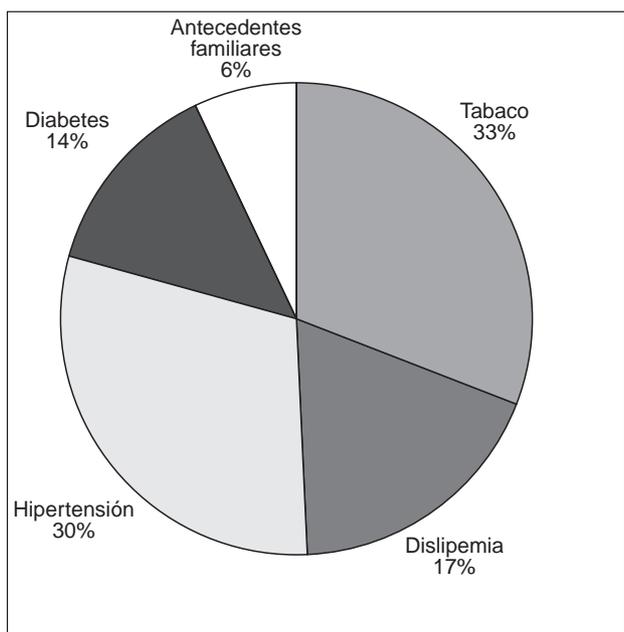


Fig. 2. Factores de riesgo en la población analizada.

angina estuvo presente en el 34,6% de los casos. No encontramos diferencias en la prevalencia de enfermedad coronaria con respecto al sexo. Sin embargo, sí apreciamos diferencias en los varones entre los subgrupos de mayores de 65 años frente a los menores de esta edad, y en las mujeres a partir de los 70 años.

Factores de riesgo y enfermedad coronaria

La prevalencia de estenosis coronaria superior al 50% en nuestra serie fue del 13,5% (73 pacientes). El análisis univariable de los factores de riesgo y demográficos en función de la existencia de lesión coronaria significativa en la angiografía se recoge en la **tabla 1**. Todos los factores de riesgo coronarios convencionales se asociaron a enfermedad coronaria. No existió

TABLA 1
Características basales de los pacientes en función de la presencia de lesión coronaria significativa*

Característica	Sin lesión coronaria (n = 468)	Con lesión coronaria (n = 73)	p
Edad (años)	61 ± 8	65 ± 8	0,001
Sexo (porcentaje de varones)	54,1	65,8	0,061
Angina	30,1	63	0,000
Factores de riesgo			
Tabaquismo	26,4	39,7	0,005
Hipercolesterolemia	12,6	26	0,002
Hipertensión	23,1	39,7	0,002
Diabetes	10	24,7	0,000
Antecedentes familiares	4,1	96	0,040
Tipo de valvulopatía			
Estenosis aórtica	43	60,3	0,021
Insuficiencia aórtica	16,5	12,3	0,370
Estenosis mitral	22,9	16,4	0,217
Insuficiencia mitral	11,1	5,5	0,141
Polivalvulopatía	5,6	2,7	0,312

*Los valores ± corresponden a medias ± desviación estándar; el resto de valores se expresa en porcentaje.

TABLA 2
Factores predictores de lesión coronaria en el análisis multivariable

	Wald	Odds ratio (IC del 95%)	p
Presencia de angina	19,7	3,3 (2,76-3,83)	< 0,001
Tabaquismo	11,5	2,6 (2,09-3,22)	< 0,001
Diabetes mellitus	5,3	2,2 (1,53-2,86)	< 0,05
Hipertensión	4,8	1,8 (1,23-2,43)	< 0,05
Edad (por cada 10 años)	6,3	1,4 (1,17-1,80)	< 0,01

an diferencias en los dos grupos, con o sin lesión coronaria, en cuanto al sexo aunque sí respecto a la edad, siendo de mayor edad los pacientes con lesión coronaria ($p < 0,01$). La angina se relacionó con la presencia de lesión coronaria de forma significativa ($p < 0,0001$). En el análisis de las diferentes valvulopatías, la estenosis aórtica fue la única que se relacionó con una mayor prevalencia de enfermedad coronaria ($p < 0,02$).

Análisis multivariante

Se construyó un modelo de regresión logística que incluía las variables edad, sexo, presencia de angina, valvulopatía tipo estenosis aórtica y todos los factores de riesgo coronarios. La angina ($p < 0,0001$), hábito tabáquico ($p < 0,001$), edad ($p < 0,01$), diabetes ($p <$

0,03) e hipertensión ($p < 0,03$) fueron predictores independientes de lesión coronaria significativa (tabla 2).

Análisis probabilístico

La probabilidad de lesión coronaria en un paciente con una valvulopatía en el que sólo se considerase la presencia de angina fue del 24% frente a un 7% en aquel que no tuviera este síntoma. Cuando se analizaba la probabilidad de un paciente que tuviera angina y además hipertensión, diabetes y tabaquismo la probabilidad ascendía hasta un 68%. En el grupo global, si analizábamos lo contrario, es decir, un paciente sin angina y sin ninguno de los tres factores de riesgo mencionados, la probabilidad de estenosis coronaria mayor del 50% era del 4%, independientemente de la edad.

Si analizábamos estas mismas combinaciones en distintos subgrupos de edad encontramos que la probabilidad de tener una lesión coronaria significativa en un paciente sin angina y sin los tres factores de riesgo era en pacientes menores de 55 años, menores de 65 años y mayores de 65 años respectivamente del 2%, 3% y 6% como se expresa en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que el uso de variables clínicas sencillas permite identificar la enfermedad coronaria asociada en pacientes valvulares. Ello concuerda con lo descrito por Ramsdale, quien, a partir de un análisis de datos clínicos, considera que podrían evitarse el 30% de las coronariografías en estos pacientes, y ello a pesar de que la población analizada por este autor tiene una prevalencia de cardiopatía isquémica superior a la nuestra¹⁹.

Asimismo, estos datos concuerdan con los descritos recientemente en España por Muñoz San José et al; en su serie, la edad, la angina previa y la presencia de factores de riesgo fueron las únicas variables predictoras de enfermedad coronaria significativa tras el análisis multivariante. Este estudio es de los pocos que relaciona la presencia de factores de riesgo y presencia de lesión coronaria¹³.

La prevalencia de estenosis coronaria en nuestra población de pacientes valvulares (13,4%) es similar a la de otras series publicadas de la península Ibérica y que oscila entre el 10,7% y el 20,3% en el conjunto global de todas las valvulopatías^{13,17}.

Encontramos mayor prevalencia de enfermedad coronaria en los pacientes con estenosis aórtica que en los portadores de otras valvulopatías. Este hecho ya ha sido detectado por otros grupos^{15,16,27} y parece ligado a la edad y a factores de riesgo de arteriosclerosis²⁸. De hecho, en nuestra serie, el análisis multivariable no identificó a la estenosis aórtica como predictor independiente de coronariopatía.

Encontramos una mayor prevalencia de enfermedad coronaria en las mujeres mayores de 70 años y

TABLA 3
Análisis de probabilidad en función de la presencia de factores de riesgo

	Grupo total	< 55 años	< 65 años	> 65 años
Presencia de angina	24	18	20	29
Ausencia de angina	7	5	6	9
Angina y factores de riesgo: tabaco + HTA + diabetes	68	—*	65	70
No angina ni factores de riesgo	4	2	3	6

*No existía ningún paciente con angina y presencia de los tres factores de riesgo en los pacientes menores de 55 años; los valores se expresan en porcentaje.

en los varones mayores de 65 años con respecto a los rangos menores de edad de forma significativa. Estos puntos de corte son algo superiores a los encontrados en otras series españolas que describen un aumento significativo de prevalencia a partir de los 60 años en varones y 65 años en mujeres^{13,16}. Sin embargo, al no ser el sexo factor predictor tras el estudio multivariante, no fue incluido como variable en el análisis probabilístico.

Dado el carácter invasivo y el coste económico de la coronariografía para detectar enfermedad coronaria, se han propuesto otros métodos diagnósticos alternativos no invasivos como técnicas de imagen por isótopos, tests de esfuerzo, alteraciones de la contractilidad segmentaria o presencia de placas arterioscleróticas en aorta torácica por eco transesofágico²¹⁻²⁴. La utilidad de un sistema de estratificación de riesgo coronario como el nuestro radica en su sencillez, accesibilidad y bajo coste. Por otro lado, cuando se desea descartar una patología, el test o estrategia ideal debe tener elevada sensibilidad, aunque su especificidad no sea alta, para que ningún caso quede sin ser detectado. En nuestro estudio encontramos que la probabilidad de que un paciente sin angina ni ninguno de los tres factores de riesgo seleccionados (tabaquismo, hipertensión y diabetes) presentara enfermedad coronaria era tan sólo del 3% en los pacientes menores de 65 años y del 2% en los menores de 55 años. Esto nos permitiría establecer un test constituido por cinco preguntas (¿edad?, ¿angina?, ¿tabaquismo?, ¿hipertensión?, ¿diabetes?) en el que la respuesta negativa a las cinco cuestiones tiene una elevada especificidad para descartar lesión coronaria en pacientes valvulares menores de 65 años.

Si se aplicara este test para decidir la realización o no de coronariografía preoperatoria en nuestra población de pacientes valvulares, se evitarían el 22% de las coronariografías (119 casos) y, por otra parte, quedarían sin detectar sólo el 3% de las lesiones coronarias. Dado que en este 3% están incluidas las estenosis superiores al 50% de cualquier localización y

que habitualmente sólo se consideran tributarias de revascularización las mayores del 70% situadas en zonas proximales o medias de las tres arterias principales, sería ínfimo el número de casos en los que quedara sin revascularizar una lesión tributaria de cirugía. En estos casos, el riesgo de mortalidad quirúrgica podría ascender del 4-6% al 10% según lo publicado en la bibliografía^{3,4,24} para la cirugía valvular sin revascularización concomitante de lesiones coronarias. Por tanto, la trascendencia de este aumento de mortalidad del 4-5% se haría sobre ese pequeño grupo de pacientes (un 3% de error) que quedaría sin diagnosticar, lo que supondría un aumento global de la mortalidad del 0,12%.

Es destacable el hallazgo de que en nuestra población de estudio el colesterol elevado no fue predictor de enfermedad coronaria. Ello es posiblemente debido a que se trata de una población con mayor control médico y mayor motivación (por saberse cardiopatas) para seguir una dieta saludable que la población general. Ambos factores pueden contribuir a que la hipercolesterolemia sea en esta población menos prevalente que en la población general y, por tanto, tenga menor peso en los análisis estadísticos.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, por lo que parece necesario contar con un estudio prospectivo antes de modificar definitivamente la estrategia diagnóstica preoperatoria de los pacientes valvulares.

Otra limitación del estudio es el carácter cualitativo que hemos asignado a los factores de riesgo estimados. Se podría argumentar que no es equiparable una hipertensión leve y bien controlada con una hipertensión grave de larga evolución, pero una de las cualidades por las que este planteamiento puede llegar a ser útil es su sencillez y accesibilidad.

En conclusión, en los datos de este estudio retrospectivo se observa que la ausencia de angina y al menos los tres factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión y diabetes) descritos como predictores en pacientes menores de 65 años permiten descartar razonablemente la enfermedad coronaria asociada en los pacientes valvulares que van a ser intervenidos. La confirmación de este hallazgo en un estudio prospectivo permitirá modificar la estrategia diagnóstica de estos pacientes en el sentido de evitar la coronariografía a aquellos que no se van a beneficiar de ella.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirklin JW, Kouchoukos NT. Aortic valve replacement without myocardial revascularization. *Circulation* 1981; 63:252-253
2. Czer LSC, Gray RJ, DeRobertis M, Bateman TM, Stewart ME, Chau A. Mitral valve replacement: impact of coronary artery di-

3. sease and determinants of prognosis after revascularization. *Circulation* 1984; 70 (Supl 1): 198-207.
4. Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL, Pluth JR, Edwards WD, Orszulak TA et al. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 66-72.
5. Karp RB, Mills N, Edmunds LH. Coronary artery bypass grafting in the presence of valvular disease. *Circulation* 1989; 79 (Supl 1): 182-184.
6. Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD, Taylor PC, Gill CC, Golding LA et al. Replacement of aortic valve combined with myocardial revascularization: determinants of early and late risk for 500 patients, 1967-1981. *Circulation* 1983; 68: 1.149-1.162
7. ACC/AHA Task Force on assesment of cardiovascular procedu- res. Guidelines for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 935-950.
8. Vandeplas A, Willemes JL, Piessens J, DeGeest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 62: 117-120.
9. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis. *Circulation* 1997; 95: 790-792.
10. Enríquez-Sarano M, Klodas E, Garrat KN, Bailey KR, Tajik AJ, Holmes DR. Secular trends in coronary atherosclerosis-analysis in patients with valvular regurgitation. *N Engl J Med* 1996; 335: 316-322.
11. Olofsson BO, Bjerle P, Aberg T, Osterman G, Jacobsson KA. Prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Acta Med Scand* 1985; 218: 365-371.
12. Mautner GC, Robert WC. Reported frequency of coronary arterial narrowing by angiogram in patients with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 539-540.
13. Ramsdale DR, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Beton DC, Faragher EB. Angina, coronary risk factors and coronary artery disease in patients with valvular heart disease: a prospective study. *Eur Heart J* 1984; 5: 716-726.
14. Muñoz San José JC, De la Fuente L, Garcimartin I, De la Torre M, Bermejo J, Alonso J et al. Coronariografía preoperatoria en pacientes valvulares. Criterios de indicación en una determinada población. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 467-473.
15. Esplugas E, Barthe JE, Jara F, Vera C, Pallarés C. Indicaciones de coronariografía preoperatoria en pacientes valvulares reumáticos. Estudio prospectivo de 300 casos consecutivos. *Rev Esp Cardiol* 1980; 333: 235-240.
16. Carreras F, Borrás X, Pons G, Abadal ML, Auge J, Crexells C et al. Prevalence of coronary artery disease in chronic valvular heart disease [resumen]. *Eur Heart J* 1987; 8 (Supl 2): 142.
17. Torrents A, Esplugas E, Jara F, Mauri J. ¿Ha variado desde 1980 la indicacion de coronariografía preoperatoria en pacientes valvulares? Estudio prospectivo de 300 nuevos casos consecutivos. *Rev Esp Cardiol* 1988; 41: 586-589.
18. Fournier JA, Sanchez-González A, Cortacero JAP, Martínez A. Estudio angiográfico prospectivo de la enfermedad coronaria en pacientes con patología valvular crónica severa. *Rev Esp Cardiol* 1988; 41: 462-466.
19. Ugartemendia C, Esplugas E. Qué paciente valvular requiere valoración invasiva. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 215-222.
20. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967; 89: 815-824.
21. Ramsdale DR, Faragher EB, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Beton DC. Preoperative prediction of significant coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Br Med J* 1982; 284: 223-226.
22. Linderholm H, Osterman G, Teien D. Detection of coronary artery disease by means of exercise ECG in patients with aortic stenosis. *Acta Med Scand* 1985; 218: 181-188.
23. Safford RE, Bove AA. Prediction of coronary artery disease by left ventricular regional wall motion abnormalities in patients with stenosis of aortic valve. *Br Heart J* 1987; 57: 237-241.
24. Kettunen R, Huikuri HV, Heikkilä J, Takkunen JT. Preoperative diagnosis of coronary artery disease in patients with valvular he-

- art disease using technetium-99m isonitrile tomographic imaging together with high dose dipyridamole and handgrip exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1.442-1.445.
24. Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, Lesbre JP. Noninvasive prediction of coronary artery disease by transesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque in valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 258-260.
 25. Kirklin JW, Barrat-Boyer BH, editores. *Cardiac Surgery* (2.^a ed.). Nueva York: Churchill Livigstone; 1993.
 26. García Rubira JC, Romero D, Naranjo D, Marcos F, Calderón J, Cruz JM et al. Prevalencia de enfermedad coronaria en los pacientes con estenosis aórtica. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45: 427-431.
 27. Coleman EH, Soloff LA. Incidence of significant coronary artery disease in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1970; 25: 401-406.
 28. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634.