



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y AORTOPATÍA FAMILIAR

Presentada por

Amelia Carro Hevia

Director

Artur Evangelista Masip

Tutor

David García-Dorado García

Barcelona, 2016



Universitat Autònoma de Barcelona

VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y AORTOPATÍA FAMILIAR

Amelia Carro Hevia

Director

Artur Evangelista Masip

Tutor

David García-Dorado García

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Cualquier frase de agradecimiento que quiera hacer mención a quienes participaron en este largo camino resulta parcial, imperfecta, escasa, insuficiente, incompleta, exigua, imprecisa, escueta.....e incluso, injusta.

Tampoco es procedente hacer una enumeración de personas; hay quienes, mereciendo una mención especial, prefieren mantener el anonimato. Y otros que, por error u omisión, siempre quedan en el tintero.

Así que no me resta más opción que reiterarte A TI, si A TI, que nunca podré corresponder con gratitud la ayuda que me has brindado con tu compañía en este largo camino. Gracias por escucharme, por aconsejarme, por orientarme, por reñirme, por avisarme, por animarme (o desanimarme), por preocuparte, por ofrecerte, por respetarme, por entenderme, por resignarte, por interesarte, por felicitarme, por llevarme contigo, por llamarme, por corregirme, por hablar o callar, por esa peculiar forma de saber siempre qué decir o qué hacer, por ser modelo a seguir, por recibirme y, en definitiva, por compartir lo que se ha convertido una etapa más en mi vida, que ahora cierra otro capítulo.

Sabes bien que no hubiera sido posible sin esa constancia que, día a día, me llevaba a exigirme hasta el umbral de lo soportable. Ha sido una lección académica, pero también una lección de vida y una muestra para comprobar de lo que soy capaz.

Espero que encuentres esta tesis a la altura de tu ayuda, y que pueda, algún día, compensar tu inestimable cariño y colaboración, Nos quedan muchos pasos por dar.

ABREVIATURAS:

AA: aneurisma de aorta

AoAsc: aorta ascendente

AP: anteroposterior

ASC: área de superficie corporal

AVA: área valvular efectiva

VAB: válvula aórtica bicúspide

CIV: comunicación interventricular

CoAo: coartación aórtica

DAo: disección aórtica

DE: desviación estándar

DI: derecha izquierda

E Ao: estenosis aórtica

EI: endocarditis infecciosa

eNOS: óxido nítrico-sintetasa endotelial

ETE: ecocardiograma transesofágico

ETT: ecocardiograma transtorácico

FPG: familiares de primer grado

IAo: insuficiencia aórtica

MCV: malformaciones cardiovasculares

MPM: metaloproteinasas de la matriz

NF-AT: factor nuclear de células T activadas

RM: resonancia magnética

RVAo: recambio valvular aórtico

SCIH: síndrome del corazón izquierdo hipoplásico

SV: senos de Valsalva

TC: tomografía computarizada

TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo

UST: unión sinotubular

VAT: válvula aórtica trivalva

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| RESUMEN | 13 |
| I) CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN: CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PATOLOGÍA AÓRTICA ASOCIADA | 17 |
| 1. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE | 19 |
| 1.1 ANATOMÍA | |
| 1.2 MORFOGENÉNESIS | |
| 1.3 HISTORIA NATURAL | |
| 1.4 COMPLICACIONES VALVULARES | |
| 1.5 GENÉTICA Y HERENCIA | |
| 1.6 ANOMALÍAS ASOCIADAS | |
| 1.7 PREVALENCIA | |
| 1.8 DIAGNÓSTICO | |
| 2. ANOMALÍAS DE LA PARED AÓRTICA ASOCIADAS A VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE | 68 |
| 2.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA | |
| 2.2 CLASIFICACIÓN | |
| 2.3 PATOGENIA | |
| 2.4 HISTORIA NATURAL | |
| 2.5 VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y AORTOPATÍA FAMILIAR | |
| 2.6 DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO | |
| II) CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 85 |
| III) CAPÍTULO III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO | 89 |
| IV) CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS | 91 |
| V) CAPÍTULO V. RESULTADOS | 103 |
| VI) CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN | 129 |
| VII) CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES | 143 |
| VIII) CAPÍTULO VIII. LIMITACIONES | 147 |
| IX) CAPÍTULO IX. BIBLIOGRAFÍA | 151 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía cardíaca congénita más frecuente y puede asociar complicaciones valvulares y/o aórticas en los individuos que la padecen. La asociación de VAB con otras patologías de la aorta ha sugerido la existencia de un mecanismo etiopatogénico común entre la VAB y estas alteraciones aórticas. Aunque este mecanismo no está aclarado, parece incluir una base genética, en la que el patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta es el más frecuentemente descrito.

El ecocardiograma es la técnica de elección para el diagnóstico de VAB, así como para la detección y monitorización de disfunción valvular, alteraciones aórticas, incluso otras malformaciones asociadas. La evaluación ecocardiográfica de familiares de primer grado (FPG) asintomáticos de individuos con VAB podría permitir un diagnóstico precoz de afectación valvular y/o aórtica. Así, el objetivo principal fue determinar la incidencia familiar de VAB y dilatación de aorta ascendente a partir del estudio ecocardiográfico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron 90 familias de pacientes con un diagnóstico ecocardiográfico de VAB (72,2% varones; 75,6% configuración anteroposterior). Todos los FPG reclutados a través de un cribado secuencial con genealogía trigeracional fueron sometidos a un estudio ecocardiográfico para evaluar las características valvulares aórticas (morfología, configuración de apertura, presencia de rafe, degeneración y función) y dimensiones aórticas a distintos niveles (raíz, aorta ascendente, arco aórtico). Se

realizaron análisis para valorar prevalencia de VAB en familiares, con relaciones para establecer congruencia familiar en la representación fenotípica de VAB, asociaciones potenciales de fenotipo valvular con fenotipo aórtico y/o disfunción valvular, así como definición y patrón morfológico en otras malformaciones cardiovasculares asociadas. Los cálculos de heredabilidad se realizaron tomando una prevalencia de VAB de 0,9% en la población general y estableciendo riesgos de recurrencia en familiares.

RESULTADOS:

Se realizó cribado ecocardiográfico en 293 FPG reclutados a partir de una muestra de 90 probandos portadores de VAB. Se identificaron 19 alteraciones valvulares aórticas: 18 VAB y una válvula cuatricúspide, distribuidas en 16 de las 90 familias, lo que supone una prevalencia individual de VAB del 6,5% y familiar del 17,8%. Se encontró una significación estadísticamente significativa para la heredabilidad de VAB, según la cual el 12% de la recurrencia de VAB es atribuible a factores genéticos. Esto no se pudo demostrar para el fenotipo valvular. La prevalencia de dilatación aórtica en probandos y FPG con VAB fue elevada (67,6% de forma global), con un patrón fenotípico característico de afectación de aorta ascendente. Aunque no se demostró concordancia entre dilatación aórtica de probandos y sus FPG sin VAB, hasta un 38% de estos últimos mostraron un fenotipo aórtico alterado al considerar las relaciones entre diámetros de diferentes segmentos aórticos. Hubo un 20% de individuos con VAB y coartación aórtica; la afectación de aorta ascendente en este grupo fue menor que en la totalidad de pacientes con VAB

CONCLUSIONES: Los FPG de individuos con VAB presentan mayor prevalencia de esta afectación que la población general, y su presencia (pero no su fenotipo) tiene una determinación, en parte, de causa genética. La representación fenotípica de VAB en individuos de la misma familia no muestra concordancia en cuanto a disposición de apertura ni presencia de rafe. No se encontró concordancia familiar en la representación fenotípica de VAB/dilatación aórtica, ni tampoco relación entre la dilatación aórtica y el fenotipo o disfunción valvular. La asociación de VAB con coartación aórtica es frecuente, pero no presenta mayor riesgo de dilatación aórtica.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN: CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PATOLOGÍA ASOCIADA

1.-VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

1.1. ANATOMÍA

Las primeras descripciones anatómicas acerca de la válvula aórtica bicúspide (VAB) se atribuyen a Leonardo da Vinci en ilustraciones realizadas en el siglo XV, en las que ya entreveía posibles mecanismos que la harían funcionar anormalmente¹.

Los manuscritos de estos estudios se ha conservado hasta hoy y forman parte de la colección de de libros y manuscritos de la reina Isabel II de Inglaterra. De ellos puede verse una reproducción parcial en un artículo de Braverman² y los manuscritos pueden visitarse on line en la dirección www.royalcollection.org.uk (Figura 1).



Figura 1: Representación esquemática de la válvula aórtica realizada por Leonardo da Vinci, con descripción de la geometría óptima para una configuración trivalva. En la porción superior derecha se puede apreciar una VAB. Reproducción realizada por Braverman en la revista Current Problem in Cardiology²

Paget (1844)³ fue el primero llamar la atención sobre la particular tendencia de este tipo de válvulas a enfermar, pero su importancia más allá de la mera curiosidad anatomopatológica no fue establecida hasta que Osler (1886)⁴ describiera su predisposición a endocarditis subaguda. En su libro “Valvular disease of the heart”, Peacock resaltó que este tipo de válvulas podían ser asiento de inflamación crónica *“por el que se vuelven gruesas, inflexibles y con frecuencia ampliamente osificadas*

*induciendo, primero obstrucción al flujo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, y luego, insuficiencia*⁵.

Actualmente se acepta que la VAB es aquella constituida exclusivamente por dos velos, si bien es cierto que existe una amplia variación individual en cuanto a tamaño y simetría de los dos velos, presencia de rafe o falsa comisura, grado de fibrosis, calcificación, degeneración mixomatosa y fusión comisural. La mayoría de información acerca de estas características morfológicas procede de series quirúrgicas y necrópsicas, tanto mediante inspección directa como tras explante de los velos. Las series iniciales suponen una clara selección hacia válvulas con estenosis⁶⁻¹³; no obstante, recientemente han aparecido descripciones en series de pacientes intervenidos por insuficiencia valvular pura o asociada a estenosis^{14, 15}, que no sólo describen características de válvulas una vez explantadas, sino que aportan información a través de la visualización macroscópica directa, lo que permite evaluar su posibilidad de reparación así como los resultados de la misma¹⁶⁻¹⁸.

Con frecuencia los dos velos son de tamaño desigual, siendo el velo fusionado el que presenta una mayor dimensión (longitud y peso)¹⁹. La prevalencia de velos desiguales en estudios iniciales era de un 14-30%, con un claro sesgo de indicación por tratarse de series quirúrgicas, algunas de ellas dirigidas a muestras procedentes de individuos con estenosis aórtica (EAo) (válvulas estenóticas, con independencia del número de velos) pero que incluían un reducido número de VAB^{20, 21}. Además, existía un porcentaje de hasta el 20% en el que el número de velos no siempre era posible de analizar²⁰⁻²². Series más recientes y dirigidas exclusivamente a casos de VAB reportan una prevalencia de velos desiguales mucho mayor. Así, el análisis de 542 de VAB casos procedentes de la Clínica Mayo sometidos a recambio valvular por cualquier causa

encontró asimetría de velos en el 95%⁶. Estos porcentajes son similares a los referidos en un estudio ecocardiográfico que incluyó 115 pacientes (85%)²³, y está en concordancia con los resultados de la mayoría de los trabajos^{15, 19, 24, 25}.

La mayoría de VAB presenta un rafe, definido como una cresta fibrosa que se dirige desde la pared aórtica hasta una distancia variable del borde libre de uno de los velos, y que puede ser sólido (típico) o fenestrado (atípico)^{6, 20, 26}. Este rafe representa la zona de unión de los dos componentes del velo fusionado, y se localiza con mayor frecuencia entre los velos coronárico derecho e izquierdo^{6, 27}. La prevalencia de rafe en VAB es variable (59-88%)⁶ según la serie analizada y los criterios de inclusión utilizados. La tendencia particular del rafe a calcificarse dificulta en muchas ocasiones su reconocimiento y es responsable, en gran medida, de esta amplia variabilidad de porcentajes. En general, se acepta que la prevalencia de VAB pura (sin rafe) está torno al 7-15%^{9, 25}, y se encuentra con mayor frecuencia cuando ambos velos son de iguales dimensiones⁶. La disposición del rafe (cuando está presente) y la configuración de la apertura definen diferentes tipos de VAB. La configuración más frecuente es aquella en la que VAB tiene las dos comisuras orientadas en una dirección derecha izquierda, dando lugar a dos velos anterior y posterior, mientras que es menos frecuente encontrar las comisuras localizadas en regiones anterior y posterior del anillo, originando sendos velos derecho e izquierdo. Una de las clasificaciones más extendidas ha identificado estas morfologías como fenotipos 1, 2 y 3²⁸. El rafe está presente en los velos anterior, derecho e izquierdo, respectivamente, y esto puede dar la apariencia ecocardiográfica de válvula tricúspide. En el sistema de clasificación de Sievers, los fenotipos valvulares 0, 1 y 2 se caracterizan bien por la ausencia de rafe o por la presencia de uno o dos rafe, respectivamente²⁵. Estos fenotipos (0-2) se subclasifican

según la localización de la fusión de los velos y el estado de función valvular (estenosis, insuficiencia, ambas, normofuncionante)²⁹. La variante con fusión de velos coronárico derecho e izquierdo es la más frecuente (70-86%)^{6, 25, 28, 30-32}. La fusión de velos coronárico derecho y no coronárico se observa en el 12-18%, con una escasa representación (0,5-3%) de la fusión entre coronárico izquierdo y no coronárico^{6, 7, 25, 27, 28, 30-32}. Aunque estos patrones son los más frecuentemente encontrados, algunos autores han observado que puede existir una variabilidad significativa en la morfología de la VAB⁹. Existe otra clasificación que define el tipo morfológico de VAB según la disposición de las comisuras visualizadas por ecocardiograma transtorácico (ETT) en proyección paraesternal eje corto²³. En la VAB tipo A, las comisuras anterior, posterior y el rafe se localizan a las 4-5, 9-10 y 1-2 de las agujas del reloj, respectivamente; el velo anterior presenta un mayor tamaño. En el tipo B, las comisuras posterior, anterior y el rafe se localizan a las 6-7, 1-2 y 9-10 de las agujas del reloj, y es el velo derecho el de mayor dimensión. El tipo C de VAB se ve en contadas ocasiones y se aceptan varias definiciones. Las comisuras se sitúan normalmente a las 3 y las 9 de las agujas del reloj y pueden no tener rafe, que da lugar a velos anterior y posterior de igual tamaño. El tipo más frecuente según esta clasificación es el tipo A, seguido del B y el C^{6, 33}. La localización de comisuras a las 2-8 es infrecuente, y puede corresponder a un tipo A o C (Figura 2).

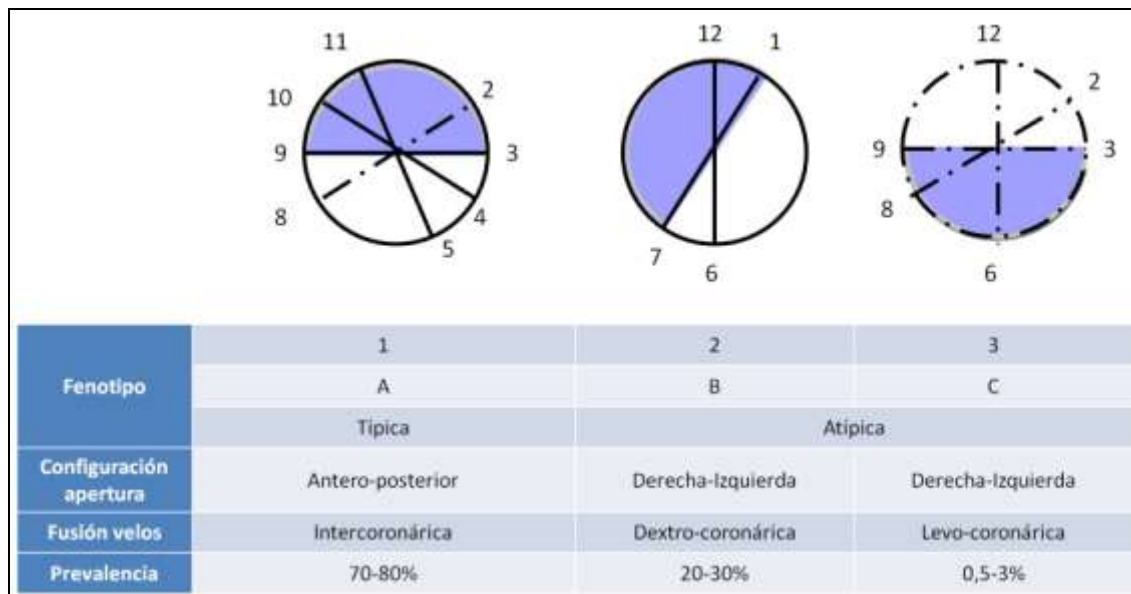


Figura 2: representación esquemática de los fenotipos de VAB de acuerdo con la fusión de velos (el velo fusionado aparece sombreado) y configuración de apertura^{23, 28}

Como vemos, es difícil integrar en una misma clasificación todos los aspectos de la válvula (comisuras, apertura, rafe, asimetría, fusión, disfunción). En algunas clasificaciones no se contempla la posibilidad de fusión entre velos coronárico izquierdo y no coronárico, y la ausencia de rafe sólo se representa en la variedad de apertura anteroposterior.

2.2 MORFOGÉNESIS

Durante el proceso de cardiogénesis, el desarrollo del tracto de salida incluye la septación aortopulmonar a partir del tubo cardiaco inicial, y la valvulogénesis, que dan lugar así a las dos grandes arterias y las válvulas semilunares, respectivamente. El primer signo de desarrollo de la válvula aórtica es la aparición de los cojinetes endocárdicos, que se inicia con la transformación de endotelio a mesénquima³⁴. La formación de velos se lleva a cabo a partir de la matriz extracelular en un proceso de elongación que implica la proliferación celular y la expansión y remodelado de la

matriz para originar las futuras válvulas³⁵. La mayoría de las células que integran los velos de las válvulas semilunares se originan de células derivadas del endotelio^{36, 37}, mientras que la mayor parte de células musculares lisas que conforman la aorta proximal provienen de células de la cresta neural^{36, 38}. Sin embargo, existe una compleja interacción, de modo que las células de la cresta neural contribuyen al desarrollo valvular, y las células endoteliales son necesarias para el desarrollo vascular^{39, 40}. Clásicamente, el mecanismo propuesto para la aparición de lesiones de las válvulas semilunares y/o grandes vasos afectaría este complejo proceso de remodelado, y podría explicarse bien por alteraciones en los flujos del tracto de salida ventricular⁴¹, o bien por anomalías en el comportamiento de las células de la cresta neural.

La dirección del flujo inicial desde el ventrículo derecho se dirige hacia el sexto arco, mientras que la eyección ventricular izquierda está orientada hacia el cuarto arco arterial. La migración de mesénquima en el tubo cardiaco utiliza preferentemente estos canales de flujo, representados en el denominado “septo aórtico-pulmonar”. Más que una estructura diferenciada que divida el saco aórtico en los dos grandes vasos, el “septum” se compone por el mesénquima que rellena el espacio entre los dos canales de flujo y que conforma los cojinetes endocárdicos. Los velos de las válvulas semilunares surgen por remodelado del tejido de los cojinetes endocárdicos en la unión del tubo cardiaco y el mesénquima arterial. La proliferación celular e infiltración de la gelatina cardiaca en el extremo distal del tubo “fija” los bloques de endocardio en el lugar de asiento de las futuras válvulas. Desde las etapas más iniciales se observan de forma constante células endoteliales aplanadas en la porción ventricular de las válvulas, y cúbicas en la porción arterial. Los fenómenos locales de turbulencia del flujo

y características hemodinámicas diferenciales de las áreas adyacentes serían responsables de los cambios estructurales que llevan a la configuración normal de los velos. Una disminución desproporcionada del flujo a nivel del tracto de salida de ventrículo izquierdo (TSVI) haría que las dos válvulas no se separasen. El análisis de peces cebra mutados ha permitido identificar muchos de los cambios celulares en los precursores de células endoteliales durante el proceso de valvulogénesis, y se ha demostrado cómo, efectivamente, muchos de esos cambios se asocian a estímulos físicos procedentes del flujo sanguíneo⁴². Disponemos de varios estudios experimentales que apoyan esta teoría hemodinámica. En un estudio realizado en embriones de pollo a los que se les practicaba ligadura de la vena vitelina derecha se observó una proporción significativa de defectos septales, así como VAB⁴³. Posteriormente, estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* han proporcionado información relevante que actualiza la hipótesis⁴⁴. *In vitro*, se ha descrito que las células endoteliales cardíacas podrían remodelar su estructura citosólica y cambiar su expresión genética en respuesta a fuerzas inducidas por el flujo^{44, 45}. Todo ello permite inferir la relevancia de las fuerzas hemodinámicas durante el periodo fetal como factor epigenético capaz de modificar la expresión fenotípica celular, y dar lugar así a la aparición de malformaciones valvulares cardíacas.

Existe otra teoría que atribuye la formación de VAB a anomalías en el comportamiento de las células de la cresta neural. Según ésta, el defecto de valvulogénesis acontecería en una etapa posterior a la septación aórtico-pulmonar. La cresta neural cardíaca origina el ectomesénquima, a partir del cual se desarrollan las arterias del arco aórtico⁴⁶. En embriones quiméricos de codorniz, se ha observado que las células ectomesenquimales de la cresta neural cardíaca colonizan el primordio

valvular aórtico y pulmonar, lo cual sugiere que están implicadas en la formación de las válvulas semilunares cardiacas⁴⁷. En humanos, la VAB se asocia con malformaciones congénitas del arco aórtico y con otras anomalías extracardiacas que afectan sistemas derivados de la cresta neural (i.e, coartación aórtica-CoAo, interrupción del arco aórtico, tetralogía de Fallot, anomalías craneofaciales, disección vascular cervicocefálica y Síndrome de Alagille-colestasis, defectos cardiacos congénitos variables, embriotonxon posterior, anomalías faciales características y vértebras en alas de mariposa)^{6, 48-50}. Datos procedentes de estudios en animales refuerzan esta hipótesis. Utilizado embriones de hámsters sirios se demostró que la fusión de dos de los cojinetes de las válvulas pulmonar y aórtica da lugar a una VAB o a una válvula pulmonar bicúspide⁵¹. Se comprobó que esta anomalía se producía en una etapa posterior a la septación troncoconal, marcadamente opuesta a la teoría hemodinámica, y que permite reafirmar el comportamiento anormal de las células de la cresta neural cardiaca. Los autores concluyeron que existe todo un espectro de anomalías ligadas a la formación de la válvula aórtica, desde una válvula normal tricúspide a una bicúspide, pasando por formas intermedias (válvulas tricúspides con una fusión más o menos extensa de la comisura dorsal y válvulas bicúspides con un rafe más o menos desarrollado). Este espectro también englobaría válvulas tricúspides, válvulas tricúspides con un “minirafe” añadido, o bien válvulas propiamente cuatricúspides. La fusión total de los cojinetes daría lugar a una válvula bicúspide pura, mientras que grados de fusión menos extensos originarían una válvula tricúspide con fusión de una comisura. La división de uno de los tres cojinetes sería la responsable de una válvula cuatricúspide⁵².

El grupo de Fernández et al ha aportado recientemente la primera evidencia de una patogénesis diferente para los distintos patrones de fusión de VAB, y que estarían relacionados con cada una de las teorías anteriormente mencionadas⁵³. Según estudios experimentales, ratones mutados deficientes en óxido nítrico-sintetasa endotelial (eNOS) sufren un proceso de separación y migración celular anormal, dependiente de fuerzas de cizallamiento condicionadas por condiciones hemodinámicas. Esta alteración afecta al desarrollo normal de los cojinetes endocárdicos, de forma que el componente posterior del cojinete septal y el cojinete posterior se comportan como un elemento único que da lugar a un velo anormal en el lugar que ocuparían los velos coronárico derecho y no coronárico. El defecto acontece antes del proceso de septación aórtico-pulmonar, que no se ve afectado por esta anomalía. Por el contrario, las VAB por fusión de velos coronárico derecho e izquierdo serían el producto de un proceso de septación anormal aórtico-pulmonar secundario a un comportamiento anómalo de las células de la cresta neural. El septum aórtico-pulmonar no sólo divide la raíz aórtica y pulmonar, sino también la porción intrapericárdica de los troncos arteriales y las porciones proximales de los tractos de salida^{54, 55}. Las observaciones realizadas en embriones de hámster sirios endogámicos con alta incidencia de VAB indican que la fusión de los cojines endocárdicos no queda confinada al borde de los velos en el anillo (comisura), sino que se extiende a los márgenes posteriores de los cojinetes que conforman el primordio de los velos derecho e izquierdo. El resultado de esta fusión excesiva es desarrollo de un único velo, en el que se demuestra la desorganización de células endoteliales y la presencia anormal de células mesenquimales, lo cual reforzaría aún más su origen en células derivadas de la cresta neural⁵³.

Por último, existe una teoría que aborda el papel de los factores transcripcionales como moduladores genéticos importantes en el proceso de morfogénesis valvular. Se han identificado numerosas vías de señalización celular en la morfogénesis valvular y arterial. Su alteración podría jugar un papel crítico en el desarrollo de enfermedad⁵⁶⁻⁶⁰. El factor nuclear de células T activadas (NF-AT) en ratones ha demostrado su importancia en la transformación de las células endoteliales del tracto de salida; su déficit afectaría selectivamente la formación de las válvulas semilunares⁶¹. El primer trabajo que habla específicamente de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de VAB describe cómo el déficit de eNOS en ratones se asocia a una elevada incidencia de VAB⁶². La eNOS está implicada en la maduración y diferenciación de los miocardiocitos, así como en el remodelado vascular y la angiogénesis⁶³. La comparación entre ratones deficientes de eNOS con ratones normales reveló una incidencia significativamente mayor de VAB en los primeros (42% vs 0%), sin observarse otras malformaciones cardiovasculares asociadas a la presencia de VAB. Aunque el mecanismo por el que el déficit de eNOS altera la valvulogénesis no ha sido aclarado, su implicación en el remodelado vascular en respuesta a las condiciones intraluminales del flujo⁶⁴ permiten hipotetizar que este déficit también interferiría en el remodelado del tracto de salida a través de una expresión celular variable de eNOS en respuesta a las condiciones hemodinámicas a este nivel. Las vías de señalización Wnts⁵⁹ y Notch³⁷ también han sido implicadas en estas complejas interacciones de moléculas de señalización y factores de transcripción que regulan la proliferación celular, diversificación, diferenciación y remodelado de velos en el desarrollo prenatal. Además, parece que la influencia de determinados factores transcripcionales (Twist1⁶⁵, Tbx20^{66, 67}, Msx1⁶⁸, Msx2^{68, 69}, NF-ATc1⁷⁰, Sox9⁷¹,

Scleraxis⁷², Notch^{37, 73}, Nkx2, GATA4 y GATA5⁶⁷) continúa actuando en etapas posteriores de la vida, condicionando la evolución a esclerosis, calcificación y otras alteraciones responsables de las consecuencias clínicas de la presencia de una VAB.

Como se puede deducir, aún queda por definir el mecanismo concreto que justifique la formación de una VAB. Dada la complejidad de la formación valvular y las variantes fenotípicas, podrían estar implicados mecanismos diversos.

1.3. HISTORIA NATURAL

Las consecuencias clínicas reales de los pacientes con VAB no han sido completamente definidas. Existen razones para esta laguna de conocimiento. En primer lugar, son los pacientes sintomáticos, con o sin enfermedad valvular moderada o severa, quienes buscan atención médica y cuya condición valvular es detectada; su pronóstico está condicionado por la severidad de la disfunción valvular más que la deformación valvular inicial⁷⁴. Por otro lado, los estudios históricos basados exclusivamente en diagnóstico auscultatorio tienen la desventaja de no identificar y determinar de forma precisa la presencia de VAB⁷⁵. Aunque la ecocardiografía permite una identificación fiable de VAB, los centros de referencia agrupan mayoritariamente pacientes con comorbilidades potenciales y enfermedad valvular más sintomática y/o severa⁷⁶. Así, no es sorprendente que la mayoría de resultados reportados en la literatura estén basados en series pequeñas y muestren discordancias. La incidencia de complicaciones valvulares en estos estudios varía en función de la población estudiada (pediátrica o adulta), así como de la naturaleza de las series analizadas (autópsicas vs quirúrgicas).

El método ideal para dilucidar la historia natural estaría implicaría un seguimiento prospectivo a largo plazo de poblaciones de VAB definidas en el momento del nacimiento. Sin embargo, el cribado ecocardiográfico masivo de poblaciones enteras al nacimiento, y el subsiguiente seguimiento a muy largo plazo (i.e. toda una vida) es poco factible por falta de recursos y tiempo. Es más, a pesar de la clara definición de VAB por ecocardiograma, el estudio transtorácico inicial puede no ser capaz de discernir adecuadamente la morfología valvular. La precisión diagnóstica se incrementa significativamente mediante de técnicas de imagen con mayor resolución (i.e. resonancia magnética-RM y tomografía computarizada-TC)^{77, 78}, que no están disponibles de forma rutinaria en todos los centros. Con todo ello, el conocimiento actual de la historia natural de VAB se basa fundamentalmente en estudios retrospectivos de hospitales terciarios en los que la condición de VAB fue conocida en el momento del diagnóstico ecocardiográfico⁷⁹⁻⁸¹, con la inevitable exclusión de pacientes con VAB que no han buscado nunca atención médica (y permanecen sin diagnosticar), la exclusión de diagnósticos de VAB inciertos, y un seguimiento que representa una instantánea pseudo-prospectiva en la vida de un individuo. Además, la noción de “historia natural” está alterada por la intervención mandatoria ante eventos de riesgo vital o para su prevención. El mejor ejemplo es la reparación quirúrgica de la aorta ascendente (AoAsc) recomendada por las guías europeas cuando el diámetro de AoAsc $\geq 55\text{mm}$, o $\geq 45\text{mm}$ cuando se indica recambio valvular aórtico (RVAo) concomitante⁸². El umbral previamente establecido de $\geq 50\text{mm}$ en las guías europeas⁸³ y americanas⁸⁴ representa una extrapolación del síndrome de Marfan no basado en ninguna evidencia científica, y la indicación de $\geq 45\text{mm}$ se sustenta un estudio observacional⁸⁵. En las guías americanas de enfermedad valvular (2014) ya se aconseja

limitar el umbral quirúrgico de 50mm para aquellos individuos con otros factores de riesgo de disección (historia familiar de disección aórtica-DAo o progresión en el crecimiento de diámetro aórtico $\geq 0,5\text{cm/año}$)⁸⁶. No obstante, se pueden extraer observaciones importantes de los estudios citados. Tras un seguimiento medio de entre 9 ± 5 a 16 ± 7 años, resulta aparente que a pesar del incremento de riesgo de disfunción valvular precoz, insuficiencia cardiaca prematura, RVAo, endocarditis infecciosa (EI), DAo y complicaciones relacionadas con enfermedades acompañantes (i.e. CoAo), la supervivencia a 25 años de pacientes con VAB tras su diagnóstico ecocardiográfico no difiere de la población general⁸⁰. Esto se puede explicar parcialmente por la edad relativamente joven en el momento de diagnóstico de VAB (edad media de 32 a 35 años), pero también debido a que la incidencia de complicaciones potencialmente letales es baja. De hecho, aunque la incidencia de DAo en VAB a lo largo de tres décadas se estima 8 veces superior a la de la población general, el riesgo absoluto permanece bajo (riesgo anual 0,03%, que aumenta hasta 0,4-0,5% en pacientes con aneurismas y edad superior a 50 años)⁸¹, noción parcialmente explicada por el reemplazo profiláctico de la AoAsc dilatada de acuerdo con las recomendaciones de la década de los 90⁸⁷⁻⁸⁹ y los puntos de corte específicos aparecidos en 2006-2007^{83, 84}, y que continúa siendo un punto de controversia.

Por otro lado, es posible que la supervivencia global sí esté afectada en cohortes VAB de mayor edad; como se muestra en un largo estudio retrospectivo de 1286 pacientes con VAB seguidos tras RVAo (edad media 58 años), la supervivencia a 7 años no era diferente a la población general, pero se reducía a los 15 años de seguimiento⁹⁰. Estos resultados precisan de estudios adicionales que confirmen los hallazgos y eluciden sus causas.

Por último, es crítico reconocer que, aunque las complicaciones aórticas son las más temidas, el estudio poblacional con mayor número de individuos VAB y mayor seguimiento demostró que la disfunción valvular severa que conduce a RVAo es, con mucho, la complicación más frecuentemente encontrada⁸¹. Además, se deben implementar la investigación de los mecanismos biológicos y genéticos responsables de la EAo (la causa más frecuente de disfunción valvular en VAB), así como la mejora continua de la reparación quirúrgica de la IAo⁹¹ y el desarrollo de criterios de selección y estrategias seguras para el RVAo percutáneo^{92, 93} ya que, como mínimo, un 20% de octogenarios con EAo severa presentan VAB⁹⁴.

1.4 COMPLICACIONES VALVULARES

Como resultado de la degeneración valvular, los mecanismos compensadores y otros de los múltiples procesos, muchos pacientes con VAB precisarán cirugía valvular a lo largo de su vida⁹⁵.

Las complicaciones valvulares de VAB son EAo, insuficiencia aórtica (IAo) y EI. La enfermedad valvular en la infancia se atribuye generalmente a estenosis de una VAB que puede ser tratada mediante valvuloplastia con balón^{95, 96}. A partir de la adolescencia, la IAo se vuelve más frecuente, pero en la edad adulta la mayoría de los pacientes desarrollarán EAo debido a un proceso de degeneración acelerada y calcificación sobreañadida⁹⁵.

Roberts describió sus hallazgos autopsicos en 85 pacientes con VAB⁷. La mayoría (75%) tenían EAo con o sin IAo, frente a un 13% de IAo aislada. La EI estuvo presente en 15%, y 13% presentaron normofunción valvular. Fenoglio et al. reportaron la incidencia de complicaciones en 152 pacientes mayores de 20 años en los que la

autopsia demostró VAB⁹⁷. Sólo 28% tuvieron EAo, aunque la incidencia se incrementó significativamente con la edad: 46% por encima de los 50 y 73% mayores de 70 años tuvieron algún grado de estenosis. La mayor parte (40%) falleció por EI, y 77% eran menores de 50 años. La IAo aislada se observó en 40% de los pacientes, fundamentalmente debido a EI. La IAo primaria en ausencia de EI fue infrecuente (3%), aunque existe un sesgo de selección por tratarse de una serie retrospectiva sobre válvulas bicúspides o con EAo de cualquier etiología. Se utiliza una definición de función/disfunción valvular que une criterios clínicos y necrópsicos, que posiblemente infravalore la presencia de IAo por la dificultad de identificar etiología no orgánica o funcional. La prevalencia de VAB normofuncionante fue del 32%, cifra que se mantuvo constante con la edad.

Se ha sugerido que algunas morfologías de VAB se correlacionarían más con la presencia de lesiones bien estenóticas o insuficientes. En un estudio de 569 pacientes pediátricos con VAB aislada, la EAo fue dos veces más frecuente en pacientes con fusión de velos no coronárico y coronárico derecho, mientras que la fusión de velos coronáricos derecho e izquierdo no mostró asociación con la EAo³³. La fusión no coronárica-coronárica derecha también mostró un riesgo dos veces mayor de presentar IAo al menos moderada. Esto haría pensar que la fusión no coronárica-derecha podría tener un peor pronóstico debido a lesiones hemodinámicamente más significativas. Es de interés reseñar que estas correlaciones morfológicas con lesiones valvulares específicas parecen desaparecer en la población adulta^{31, 98}, lo que sugiere que la edad juega un papel importante⁹⁹. De hecho, Calloway et al. encontraron que los dos factores predictores del desarrollo de enfermedad valvular aórtica eran la edad y el tipo morfológico¹⁰⁰. Vieron que los dos tipos morfológicos más frecuentes (fusión

intercoronária y fusión coronário derecho-no coronário) tienen diferentes trayectorias en lo que se refiere al desarrollo de enfermedad valvular. Los primeros años de vida es notablemente mayor el riesgo de desarrollo de enfermedad valvular si se trata de fusión coronário derecho-no coronária. La fusión intercoronária presenta un aumento significativo del riesgo conforme pasan los años, de forma que se igualan en torno a los 40 años. A partir de entonces, disminuye el riesgo de la fusión coronário derecha-no coronária y vuelve a aumentar y predominar la primera forma^{33, 80, 100}. Similares hallazgos han sido demostrados en pacientes con síndrome de Turner que, afectos por un mayor porcentaje de VAB por fusión intercoronária, presentan un bajo riesgo de enfermedad valvular en la infancia¹⁰¹. Esto se puede tener en cuenta a la hora de programar el seguimiento de los niños con VAB.

1.4.1 Estenosis aórtica

El desarrollo progresivo de estenosis valvular en VAB comienza con una discreta redundancia de tejido en los márgenes valvulares y reducción de su movilidad. La EAO asociada a VAB se presenta más tempranamente si los velos son asimétricos o en configuración derecha izquierda^{24, 33}.

Las series quirúrgicas iniciales sobre EAO atribuían la mayoría de los casos a estenosis fibrocalcificada o de origen reumático¹³. Sin embargo, en el momento actual se estima que aproximadamente el 50% de los adultos con EAO severa son portadores de VAB^{24, 32}. La incidencia de EAO varía en las diferentes series según los criterios de inclusión, entre ellos, edad del paciente, patología valvular concomitante y etiología. Subramanian et al¹³ encontraron que, en 374 pacientes sometidos a RVAo por EAO aislada, la VAB fue la principal causa (46% de los casos). La etiología inflamatoria

(incluyendo enfermedad reumática) aconteció en un 35% y la calcificación degenerativa relacionada con la edad, sólo en un 10%. La calcificación tendía a ocurrir a una edad más temprana en hombres que en mujeres. Sin embargo, Turri et al. describieron sus hallazgos en 602 pacientes intervenidos mediante RVAo por indicaciones variadas, incluyendo EAo, IAo, y enfermedad valvular mitral concomitante¹⁰². La causa más común de EAo en esta población fue reumática (49%), mientras que 13% mostró EAo calcificada sobre válvula aórtica trivalva (VAT) y sólo un 5% tuvo VAB. Roberts y Ko cifraron una prevalencia de VAB de 53% en una serie consecutiva de 932 pacientes sometidos a RVAo por EAo³². El estudio demostró una marcada diferencia en la distribución por edad en el momento de la cirugía según la anatomía valvular. Sólo 7% de todas las cirugías fueron llevadas a cabo en menores de 50 años, de las que un tercio tenían válvula aórtica unicúspide y dos tercios, VAB. El 40% de las cirugías fueron realizadas en pacientes entre 50 y 70 años de edad, y dos tercios de ellos tenían VAB. Sin embargo, por encima de los 70 años, 60% tenían VAT y 40%, VAB³². A diferencia de estudios realizados con anterioridad, en esta serie se excluyeron pacientes con estenosis mitral concomitante, eliminando así los casos cuya patología aórtica podría haber sido reumática más que congénita. Además, el estudio se limitó a adultos por encima de 20 años de edad y que no hubieran sido sometidos a valvuloplastia previa³². Series que estudian individuos por debajo de esta edad demuestran que, en pacientes pediátricos, del 70 al 80% de las válvulas aórticas estenóticas son bicúspides⁹⁶. Los estudios mencionados no son comparables por las diferencias de diseño, inclusión de pacientes con otras valvulopatías, intervenciones practicadas; pero se mantiene constante la premisa de que la EAo es: a) la principal complicación que lleva a intervención valvular en población pediátrica; b) una causa

frecuente de intervención valvular en adultos, cuya magnitud se va perdiendo con la edad, a medida que toma importancia la afectación calcificada asociada al proceso de envejecimiento sobre VAT.

El proceso de degeneración valvular que acontece en la VAB se caracteriza por el depósito de calcio y desarrollo de fibrosis. Este proceso se acentúa con la edad y está confinado fundamentalmente al rafe y base de los velos^{7, 24}. La presencia de factores de riesgo cardiovascular suele ser predictiva de la morfología valvular en los pacientes con EAo. Mauntner y cols. evaluaron 188 pacientes (edad ≥ 40 años) intervenidos mediante RVAo por EAo aislada y desarrollaron un modelo de regresión logística que encontró cuatro predictores de la estructura valvular (analizada mediante inspección de pieza escisionada: uni, bi, trivalva)¹⁰³: edad superior a 65 años, colesterol total $>200\text{mg/dl}$, índice de masa corporal $>29\text{kg/m}^2$ y enfermedad arterial coronaria. Los pacientes sin ninguno de los factores mencionados tuvo una eleva probabilidad (72-90%) de presentar una malformación valvular congénita. Stewart, en un estudio que excluyó la enfermedad valvular aórtica congénita, encontró que los factores de riesgo asociados con aterosclerosis (colesterol ligado a proteínas de baja densidad-LDL-C elevado, lipoproteína (a) elevada, tabaquismo, entre otros) contribuían a un deterioro acelerado de la válvula aórtica¹⁰⁴. Los mecanismos involucrados en el desarrollo de calcificación de una VAB parecen similares a los mencionados para VAT^{95, 105}, pero con un curso es más acelerado en las primeras¹⁰⁶. Aunque el mecanismo no ha sido claramente establecido, la calcificación parece ser un proceso activo, como la aterosclerosis, precedido de inflamación, depósito de lípidos y acúmulo de proteínas de la matriz extracelular. Estudios más recientes propugnan una progresión bifásica, con una lesión aterosclerótica inicial seguida de crecimiento geométrico secundario de

las calcificaciones independientemente de los factores de riesgo para la aterosclerosis^{107, 108}. Los estudios de imagen que valoran la progresión de la esclerosis aórtica son consistentes en afirmar que la presencia de degeneración valvular, a pesar de una hemodinámica valvular poco o nada alterada, conlleva un pronóstico adverso en términos de eventos clínicos futuros, principalmente progresión a EAo. Recientemente se ha descrito un índice de degeneración valvular aórtica en pacientes con VAB normofuncionante o mínimamente disfuncionante que incluye el grado de engrosamiento, calcificación y movilidad valvular. Este índice implica connotaciones pronósticas en los pacientes portadores de VAB⁷⁹. La extensión de la calcificación valvular ha demostrado su papel como predictor independiente de eventos en adultos asintomáticos con EAo severa¹⁰⁹; sin embargo, en pacientes más jóvenes con VAB, la calcificación podría representar sólo uno de los múltiples factores pronósticos. Por otro lado la anatomía valvular da lugar a flujo sanguíneo turbulento, cuya intensidad no es necesariamente proporcional al grado de estenosis. Como resultado de estos mecanismos y otros múltiples procesos, se produce una disfunción valvular progresiva. Además, la degeneración valvular ensombrece el impacto potencial de la morfología de VAB (configuración anteroposterior vs derecha izquierda) en cuanto a la progresión, aspecto en el que estudios previos mostraban discrepancias^{33, 99}.

Con todo, pacientes con VAB y degeneración valvular precisarían un seguimiento estrecho que inicialmente no estaría contemplado en los casos con disfunción valvular mínima o ausente. El tratamiento médico de los pacientes VAB para prevenir la progresión a EAo es conjetural. Aunque múltiples estudios sugieren un papel potencial para la terapia con estatinas en la inhibición de la calcificación valvular

aórtica en lesiones iniciales^{110, 111}, su utilización es más que cuestionable para prevenir la progresión de lesiones avanzadas, especialmente en VAB¹¹².

El seguimiento de la función valvular a lo largo del tiempo es importante, aunque los datos disponibles acerca del ritmo de progresión son escasos. Beppu et al estudiaron mediante ecocardiograma y cateterismo 75 pacientes con VAB y edades comprendidas entre los 15 y 76 años⁹⁹. La esclerosis valvular aórtica comenzaba en la segunda década de vida y la presencia de calcio era perceptible a partir de la cuarta década. El gradiente de presión pico transvalvular se incrementaba de media 18mmHg por cada década de vida. En los pacientes con apertura de configuración anteroposterior y velos asimétricos, el incremento de presión era mayor (27mmHg/década)⁹⁹, si bien este dato puede ser función de un distinto grado de degeneración valvular más que del fenotipo de VAB. Mills et al valoraron la evolución de 41 pacientes con VAB no estenóticas durante un periodo medio de 10,9 años⁷⁵. Dos pacientes precisaron RVAo por EAO, y cinco más desarrollaron EAO ligera. Además, tres pacientes sufrieron EI, de los cuales uno falleció⁷⁵. Pahulski y Chan encontraron que, en una media de seguimiento de 21 meses (rango 6 a 46 meses), sólo 43% de los pacientes continuaban teniendo una función valvular normal, frente a los 61% iniciales⁷⁶. Seis pacientes precisaron RVAo durante ese periodo de tiempo. Michelena et al reportaron recientemente la historia natural de 212 individuos asintomáticos con VAB no disfuncionante⁷⁹. El seguimiento medio fue de 15±6 años, durante los cuales el desarrollo de EAO fue responsable de cirugía en 26 pacientes (12,2%), y un paciente falleció (0,4%). El tiempo medio desde el diagnóstico de VAB a la intervención fue de 11±6 años. Cabe destacar que el grado de degeneración valvular fue predictor independiente tanto de eventos médicos (muerte, insuficiencia cardiaca, síntomas, EI)

(HR: 2,6; IC 95% 1,2-5,3; p=0,016) como de la necesidad de cirugía (HR: 4,5; IC 95% 2,1-9,3; p<0,01)⁷⁹.

1.4.2 Insuficiencia aórtica

La insuficiencia valvular se presenta con relativa frecuencia y puede ser la alteración funcional predominante en el adolescente y adulto joven. Generalmente, la IAo coexiste con EAO en el paciente con VAB y es de intensidad ligera a moderada. También puede verse en pacientes con VAB que asocian dilatación de la raíz aórtica o CoAo. La redundancia valvular juega un papel importante, especialmente asociada a prolapso de velos. Se encuentra cierto grado de prolapso en aproximadamente 85% de pacientes con VAB, con una correlación positiva entre el grado de prolapso y la presencia de IAo^{113, 114}. Otros mecanismos de IAo incluyen fibrosis y retracción de los bordes de las comisuras^{115, 115}, dilatación de la raíz aórtica¹¹⁶ y destrucción valvular secundaria a EI⁶.

La EI es una de las causas más frecuentes de IAo severa en estos pacientes. Roberts et al observaron que sólo el 7% de los pacientes que habían sido sometidos a RVAo por IAo aislada tenían una VAB sin evidencia de endocarditis¹¹⁷. En una serie autopsica, Olson et al. encontraron que las cuatro indicaciones más frecuentes para RVAo por IAo aislada fueron postinflamatoria (46%), dilatación de la raíz aórtica (21%), cierre incompleto de una VAB (asociado a prolapso valvular) (20%) y EI (9%)¹¹⁸. Guney examinó 72 pacientes con IAo severa (valorada por ecocardiograma y angiografía). Cuarenta y dos de estos pacientes (58,3%) tuvieron anomalías de los velos; los restantes presentaban velos normales pero con raíz aórtica dilatada¹¹⁶. Sólo seis (8%) de los pacientes con cúspides anormales tuvieron una VAB sin evidencia de EI; nueve

pacientes adicionales tuvieron VAB sin EI superimpuesta y el resto, enfermedad valvular reumática o EI sin VAB¹¹⁶.

Estimaciones más recientes sugieren que aproximadamente 15 a 20% de VAB tienen un defecto de cierre valvular y se presentan a edades entre 20 y 40 años en forma de soplo diastólico asintomático, cardiomegalia o síntomas debidos a IAo⁹⁵. Una vez que la IAo está presente, la historia natural está determinada por la respuesta ventricular izquierda a la sobrecarga crónica de volumen, y muchos de estos pacientes precisan intervención quirúrgica. En estos pacientes, la necesidad de cirugía viene dada por la aparición de síntomas (6% anual) o dilatación ventricular progresiva (3-4% anual). Algunos permanecen asintomáticos y con función sistólica normal; sin embargo, no es infrecuente el desarrollo concomitante de una estenosis valvular, con o sin indicación quirúrgica⁹⁵.

1.4.3 Endocarditis infecciosa

La incidencia real de EI en la población con VAB no es del todo conocida, con prevalencias reportadas que oscilan entre el 10-40%^{119, 120}, dependiendo de la población estudiada, frente a un riesgo poblacional del 3%⁹⁵. Aunque se llegó a estimar que hasta un 50% de los casos de endocarditis sobre válvula aórtica nativa ocurrirían en una VAB, estas estimaciones estaban basadas en series de casos seleccionados¹²¹⁻¹²⁴ y la incidencia real parece no sobrepasar el 25%^{24, 125}. Lewis y Grant observaron que más de un tercio de los especímenes anatomopatológicos de válvula aórtica con EI eran VAB¹²⁶. La EI es responsable de entre un 43-60% de los casos de IAo severa en pacientes con VAB, principalmente debido a perforación de velos^{24, 117}.

En la serie de Michelena, 4 individuos (1,8%) sufrieron un episodio de endocarditis durante un periodo de seguimiento de 15 ± 6 años⁷⁹. Uno de ellos falleció, y los tres restantes precisaron RVAo. Este porcentaje fue similar al referido por Tzemos et al., que encontraron 13 casos (2%) de EI en el seguimiento (media 9 años) de 642 pacientes con VAB (necesidad de cirugía en 3 casos)⁸⁰, con una incidencia estimada de 0,3% por paciente y año de seguimiento.

De forma general, la EI en VAB muestra predilección por el sexo masculino y mayor riesgo de complicaciones que VAT. Sin embargo, no se observa una mayor mortalidad intrahospitalaria a cinco años de seguimiento¹²⁷ y el riesgo absoluto de EI en pacientes con VAB permanece bajo⁸⁰. De acuerdo con estos datos, la profilaxis antibiótica sólo está indicada para aquellos pacientes con VAB que hayan sufrido un episodio previo de EI o sean portadores de una prótesis valvular¹²⁸.

1.5. GENÉTICA Y HERENCIA

A lo largo del siglo pasado, observaciones clínicas sobre la presencia de varios individuos con VAB dentro de una misma familia hicieron hipotetizar que se trataba de casos hereditarios y, por tanto, podría existir de un componente genético en el desarrollo de esta anomalía y su posible transmisión familiar. Las comunicaciones iniciales de este fenómeno describen casos en familias de forma aislada que apoyarían una herencia autosómica¹²⁹⁻¹³⁶. Esto supone una limitación a la hora de analizar la medida en la que la agrupación familiar representa un patrón de herencia real. La primera evidencia de estudio familiar en valvulopatía aórtica congénita procede de una serie de 123 familias en el Hospital for Sick Children de Londres, que analizó la posibilidad de valvulopatías y otras malformaciones cardiacas/extracardiacas en un

total de 126 familiares¹³⁵. Incluyeron EAo supra valvular, valvular y subvalvular, por lo que los resultados no son generalizables a familias con VAB. Además, los métodos son limitados tanto en la confirmación diagnóstica de probandos (necropsia, 12,2%; cirugía, 17%; datos clínico-exploratorios, 70,7%) como en familiares (exclusivamente datos clínico-exploratorios). Sin embargo, la confirmación de cierta agregación familiar de casos sirvió de base para futuras investigaciones, muchas específicamente orientadas a VAB. Tres estudios pioneros investigaron múltiples familias y supusieron una importante contribución en la interpretación del componente hereditario, al demostrar mayor prevalencia de VAB en familiares en comparación con la población general^{22, 129, 137}. Emanuel et al identificaron 41 pacientes intervenidos por disfunción valvular aórtica secundaria a VAB en el National Heart Hospital de Londres y evaluaron prospectivamente 188 de los 220 familiares de primer grado (FPG) vivos. Cabe destacar que este estudio se basó fundamentalmente en los hallazgos de la exploración física, radiografía de tórax y electrocardiograma, y que sólo 53 familiares (29%) fueron estudiados mediante ecocardiograma modo-M (diagnóstico de VAB por criterio de índice de excentricidad)²². Con esta metodología, la prevalencia familiar estimada fue de al menos 14,6%, y que aumentaba hasta el 31,7% en caso de considerar incluidos los casos dudosos. La incidencia individual en los FPG fue del 3,7%. Este estudio tiene la originalidad de ser el primero de este tipo en VAB, pero está muy limitado por la imposibilidad de observar la morfología valvular. Concluyen que la herencia de la VAB es probablemente multifactorial, aunque no pudieron determinar su patrón de herencia²². Glick y Roberts evaluaron retrospectivamente pacientes intervenidos durante los 27 años previos y encontraron 6 familias en las que más de un individuo tenía enfermedad valvular aórtica¹²⁹. De los 71 familiares investigados, 17

(24%) tuvieron evidencia intraoperatoria de enfermedad valvular aórtica presumiblemente secundaria a VAB. Esto les llevó a la conclusión de que la VAB es más común en los FPG que en la población general, por lo que recomendaron estudiar a los familiares de primer grado y si fuese posible realizar una ecocardiografía¹²⁹.

La doctora Katrina Huntington, del Instituto Cardiológico de la Universidad de Ottawa de Canadá, publicó en 1997 un estudio prospectivo en el que se evaluó la agrupación familiar en 186 FPG a partir de 30 pacientes con VAB usando exclusivamente ecocardiografía bidimensional¹³⁷. La presencia de VAB definitiva (17 casos distribuidos en 11 familias) mostró una prevalencia en FPG (9,1%) superior a la esperada en la población general (1%)^{138, 139} ($p < 0,001$). La agrupación asimétrica de casos, con mayor número de afectados confinados en ciertas familias, hizo interpretar un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta. La diferencia de cifras respecto a las reportadas por Emanuel et al²². podría reflejar la elevada sensibilidad del ecocardiograma para la detección de esta anomalía. La relación de afectación según sexo de 1:1 encontrada en los casos familiares respecto a la general de población con VAB (1,8:1)⁷ reforzaría el componente genético de VAB. A su vez, hallaron 5 familiares con la aorta proximal dilatada pero que no tenían la VAB (2,8% del total de los FPG con VAT). Basados en estudios previos^{49, 140} que consideraban la dilatación de la aorta proximal como una manifestación de la “condición bicúspide”, plantearon la posibilidad de que estos casos fueran falsos negativos, y que la prevalencia de la VAB entre los FPG pudiera llegar al 11,8%. Estos autores propusieron la realización de un cribado ecocardiográfico en FPG de individuos portadores de VAB¹³⁷.

Clementi publicó el caso de una familia con 4 miembros con VAB en dos generaciones y realizó una revisión de todos los casos publicados hasta la fecha con

más de un miembro afecto de la misma familia¹³⁰. Destacó que la extremadamente baja proporción de familiares afectados no es acorde con la hipótesis de herencia autosómico dominante. De hecho, planteó que la VAB es tan frecuente, que aunque no estuviese genéticamente determinada, sólo por el azar estarían afectados al menos el 1% de los familiares.

Ninguno de los estudios anteriormente mencionados demostró estadísticamente el componente genético de la herencia en la expresión fenotípica de VAB. Este fenotipo viene determinado por un componente genético y otro ambiental. Aunque la cardiogénesis comienza en un estadio temprano en el desarrollo fetal, el componente ambiental vinculado a un entorno familiar común puede influir en la similitud entre hermanos; un ejemplo es el desarrollo de hermanos dentro del mismo útero, aunque sea en diferentes momentos, pero compartiendo el entorno uterino común. Así, se ha intentado analizar estadísticamente si el patrón de distribución de la VAB en familias es concordante con alguna forma de herencia genética, así como obtener un estimador de la cuantía/importancia del efecto genético, factor al que llamó "heritability" (heredabilidad). La primera estimación de la heredabilidad en VAB procede de un estudio realizado por Cripe et al⁴⁸. en 259 familiares reclutados a partir de 50 individuos portadores de VAB. Se encontraron 24 individuos con VAB (prevalencia en FPG 9,3%) distribuidos en 16 familias, por lo que el 32% de las familias tenían al menos 2 miembros con VAB. El análisis de la heredabilidad lo realizó mediante un complejo procedimiento estadístico sobre la varianza de fenotipos que trató de discriminar los condicionantes genético y ambiental de un determinado carácter (método de descomposición de varianza basado en la máxima probabilidad). Demostró que el coeficiente de heredabilidad de la VAB era de $0,89 \pm 0,06$

($p < 0,0000001$) sobre 1, lo que refuerza el componente genético como determinante de la presentación de VAB. Finalmente planteó que, aunque estudios previos habían sugerido un patrón hereditario autosómico dominante, era más probable que fuesen mutaciones en diversos genes con diferente patrón hereditario los responsables de la misma⁴⁸.

Por otro lado, Loscalzo analizó un grupo muy seleccionado de 13 familias de pacientes remitidos a un centro especializado en patología de la aorta por presentar complicaciones graves (DAo, ruptura y/o muerte en edad temprana) con algún afecto de aneurisma de aorta (AA) torácica y VAB (un supuesto patrón de herencia autosómico-dominante)¹⁴¹. Estudiaron 110 familiares, encontrando múltiples afectos de AA torácica y algunos de VAB con o sin dilatación de aorta asociada. Concluyeron que la VAB y el AA son manifestaciones independientes de un único defecto genético, que a su vez tiene penetrancia variable. Esto extendió la recomendación de realizar ecocardiograma en FPG a un seguimiento de la aorta proximal, incluidos aquellos que tienen la VAT y que, sin embargo, pueden presentar aortopatía. Existe un importante sesgo de selección que limita la generalización de resultados en cuanto a prevalencia o recurrencia familiar de VAB.

Posteriormente, el grupo de la doctora Cripe publicó el primer análisis sobre la posible influencia que la genética ejercería sobre la morfología de VAB y la presencia de disfunción valvular (en VAB o VAT)¹⁴². Para ello, evalúan 949 individuos pertenecientes a 226 familias, entre los que se detectan 102 casos de VAB (prevalencia en FPG de 10,7%). Los análisis de heredabilidad para disfunción valvular mostraron escasa influencia genética ($h^2 = 0,07 \pm 0,17$; $p = 0,33$). Sin embargo, analizando el fenotipo valvular mediante agrupamientos por pares (29 parejas), la tasa de concordancia

fenotípica (configuración de fusión derecho-izquierdo o derecho-no coronárico) en FPG fue elevada (76%) y superior a la esperada por azar (59%) ($p=0,058$), con una significación estadística en el límite. Los resultados de este trabajo sugieren que, mientras la presencia de VAB tiene una fuerte determinación genética, su morfología está sólo moderadamente influenciada por factores genéticos, y que la expresión fenotípica de VAB entre individuos de una misma familia es variable¹⁴². Estos resultados contrastan con los obtenidos experimentalmente en ratones mutados y hámster sirios, que sugieren que la morfología de VAB tiene una importante determinación genética⁵³. Los factores no genéticos que diferencian a los animales empleados en estudios experimentales de los humanos incluyen una frecuencia cardíaca significativamente más elevada en los primeros, que resulta en un acortamiento del componente diastólico del ciclo cardíaco y, en consecuencia, diferentes condiciones hemodinámicas que potencialmente podrían originar diferentes patrones de flujo durante el desarrollo cardíaco y justificar las diferencias encontradas.

En un estudio reciente, Robledo-Carmona et al. exponen los resultados de un cribado familiar ecocardiográfico que incluyó 348 FPG pertenecientes a 100 familias en las que existía un portador de VAB¹⁴³. La prevalencia en FPG (4,6%) fue inferior a la encontrada en estudios previos^{48, 137} y con diferencias importantes en función del sexo (7% en varones vs 2,6% en mujeres). Los autores atribuyen esta menor prevalencia a diferencias geográficas en la presentación de VAB. De forma similar a los resultados de Calloway et al¹⁰⁰, la discordancia fenotípica encontrada entre probandos y FPG dentro de la misma familia hace suponer que, si bien el desarrollo de VAB está determinado

por factores genéticos, la expresión fenotípica está influenciada por otros condicionantes epigenéticos o ambientales¹⁴⁴.

En resumen, los estudios clínicos son consistentes con los estudios genéticos acerca de VAB, que identifican las malformaciones valvulares aórticas como un rasgo de herencia compleja y relacionan la expresión fenotípica de estas malformaciones con otros factores epigenéticos y ambientales^{53, 145}. La comprensión de los fundamentos celulares y moleculares de la enfermedad valvular aórtica, incluyendo el papel de las células y proteínas de la matriz extracelular podría aportar un mejor conocimiento de estas relaciones^{146, 147}.

Tabla 1. Estudios para evaluar la asociación familiar de VAB

| Ref | Año | N familias | N familiares | %VAB en familiares | % familiar | Otros hallazgos | Técnica diagnóstica | Herencia sugerida |
|-------------------------|------|--|--------------|--------------------|------------|--|---|--|
| Zoethout ¹³⁵ | 1964 | 123 familias con estenosis aórtica congénita | 126 | 3,9 | - | Anomalías cardiovasculares y malformaciones extracardiacas | 15 pacientes: necropsia 21 pacientes: comprobación quirúrgica 87 pacientes: criterios clínicos | - |
| McKusic ¹³¹ | 1972 | recoge la historia clínica de un padre y un hijo con VAB, ambos fallecidos de disección de aorta proximal | | | | | | |
| Gale ¹³² | 1977 | dos hermanos con VAB calcificada y estenótica asociada a aneurisma de aorta proximal.5 Dicha dilatación de la aorta proximal fue atribuida entonces a dilatación postestenótica | | | | | | |
| Emanuel ²² | 1978 | 41 | 188 | 3,7 | 14,6 | Primer estudio de agregación familiar | Criterios (3/4): Tono eyectivo Soplo eyectivo Dilatación Ao Asc (Rx T) Índice excentricidad $\geq 1,3$ (eco en 27,6%) | No concluyente. Probablemente multifactorial, en algunos casos con tendencia autosómico dominante y penetrancia incompleta |
| Godden ¹³³ | 1987 | Estudio de gemelos con EAo severa. Utiliza Exploración física + Ecocardiograma (índice excentricidad) Analiza posible componente genético utilizando el método de gemelos El método de gemelos probablemente proporciona una infraestimación de la agregación real de VAB en familias. | | | | | | |
| McDonald ¹³⁶ | 1989 | 1 familia con 3 familiares afectados Generación sin padres afectados sugiere influencia de factores ambientales modulando expresión genética Recomendación de cribado completo clínico y ecocardiográfico Exploración física + Ecocardiograma | | | | | | |
| Brenner ¹⁴⁸ | 1989 | 14 familias de niños SCIH | 41 | 5 VAB | 12,2 | No orientado específicamente a cribado familiar de VAB | Exploración física + Ecocardiograma | Herencia multifactorial de los defectos TSVI, con origen genético común y expresión fenotípica variable (VAB→SCIH) |
| Glick ¹²⁹ | 1994 | 6 | 71 | 17/71 24% | 35,3% | | Quirúrgico | - |

| | | | | | | | | |
|---------------------------|------|--|-----------------------|----------------|--|--|---|---|
| Clementi ¹³⁰ | 1996 | <p>1 familia con 4 casos afectos de VAB Estudia 13 FPG (3 generaciones) Exploración física + Ecocardiograma Autosómica dominante con penetrancia incompleta (sobre todo en mujeres) Recomendación de cribado completo clínico y ecocardiográfico</p> | | | | | | |
| Huntington ¹³⁷ | 1997 | 30 | 186 | 17/186 9,1% | 36,7% múltiples familias | Dilatación aórtica familiar (10,7%) Otras malformaciones cardiovasculares | Exploración física + Ecocardiograma bidimensional Diferencia diagnóstico "definitivo" y "probable" | Autosómica dominante con penetrancia incompleta |
| Lewin ¹⁴⁹ | 2004 | 113 anomalias TSVI (3VAB) | 278 | 13VAB (4,6%) | 37,1% (42/113) de anomalías TSVI (no aporta % familiar de VAB) | Dilatación aórtica, anomalías de válvula mitral, válvula aórtica y VI | | |
| Brown ¹³⁴ | 2003 | 1 | 2 (gemelas idénticas) | | | Misma configuración y grado de disfunción valvular Elevación de presión intraocular en ambos casos (mecanismo eNOS) | Exploración física + Ecocardiograma | |
| Cripe ⁴⁸ | 2004 | 50 | 259 | 24 (9,31%) | 32% | | Exploración física + Ecocardiograma | Primer estudio que analiza el componente genético de la agregación familiar, demostrando que tanto VAB como VAB+otras malformaciones congénitas son "heredables", con fuerte determinación genética (heredabilidad de 0,75) |
| McBride ¹⁵⁰ | 2005 | 124 familias | 413 (351) | 32 | | | Exploración física + | |

| | | con anomalías TSVI (1VAB) | con Eco) | anomalías TSVI (7,74%) 18 VAB | | | Ecocardiograma | |
|-------------------------|------|------------------------------|----------|--|--|--|----------------|--|
| Calloway ¹⁰⁰ | 2011 | 225 | 949 | 10,7% | | | | |

Una vez aceptado el carácter hereditario de esta malformación, los esfuerzos irán dirigidos a identificar el gen o genes candidatos.

La primera descripción de un gen responsable para VAB en humanos procede de un estudio familiar en el contexto de síndrome de Andersen, que se caracteriza por arritmias ventriculares, parálisis periódica, facies dismórfica, paladar hendido y escoliosis. La mutación genética descubierta se encontró en el gen *KCNJ2*, que codifica para un canal de potasio (*Kir2.1*)¹⁵¹. Sin embargo, no se ha podido establecer el mecanismo por el que la alteración en la señalización celular dependiente de las corrientes de potasio conduce a malformación valvular aórtica.

Mutaciones en los genes reguladores de señal y de transcripción *NOTCH1* (locus 9q34.3) fueron descritas por primera vez en individuos con historia familiar de VAB y calcificación valvular prematura en 2005⁷³. Este gen codifica una proteína transmembrana que activa una vía de señalización con un papel primordial en la diferenciación de miocardiocitos, formación de TSVI y valvulogénesis⁷³. El descubrimiento de mutaciones del gen *NOTCH1* en pacientes con otras malformaciones del corazón izquierdo apoyaría la hipótesis de diferentes presentaciones fenotípicas para una misma alteración genética¹⁵². Por otro lado, la determinación de nuevos loci genéticos asociados a malformaciones del corazón izquierdo^{153, 154} y la negatividad de estudios de mutaciones de *NOTCH* en familias con una herencia AD para VAB¹⁵⁵ sugirieron la presencia de otras alteraciones genéticas relacionadas con VAB. Martin et al. publicaron los resultados de análisis de ligamiento genético, con identificación de 3 loci diferentes (regiones 18q, 5q y 13q) asociadas a VAB y/o malformaciones cardiovasculares con transmisión hereditaria, sin poder

identificar un gen concreto responsable. Este estudio corrobora la heterogeneidad genética sugerida para VAB¹⁴⁵ (Tabla 2)

Mutaciones en el factor de transcripción GATA6 también se han asociado a defectos cardíacos congénitos, incluyendo tetralogía de Fallot, ductus arterioso persistente y defectos de tabique interauricular¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. GATA6 codifica para un factor de transcripción perteneciente a un subgrupo de proteínas de la familia GATA que se expresa en el corazón en desarrollo¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Está involucrado en la formación del TSVI y su delección de las células de la cresta neural de ratones da lugar a letalidad perinatal secundario a un espectro de malformaciones del arco aórtico y defectos de tabicación cardíaca¹⁶². Recientemente, Lin et al. descubrieron que uno de los padres de un paciente con defecto de tabique interauricular tenía VAB, lo que sugería una posible relación entre GATA6 y VAB. Es interesante que GATA6 comparta un locus en el cromosoma 18 (18q) que ha sido vinculado a VAB¹⁴⁵ (Tabla 2). Esta evidencia apoya el papel de GATA6 como gen candidato de VAB aunque ninguna mutación de dicho gen haya sido aún descrita en humanos con VAB. Utilizando un modelo animal en ratones, también se demostró que la delección para GATA5 se relacionaba con una alteración morfogénica que conducía a VAB con fenotipo de fusión derecha-no coronárica^{159, 160}. Posteriormente, Padang et al, estudiaron el papel de este gen en humanos, sobre un grupo de 100 pacientes VAB que incluyó ambos fenotipos valvulares. Encontraron 4 variantes no sindrómicas relacionadas con la actividad transcripcional de GATA5, lo que demostró el papel potencial de este gen para el desarrollo de VAB en humanos¹⁶³. Otros estudios en genética humana han mostrado cómo alteraciones en la expresión de los componentes de matriz extracelular (elastina, colágeno y proteoglicanos) pueden conducir a defectos cardíacos (Tabla 2). Por ejemplo, se han observado

mutaciones de FBN1 (proteína de la matriz extracelular que mantiene la elasticidad de los velos valvulares y la pared aórtica mediante la unión de las células de músculo liso a las fibrillas de elastina adyacentes) en pacientes con síndrome de Marfan, un desorden genético del tejido conectivo que puede cursar con prolapso de válvula mitral, VAB y/o aneurisma o DAo¹⁶⁴⁻¹⁶⁹. También se ha descrito una reducción de la expresión de FBN1 en la pared aórtica de individuos con VAB¹⁷⁰. Se conocen mutaciones en los receptores del factor de transcripción TGF- β (TGFB1 y TGFB2), clásicamente asociados a síndrome de Marfan y síndrome de Loeys-Dietz^{171, 172}. Un estudio identificó una mutación en TGFB2 idéntica a la encontrada en pacientes con síndrome de Marfan y estudio FBN1 negativo en un paciente con VAB y AA¹⁷³. Sin embargo, un estudio previo no encontró mutación alguna en TGFB1 o TGFB2 en pacientes con VAB aislada. La dilatación, disección o aneurisma de aorta son complicaciones vasculares que pueden asociarse a VAB, y puede que sólo pacientes con esta asociación compartan las mutaciones de otras conectivopatías (Tabla 2).

Otro ejemplo de estas mutaciones las representan las estudiadas para ACTA2 mediante análisis de ligamiento en siete miembros de una familia con aneurismas y disecciones aórticas, de los que 3 eran portadores de VAB¹⁷⁴. El examen histológico del tejido aórtico de estos pacientes mostró un aumento del acúmulo de proteoglicanos, fragmentación, pérdida de fibras elásticas y reducción del número de células musculares lisas, consistente con degeneración de la pared aórtica. Sin embargo, no se ha logrado esclarecer si las mutaciones en ACTA2 son responsables del desarrollo de VAB.

Existen otras enfermedades sindrómicas que incluyen anomalías valvulares y que se han asociado con mutaciones genéticas. Por ejemplo, mutaciones truncadas en

homozigosis para HOXA1 se expresan en los síndromes de Bosley-Salih-Alorainy y de disgénesis Athabasca Brainstem¹⁷⁵, en los que se observan malformaciones cardiovasculares severas (incluyendo interrupción del arco aórtico tipo B, arteria subclavia aberrante, defectos de tabique interventricular y VAB). La inactivación de Hoxa1 en ratones demostró la eliminación del defecto¹⁷⁶. De entre todas las malformaciones cardiovasculares, VAB representó el 24%. No obstante, queda por demostrar si las mutaciones de HOXA1 juegan un papel para el desarrollo de VAB en humanos.

En resumen, los estudios genéticos apoyan la participación de múltiples genes (causales o modificadores) para la herencia de VAB. Sin embargo, la mayoría de estos genes están por identificar, y sus potenciales implicaciones clínicas para pacientes con VAB continúan siendo un enigma.

Tabla 2. Mutaciones genéticas y fenotipos asociados con la formación de VAB en humanos

| Gen candidato | Síndrome | Fenotipo cardiovascular | Mutación y/o expresión en pacientes con VAB |
|---------------|---|---|--|
| KCNJ2 | Síndrome de Andersen | VAB, VAB + CoAo, EP | R67W |
| NOTCH1 | | VAB, calcificación valvular, VAB + AA | R1108X, H1505del, T596M, P179H, A1343V, P1390T |
| GATA5 | | VAB fusión CD-NC | <i>Tie2-cre+Gata5+/-</i> <i>Tie2-cre+Gata5fl/fl</i> |
| GATA6 | | CIA, anomalías TSVI | No descrita |
| FBN1 | Síndrome de Marfan | Prolapso VM, AA | Expresión reducida de FBN1 |
| TGFBR2 | Síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz | Prolapso VM, AA, VAB | V387M |
| ACTA2 | | Aneurisma y disección aorta torácica | No descrita |
| HOXA1 | Síndrome de Bosley-Salih-Alorainy, síndrome de disgénesis Athabasca Brainstem | Interrupción arco aórtico tipo B, arteria subclavia aberrante, CIV, anomalías TSVI, VAB | No descrita |

VAB: válvula aórtica bicúspide; CoAo: coartación aórtica; EP: estenosis pulmonar; AA: aneurisma de aorta; CD: coronario derecho; NC: no coronario; CIA: comunicación interauricular; TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo; VM: válvula mitral; CIV: comunicación interventricular

1.6. ANOMALÍAS ASOCIADAS

Si bien la presentación de VAB suele ser un hallazgo aislado³³, se estima que puede haber asociación con diversos desórdenes congénitos y genéticos en un porcentaje que oscila, según las series, desde un 20% hasta un 50%². Las formas de presentación son variables:

- a) Manifestaciones cardiacas aisladas, más comúnmente lesiones obstructivas del lado izquierdo (i.e. CoAo, interrupción del arco aórtico, complejo de Shone), así como comunicación interventricular (CIV)¹⁷⁷
- b) Dilatación/aneurisma aórtico familiar que, como se ha explicado en el apartado anterior, se atribuye a mutaciones del gen que codifica para α -actina (ACTA2) y factor de transformación de crecimiento β (TGFB2)^{171, 178}. La dilatación aórtica asociada a VAB se tratará en un apartado específico.
- c) Condiciones sindrómicas que engloban malformaciones cardiovasculares y extracardiacas (síndrome de Turner, Loeys-Dietz).

Globalmente, se estima que hasta el 36% de los pacientes con interrupción del arco aórtico y el 20% de los pacientes con CIV aislada tienen VAB^{96, 177}. La asociación más frecuente se da en poblaciones de pacientes con CoAo, en los que la prevalencia de VAB es del 50% (aunque en algunos casos puede llegar al 80%)^{179, 180}. La CoAo puede ser “simple”, como defecto aislado, o “compleja”, asociada a otros defectos intra o extracardíacos. La CoAo “compleja” se asocia con VAB en la mayoría de los casos. En un estudio necrópsico, Duran et al. analizaron 95 casos de VAB. La presentación fue aislada en 38 casos; en los 67 casos restantes, VAB se asoció a otras cardiopatías, con mayor frecuencia defectos del tabique interventricular y CoAo.¹⁷⁷

Un análisis morfológico de la VAB observó una mayor frecuencia de la VAB tipo 1 asociada a CoAo³³. La presencia de VAB en pacientes con CoAo confiere un aumento sustancial del riesgo de DAo. Antes de que se llevase a cabo la cirugía de reparación de CoAo, la DAo era la causa de muerte del 19-27% de estos pacientes. Sin embargo, cuando estos pacientes tenían además la VAB, esta complicación aumentaba de forma significativa, y podía presentarse hasta en 50% de los casos²⁴. La presencia de VAB es el predictor clínico más importante de complicaciones de la pared aórtica en pacientes con CoAo, independientemente de si han sido intervenidos, la edad de operación, tipo de reparación realizada o presencia de hipertensión¹⁸¹. En las series publicadas, la prevalencia de complicaciones aórticas en los pacientes con CoAo aumentaba del 2,8% en pacientes menores de 20 años sin VAB, hasta el 50% en pacientes mayores de 39 años con VAB¹⁸¹. Los pacientes con VAB y CoAo tienen más probabilidad de desarrollar estenosis y/o regurgitación aórtica, así como de desarrollar AA^{181, 182}. Hasta el 14% de los pacientes con CoAo y VAB intervenidos de CoAo en la infancia tendrán que ser reintervenidos en la edad adulta, de los que casi la mitad lo son principalmente por indicación valvular¹⁸³; las disecciones suponen un porcentaje menor de indicación de intervención, generalmente en aortas muy dilatadas.

Un número significativo de pacientes con EAO supra valvular tienen anomalías valvulares aórticas, de las que la VAB es la más frecuente (30%). En este grupo de pacientes hay una mayor tasa de reintervenciones valvulares al compararlos con pacientes con EAO supra valvular pero VAT (56% vs 19%)¹⁸⁴.

La asociación de VAB con otras malformaciones cardiovasculares es infrecuente. La D-transposición de los grandes vasos, por ejemplo, tiene la misma incidencia en individuos con VAB que en la población general¹⁷⁷.

La mayor prevalencia de VAB no sólo es evidente en portadores de malformaciones TSVI sino también entre los FPG de estos individuos. Datos epidemiológicos del Baltimore-Washington Infant Study demostraron esta agregación familiar de malformaciones del TSVI (incluyendo CoAo, EAo y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico-SCIH)¹⁸⁵. En su estudio piloto, Brenner et al. analizaron ecocardiográficamente 41 FPG de niños con SCIH, y se encontraron 5 casos de VAB (12,2%)¹⁴⁸. Posteriormente, Lewin et al. realizaron un estudio similar a partir de una muestra de 113 pacientes portadores de malformaciones congénitas del TSVI (incluyendo 3 casos de VAB)¹⁴⁹. De los 278 familiares evaluados ecocardiográficamente, 13 (4,64%) tenían VAB, lo que hizo estimar un riesgo relativo de VAB en FPG de pacientes con malformaciones del TSVI del 5,05 (IC 95%; 2,2-11,7) asumiendo una prevalencia de VAB en la población general del 0,9%. Curiosamente, sólo uno de los 13 casos de VAB se dio en familiar de probando portador de VAB; el resto correspondió a probandos portadores de otras malformaciones de TSVI. Además, se encontraron 32 familiares adicionales con anomalías de aorta, válvula aórtica, ventrículo izquierdo y válvula mitral. En el estudio familiar de Cripe et al. (309 individuos pertenecientes a 50 familias de pacientes con VAB), al menos el 46% de las familias tenían dos o más miembros con alguna anomalía cardíaca (con o sin VAB asociada), que correspondían a anomalías de la válvula mitral (10), CoAo (11), CIV (9), estenosis subaórtica (4), anomalías mitrales asociadas a CIV (2), SCIH (1), CIA (1), estenosis pulmonar valvular (1), ductus arterioso persistente (1), D-transposición de las grandes arterias (1) y persistencia de vena cava superior (1)⁴⁸.

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis del origen de VAB como una alteración del desarrollo durante la formación del TSVI, así como el componente genético del

mismo, cuya expresión fenotípica varía desde defectos leves como VAB hasta los más complejos, en forma de hipoplasia del corazón izquierdo.

Mención especial merecen los pacientes con síndrome de Turner, caracterizado por disgenesia gonadal asociada a la ausencia total o parcial de un cromosoma X, que suelen tener asociadas malformaciones cardiovasculares. La VAB, que se encuentra hasta en un 30% de estos pacientes, posiblemente represente su malformación cardiovascular más común. También son frecuentes en este grupo la CoAo y el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Las muertes por causa cardiovascular condicionan una menor expectativa de vida en pacientes con síndrome de Turner¹⁸⁶.

Algunos trabajos también han sugerido la asociación de VAB y ciertas anomalías coronarias, incluidas la dominancia izquierda, así como el tronco coronario único¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

1.7. PREVALENCIA

La VAB está considerada la malformación cardíaca más frecuente. Antes del desarrollo de técnicas de imagen no invasivas, fueron los estudios anatomopatológicos los que proporcionaron las primeras aproximaciones acerca de la prevalencia de VAB en la población general (Tabla 3). En uno de las primeras referencias, Osler encontró siete casos de VAB en una serie de 800 necropsias, lo que supone una prevalencia de 1,3%¹⁹⁰. La prevalencia reportada por Lewis fue similar, con un 1,39% a partir de una serie de 215 autopsias consecutivas¹²⁶. Sin embargo, estas cifras podrían estar alteradas por tratarse de series con elevado número de casos de EI, que produce destrucción valvular significativa y dificulta el examen postmortem. En un estudio sobre las series quirúrgicas de de diversos hospitales de Londres mostró una prevalencia de 0,54% en un total de 28431 autopsias²⁰. En un análisis retrospectivo de

85 casos de VAB confirmados por necropsia, 13 no se asociaron con ningún grado de estenosis significativa, regurgitación o enfermedad cardíaca estructural, dando una prevalencia de 0,9% en una población de adultos asintomáticos de Estados Unidos. Sin embargo, al incluir el número de VAB enfermas en la estimación, la verdadera prevalencia se aproximaba al 2% de la población⁷. La serie necrósica más extensa (21417 necropsias consecutivas) encontró 293 casos, lo que supone una prevalencia del 1,37%⁸. Ha de tenerse en cuenta que muchos de estos estudios son retrospectivos y están realizados en diferentes departamentos médicos. El tipo de departamento donde se realiza el estudio es importante, ya que la prevalencia de VAB en el ámbito poblacional puede ser diferente a la observada en un entorno hospitalario al incluir individuos de características variadas (Tabla 3)¹⁹¹⁻¹⁹⁷.

El desarrollo de la ecocardiografía ha mejorado sustancialmente nuestro conocimiento acerca de la prevalencia de VAB en la población general. Un amplio estudio en África encontró una prevalencia significativamente menor a la conocida hasta entonces (0,1%)¹⁹⁸. Se trataba de un estudio realizado con un dispositivo ultrasónico portátil y en una población con elevada prevalencia de enfermedad reumática, lo que podría haber infravalorado casos de VAB. El mayor estudio hasta ahora combinando datos médicos, autópsicos y ecocardiográficos incluyó 44013 niños nacidos en Islandia, y encontró VAB en 38 (0,1%) de los casos¹⁹⁹. Sin embargo, no se trataba de un estudio de cribado (no se hacía una búsqueda sistemática en todos los individuos) y por tanto muchos casos asintomáticos permanecerían infradiagnosticados. A esta limitación se sumarían las propias de su naturaleza retrospectiva. El segundo estudio de mayor tamaño mediante ecocardiografía incluyó 10263 niños en India, y se encontró un único caso de VAB (0,01%); este resultado está

igualmente limitado por el hecho de que sólo se realizaba un ecocardiograma en presencia de síntomas o signos de enfermedad cardíaca²⁰⁰. Por el contrario, en un cribado ecocardiográfico de 817 niños asintomáticos (edad media 10 años), se encontraron 4 casos de VAB (0,5%), de los cuales 3 eran varones^{177, 201}. Este estudio representa la primera investigación prospectiva *in vivo* acerca de la prevalencia de VAB en una población aparentemente sana y no seleccionada. La edad elegida de diez años resultó óptima para este tipo de análisis, que permite evaluar la válvula aórtica antes de una degeneración por fibrosis o calcificación distrófica que podrían dificultar el diagnóstico. A su vez, no ha dado tiempo al desarrollo de cardiopatía valvular reumática, condición que puede generar cierta confusión diagnóstica por la fusión de comisuras, pero que raramente afecta a la válvula aórtica de la población pediátrica. Tutar et al realizaron un cribado ecocardiográfico de 1075 recién nacidos consecutivos mediante ETT. Se detectaron 5 casos de VAB, con una prevalencia similar a la referida por Basso et al (0,5%), así como predominio en varones con una relación 4:1 (0,71% en varones y 0,19% en mujeres)²⁰². Curiosamente, todos los casos tuvieron una configuración de apertura anteroposterior, sin evidencia de rafe, y ausencia de síntomas. Otros estudios de cribado realizados en poblaciones asintomáticas de adolescentes¹³⁸ (edad media 13 años), candidatos a pilotos de aviación militar¹³⁹, atletas²⁰³ y población general²⁰³ encontraron prevalencias de VAB entre 0,5% y 0,9%. Actualmente se acepta la prevalencia mencionada (0,5-0,9%) y una relación varón:mujer 3:1^{6, 7, 12, 115}. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existe una evidente variación geográfica y étnica. Un estudio brasileño sobre 2000 autopsias en el que la mitad de los individuos eran mulatos o negros describe una prevalencia de VAB del 0,65%¹⁹⁷. No se detectó ningún caso en individuos de raza negra, lo cual confirma los

hallazgos de otros autores acerca del predominio de VAB en etnia caucásica sobre la asiática o africana^{204, 205}. También se ha descrito muy baja prevalencia de la VAB entre la población afroamericana y caribeña, que oscila entre el 0,11% y 0,28%²⁰⁶.

Recientemente ha sido publicado un estudio retrospectivo sobre la población coreana que fue sometida a un programa de cribado de salud en un hospital terciario de Seúl²⁰⁷. Se revisaron retrospectivamente los hallazgos ecocardiográficos de 23291 personas de etnia coreana realizados durante 5 años (2005-2010). Identificaron 38 pacientes con VAB, con marcado predominio de presentación en varones (92%) y apertura de configuración anteroposterior (63%) El 24% de las VAB tenían disfunción valvular significativa. Al comparar la población de individuos con VAB y VAT, encontraron que las válvulas de los primeros estaban más calcificadas y que sus aortas eran significativamente mayores²⁰⁷. La baja prevalencia observada en este estudio, que se realizó sobre población coreana aparentemente sana y asintomática, refuerza la hipótesis de variaciones geográficas y étnicas en la prevalencia de VAB (Tabla 3).

Como se ha comentado en un apartado anterior, hay individuos con condiciones clínicas que predisponen a la presencia de VAB, y en ellos la prevalencia es superior a la población general. Se trata de los portadores de CoAo (más del 50% tienen VAB)²⁰⁸, el síndrome de Turner²⁰⁹, SCIH²⁰⁵ o dilatación aórtica^{141, 210} o hipoplasia del corazón izquierdo. Otra asociación frecuente es la dilatación de aorta proximal que se detallará más adelante.

Tabla 3. Prevalencia VAB en diferentes estudios

| Autor | Año | Ref | Población estudio (n) | Técnica diagnóstica | Varón/ Mujer | Prev VAB (%) |
|-----------------|------|-----|-----------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------|
| Osler | 1886 | | 800 | Autopsia | - | 1,2 |
| Lewis y Grant | 1923 | | 215 | Autopsia | 3/1 | 1,39 |
| Wauchope | 1928 | | 9966 | Autopsia | - | 0,5 |
| Grant et al | 1928 | | 1350 | Autopsia | - | 0,89 |
| Gross | 1937 | | 5000 | Autopsia | - | 0,56 |
| Bacon | 1959 | | 28341 | Revisión multicéntrica Autopsias | 3,6/1 | 0,54 |
| Roberts | 1970 | | 1440 | Autopsia | - | 0,9 |
| Larson y Edward | 1984 | | 21417 | Autopsia | - | 1,37 |
| Rose | 1986 | | 18132 | Autopsia | | 1,2 |
| Datta et al | 1988 | | 8800 | Autopsia | 11/1 | 0,59 |
| Waller | 1992 | | 2007 | Autopsia | | 0,8 |
| Gupta et al | 1992 | | 10263 | Exploración física, ecocardiograma | - | 0,01 |
| Gray | 1995 | | 1476 | Ecocardiograma | - | 0,9 |
| Anabwani et al | 1996 | | 1115 | Ecocardiograma | - | 0,1 |
| Pauperio et al | 1999 | | 2000 | Autopsia | Todo varones | 0,65 |
| Steinberg | 2000 | | 357 | Ecocardiograma | - | 0,56 |
| Basso | 2004 | | 817 | Ecocardiograma | 3/1 | 0,5 |
| Stephensen | 2004 | | 44013 | Autopsia y/o Ecocardiograma | 1/0,4 | 0,1 |
| Tutar | 2005 | | 1075 | Ecocardiograma | 4/1 | 0,46 |
| Movahed | 2006 | | 24265 | Ecocardiograma | 3/1 | 0,6 |
| Movahed | 2006 | | 1742 | Ecocardiograma | 3/1 | 0,5 |
| Lee | 2013 | | 23291 | Ecocardiograma | 11,6/1 | 0,16 |

1.8. DIAGNÓSTICO

Como ocurre en otras alteraciones cardiovasculares, el proceso diagnóstico debe comenzar con una adecuada historia clínica y exploración física. Se ha descrito clásicamente el click de eyección aórtica, acompañado o no de soplo eyectivo, como signo auscultatorio típico de VAB. Sin embargo, parece que la precisión diagnóstica real de este hallazgo es escasa, ya que se puede detectar en la EAO de una VAT o en dilatación aórtica de cualquier etiología. Por otro lado, este click deja de ser perceptible a medida que progresa la rigidez de los velos, especialmente en presencia de calcificación valvular^{211, 212}. En las primeras descripciones de casos y primeras series

publicadas, la sospecha clínica sólo podía confirmarse anatomopatológicamente, por inspección visual directa en necropsias o en piezas excisionadas durante la cirugía.

Este análisis permite la valoración del número de comisuras, su fusión y la presencia de rafe como datos identificativos más característicos. Otros hallazgos de utilidad son el menor tamaño del triángulo intervalvar de la comisura fusionada y la posición caudal de ésta con respecto a las no fusionadas. Dado que este método sólo es posible en laboratorios de experimentación animal, en el departamento de anatomía patológica o en el quirófano, no es aplicable a la mayoría de la población con VAB.

La evaluación pudo ampliarse a colectivos mayores gracias al desarrollo de técnicas de imagen, que además de confirmar el diagnóstico, posibilitaban el seguimiento y orientación terapéutica de los individuos con VAB. En la era precardiográfica, la angiografía era la única técnica que podía apoyar la sospecha clínica de VAB, con varios signos que se han descrito como sugestivos de su presencia²¹³. Es característica en la juventud una imagen en cúpula sobre una válvula de aspecto flexible. También es sugestivo observar una marcada excentricidad de la línea de coaptación. Aunque la presencia de dos únicos senos de Valsalva (SV) es un dato indirecto a favor de VAB, sólo está presente en una minoría de pacientes (es frecuente la presencia de tres senos).

La evolución de las técnicas de imagen no invasivas en las últimas tres décadas ha permitido un gran avance en el conocimiento y diagnóstico de VAB, que se hace evidente por el incremento exponencial de literatura médica acerca de esta condición. La ecocardiografía fue la primera técnica de imagen que intentó abordar el diagnóstico. Los trabajos iniciales proponen el cierre excéntrico de la válvula aórtica por modo-M como criterio para el diagnóstico ecocardiográfico de VAB²¹⁴. Pero fue la

aparición del ecocardiograma bidimensional lo que permitió el análisis anatómico detallado de la válvula aórtica y de la aorta proximal. En pacientes con adecuada calidad de imagen, el ETT diferencia adecuadamente una VAB de una VAT, con una sensibilidad reportada entre 78-92%^{23, 215, 216}. No obstante, estos estudios son antiguos, la mayoría retrospectivos y en un ámbito hospitalario con VAB antes de una intervención (degeneración, calcificación valvular). La mejora de la calidad de imagen, especialmente desde la aparición del segundo armónico y su implementación en la mayoría de aparatos de ecocardiografía, han conseguido mejorar la precisión de esta técnica para la definición de la morfología de la válvula aórtica, que hoy en día constituye la técnica de elección para el diagnóstico incruento de VAB²¹⁷.

Las características distintivas de VAB incluyen la apertura incompleta “en domo” (“doming sistólico) y el cierre diastólico excéntrico en proyección paraesternal eje largo; en proyección paraesternal eje corto, se observa una apertura sistólica oval (“en boca de pez”), en contraposición a la triangular de las VAT, y una única línea comisural en diástole con dos velos (Figura 3). Otros datos que apoyan el diagnóstico de VAB incluyen la redundancia de velos y la presencia de rafe^{214, 218}. Debe prestarse especial atención a la identificación de la separación de los velos y su punto de fusión, para lo cual es necesario evaluar las imágenes en sístole y en diástole. En ocasiones, la VAB puede mostrar una falsa apariencia trivalva en diástole por la presencia de rafe, y las dos comisuras sólo son visibles en sístole.

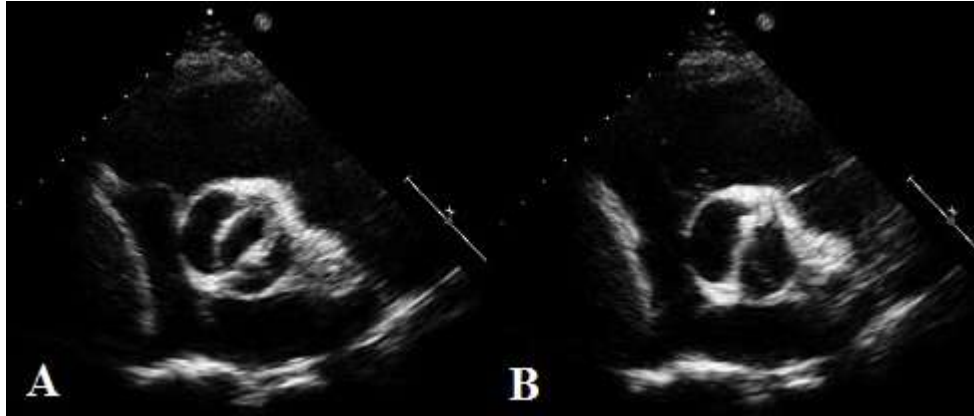


Figura 3: Representación ecocardiográfica de una válvula aórtica bicúspide en proyección paraesternal eje corto con apertura en sístole (A) y cierre diastólico (B) con una única línea comisural.

El ecocardiograma también permite evaluar el grosor, movilidad, fibrosis o calcificación de los velos, así como las dimensiones del anillo aórtico y de la aorta proximal. Algunos autores defienden que, la valoración de la válvula en movimiento en comparación con imágenes aisladas en sístole y diástole puede mejorar la definición de fenotipo así como las características de degeneración valvular (con gradación semicuantitativa en 5 estadios)^{219, 220}. Sin embargo, a pesar de las mejoras en la sensibilidad y especificidad del ETT, hasta el 25% de pacientes no permiten una determinación adecuada de la morfología valvular con esta técnica. En estos casos, puede ser útil el empleo de una sonda multiplana con ecocardiograma transesofágico (ETE), que eleva la sensibilidad y especificidad diagnósticas al 87 y 91%, respectivamente²²¹. El ETE también es de gran ayuda en pacientes con sospecha o confirmación de EI, con adecuada valoración de la raíz aórtica y cuantificación de la severidad de IAo. Ante sospecha de DAo, el ETE muestra una precisión diagnóstica muy elevada²²².

Por otro lado, con el estudio Doppler es factible analizar la función valvular en términos de gradiente, área, presencia y grado de regurgitación. Debido a la naturaleza excéntrica del jet, la obtención de gradientes debe realizarse desde varias

aproximaciones (incluyendo paraesternal derecha y supraesternal). Es recomendable realizar de forma rutinaria y en estudios seriados el cálculo del área valvular por ecuación de continuidad además de los gradientes transvalvulares y el índice adimensional. La medición aislada de los gradientes puede enmascarar disfunción valvular significativa²²³.

El fenotipo y patrones anatómicos de VAB pueden variar en función de las comisuras fusionadas, y esta descripción resulta absolutamente necesaria por las implicaciones clínicas y pronósticas. Tradicionalmente, las clasificaciones se basaron en la apariencia ecocardiográfica de los velos fusionados y disposición del rafe^{28, 224}, y a estos modelos iniciales se fueron sumando características y modificaciones (i.e. inclusión de fenotipos aórticos, función valvular) que dificultan la estandarización de una clasificación ecocardiográfica única. Además, existen importantes limitaciones derivadas de la resolución de imagen y la dificultad para evaluación completa de la aorta. Por todo ello, recientemente han ido ganando importancia la TC y la RM en la evaluación diagnóstica de VAB y la aortopatía asociada^{224, 225}.

La RM clarifica diagnósticos dudosos de VAB y visualiza AA con adecuada perpendicularidad a la luz aórtica. La evaluación de la disfunción valvular por esta técnica muestra buena correlación con las obtenidas invasivamente mediante cateterismo o por ecocardiograma^{226, 227}. Los avances en las técnicas de RM han posibilitado una mejor comprensión de las fuerzas hemodinámicas en la aorta de pacientes con VAB. La evaluación de flujos por contraste de fase tridimensional (4d-flow) permite la caracterización descriptiva y cuantificación del flujo, así como el estrés de cizallamiento parietal²²⁸⁻²³¹. Algunos de los parámetros determinados por RM, como

la excentricidad del jet, se han propuesto como nuevos marcadores de imagen en la estratificación de riesgo de complicaciones aórticas²³²⁻²³⁴.

La válvula aórtica puede ser evaluada mediante TC, que es una técnica con la que podemos de planimetrar el área, determinar adecuadamente la morfología y cerciorarnos de los patrones de calcificación²³⁵. La adquisición sincronizada con el electrocardiograma es útil para valorar la raíz aórtica (i.e. medición del anillo aórtico) y las arterias coronarias. La TC también realiza mediciones correctas del diámetro de AA perpendiculares a su eje largo, lo que evita errores derivados de la geometría variable de la aorta en individuos VAB (medición con doble oblicuidad)²³⁶. Una gran ventaja de la TC es su mayor resolución espacial al compararla con ecocardiografía y RM. Se pueden obtener imágenes dinámicas de la válvula aórtica con resoluciones temporales inferiores a 100ms y proporcionar así información de la función valvular²³⁷. La reconstrucción de las imágenes valvulares en cualquier momento del ciclo aporta importante información morfológica y funcional²³⁸. La calcificación valvular condiciona la aparición de artefactos, pero no impide la definición de la morfología^{219, 220}.

Por todo ello, algunos centros proponen la TC y la RM como las alternativas a un ecocardiograma no diagnóstico, y como evaluación inicial de la patología aórtica en todos los pacientes con VAB²³⁹.

2.- AORTOPATÍA BICÚSPIDE

2.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA

La VAB se asocia con frecuencia a alteraciones de la pared arterial de la aorta, que pueden conducir a dilatación del vaso u otro tipo de complicaciones: AA, DAO^{240, 241}.

La prevalencia reportada de dilatación aórtica relacionada con VAB varía entre el 33 y el 80%. Este amplio rango es consecuencia de la diversidad de estudios (necrópsicos, quirúrgicos, imagen no invasiva), umbrales para definir dilatación, indexación de valores por edad, sexo y superficie corporal y región aórtica considerada^{240, 242-246}.

De las diferentes cifras propuestas para definir una dilatación a nivel de los SV, la más utilizada es 38mm, disminuyendo 2-3mm en mujeres por su menor área de superficie corporal (ASC). No obstante, las influencias demostradas para otras variables demográficas y antropométricas²⁴⁷⁻²⁴⁹ hacen que los valores propuestos por Roman continúen siendo el paradigma para considerar dilatación aórtica (Tabla 4). Se calcula que entre un 4-5% de la población presenta una dilatación de la raíz aórtica teniendo presente esta cuantificación²⁵⁰.

Tabla 4. Límite superior de la normalidad para las dimensiones de la raíz aórtica

| Dimensión (% especificidad) | Varones | | Mujeres | |
|--------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|
| | Absoluto (mm) | Indexado (mm/m ²) | Absoluto (mm) | Indexado (mm/m ²) |
| Anillo | 31 (97) | 16 (100) | 26 (97) | 16 (100) |
| Senos de Valsalva | 40 (99) | 21 (99) | 36 (96) | 21 (97) |
| Unión sinotubular | 36 (97) | 19 (98) | 32 (100) | 19 (97) |

Aplicado a individuos adultos con rango de edad 20-74 años

Adaptado de Roman et al²⁵¹

La descripción de “aneurisma” ha estado sometida a una gran variabilidad en cuanto a diámetros y características. Para homogeneizar esta terminología, en 1991 la “Society for Vascular Surgery” y el “North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery”²⁵² propusieron considerar como aneurisma aquella

dilatación arterial localizada y permanente cuyo diámetro fuera al menos un 50% mayor del considerado normal en esa localización. Se debe recalcar que las medidas propuestas como normales en este documento provienen de estudios realizados con TC²⁵³⁻²⁵⁷ y, además, no tienen presente el ASC.

La primera descripción de la asociación entre VAB y dilatación aórtica data de 1952, a partir del estudio necrópsico que Reid realizó en un varón de 44 años con VAB y dilatación de la AoAsc²⁵⁸. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios posteriores por Edwards²⁵⁹ y Roberts²⁶⁰. En las series quirúrgicas y necropsias publicadas se ha encontrado dilatación o AA torácica proximal entre el 10 y el 35% de los pacientes con VAB^{6, 261}. Sin embargo, los estudios realizados con ecocardiograma demuestran que más del 50% de los pacientes adultos con VAB presentan dilatación de aorta. Incluso en ausencia de disfunción valvular significativa^{240, 243-246}.

Pachulski et al estudiaron 101 pacientes con VAB normofuncionante o mínimamente estenótica y determinaron la prevalencia de dilatación de la raíz aórtica mediante ecocardiograma bidimensional²⁴¹. Los autores seleccionaron este grupo de pacientes para eliminar el potencial efecto confusor de las alteraciones hemodinámicas asociadas a una disfunción valvular significativa sobre las lesiones de la pared aórtica. Se encontró dilatación de la raíz aórtica en el 58% de los pacientes, y su diámetro fue significativamente mayor en los pacientes con VAB que controles normales ajustados por edad y sexo (35,2±6,5mm vs 30,4±3,9mm; p<0,001)²⁴¹.

Hahn et al midieron la raíz aórtica y AoAsc en una serie de 83 pacientes con VAB y lo compararon con 83 controles ajustados por edad y sexo²⁴⁰. En los pacientes con una válvula aórtica funcionalmente normal (ausencia de EAO o IAO), las dimensiones aórticas fueron 35,2±4,4mm a nivel de los SV y 36,0±6,6mm en la AoAsc.

Los controles tuvieron un diámetro medio de 32mm a nivel de los senos. Resulta interesante que los pacientes con IAo severa asociada a VAB tuvieron un diámetro aórtico aún mayor (media 40,7mm)²⁴⁰; este hecho cuestiona la teoría de “dilatación postestenótica”. Se amplía la posibilidad de dilatación a todas las VAB disfuncionantes, si bien cada tipo de disfunción podría asociarse a diferente patrón/localización de la dilatación.

Estudios ecocardiográficos posteriores también confirman la elevada frecuencia de dilatación en diversos niveles de las aortas de individuos con VAB. En un estudio de base poblacional, Nkomo et al. encontraron dilatación aórtica tanto en los SV como en AoAsc proximal de pacientes VAB²⁴⁴. Cecconi et al. realizaron una minuciosa valoración ecocardiográfica de la aorta en 162 pacientes con VAB (113 varones, 49 mujeres) con edades comprendidas entre 1 y 68 años (edad media 24±20 años) y los compararon con controles ajustados por edad, sexo y ASC para valorar el patrón de dilatación aórtica observado en VAB²⁴⁶. La dilatación aórtica en VAB afectaba la raíz aórtica y la AoAsc, y era más frecuente en los grupos de mayor edad. En esta serie, las mayores dimensiones de la aorta se obtuvieron en la AoAsc por encima de los senos. Este estudio señaló por primera vez la dilatación del arco aórtico en individuos VAB con edad superior a 40 años. No se encontró ningún caso de dilatación en aorta descendente o abdominal²⁴⁶. En conjunto, la prevalencia de dilatación aórtica en VAB es máxima para la porción tubular de la AoAsc, y esta prevalencia aumenta con la edad, con porcentajes de afectación del 56%, 74%, 85%, 91% y 88% en los respectivos deciles de edad <30, 30-39, 40-49, 50-59 y ≥60 años²⁴².

Incluso la población infantil con VAB presenta dilatación de la raíz aórtica en comparación con controles^{201, 246, 262}. Gurvitz et al. compararon las dimensiones de raíz

aórtica y hemodinámica valvular en 76 niños (edad $8,5\pm 4,9$ años) con VAB frente a 41 controles (edad $9,4\pm 5,7$ años)²⁶². En esta serie pediátrica, la raíz aórtica era mayor de lo normal en todos los niveles analizados y la dilatación era independiente de cualquier alteración funcional valvular. La dilatación era más pronunciada en la porción tubular de la AoAsc²⁶². En un estudio ecocardiográfico de niños de educación primaria, Basso et al. encontraron que la VAB estaba presente en un 0,5% de 817 niños de 10 años aparentemente sanos²⁰¹. La raíz aórtica era significativamente mayor en los niños con VAB frente a aquellos con VAT²⁰¹.

Alegret et al. trataron de determinar la prevalencia de VAB en pacientes en los que se diagnosticaba dilatación de la raíz aórtica mediante ecocardiograma²¹⁰. De 2054 ecocardiogramas consecutivos, 113 (4% del total) presentaron dilatación de la raíz aórtica (≥ 38 mm en varones; ≥ 36 mm en mujeres; diámetro medio $41,1\pm 4$ mm). Los pacientes con dilatación de la raíz aórtica se sometieron a cribado para evaluar la presencia de VAB. En esta serie, 20% de los pacientes con dilatación de la raíz aórtica resultaron tener VAB. Las variables relacionadas con la presencia de VAB fueron edad < 65 años, EAo y normotensión arterial²¹⁰.

Así, vemos que la dilatación aórtica comienza en la infancia y su prevalencia aumenta de forma progresiva con la edad²⁶³, que resulta un factor más importante de dilatación que la presencia de disfunción valvular.

2.2 CLASIFICACIÓN

De forma general, la dilatación y el AA pueden clasificarse por su morfología y localización. Morfológicamente, se clasifican en fusiformes o saculares. Los fusiformes

tienen una dilatación uniforme que afecta a la totalidad de la circunferencia de la pared aórtica, mientras que en los saculares, la dilatación es excéntrica.

En cuanto a la localización, se ha considerado el segmento de aorta torácica afectado: raíz aórtica, AoAsc, arco aórtico o aorta descendente^{253-255, 264-266}. Los estudios de individuos con VAB demuestran que, a pesar de un predominio de dilatación de AoAsc, existen otras formas de presentación de la afectación aórtica. Esto ha llevado a proponer diversas clasificaciones fenotípicas que consideran el segmento afectado y la relación entre los diámetros de diferentes segmentos. La primera clasificación fue propuesta por Schaefer en un estudio ecocardiográfico que incluyó 191 pacientes con VAB²⁸. Se definieron tres fenotipos aórticos según las dimensiones relativas de SV, unión sinotubular (UST) y AoAsc (figura 5).

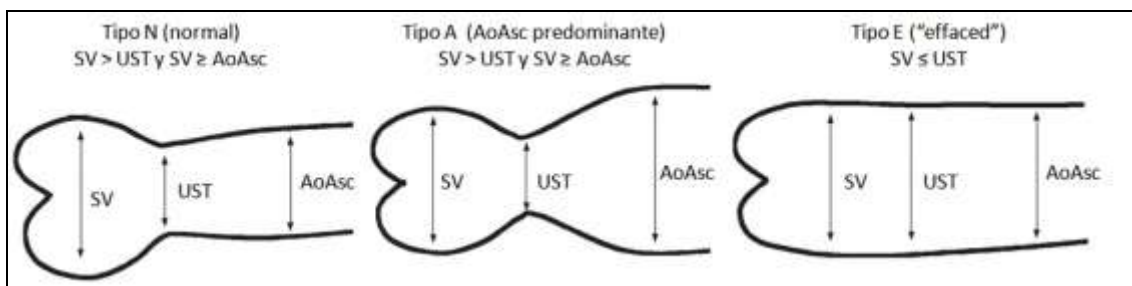


Figura 5: Clasificación de los fenotipos aórticos según Schaefer²⁸.
SV: senos de Valsalva; UST: unión sinotubular; AoAsc: aorta ascendente

La anatomía aórtica más frecuente fue la correspondiente al fenotipo N (normal), tanto de forma general (54,1%) como en el grupo de pacientes con fenotipo de apertura valvular anteroposterior o tipo 1 (fusión coronárica derecha e izquierda) (60%). El tipo A (dilatación predominante de AoAsc) afectó a un 38,7% de la población a estudio y fue el mayoritario (54%) en aquellos con fenotipo de apertura valvular derecha izquierda o tipo 2 (fusión coronárica derecha-no coronárica). El tipo E ("effaced") fue el morfotipo aórtico menos prevalente (7,2%). Si se analiza separadamente dilatación y fenotipos, se encuentra que la dilatación de AoAsc afectó

al 58,7% de pacientes con fenotipo A, frente al 11,2% con fenotipo N y 38,5% con fenotipo E.

Posteriormente, Fazel et al. estudiaron en 64 pacientes con VAB los diámetros aórticos mediante técnicas de imagen que posibilitaran la evaluación de segmentos no valorables por ecocardiograma (TC/RM)²²⁵. Los resultados confirmaron que la AoAsc era el segmento aórtico de mayores dimensiones (media $45,9\pm 1.00\text{mm}$) y que, comparado con la aorta torácica descendente, el arco aórtico también estaba dilatado ($p<0.01$). La inclusión de todos los segmentos aórticos permitió distinguir cuatro fenotipos: tipo 1, dilatación de la raíz aórtica (13%); tipo 2, dilatación AoAsc (14%), tipo 3, dilatación AoAsc y arco aórtico (28%); tipo 4, dilatación conjunta de raíz aórtica, AoAsc y arco aórtico (45%). A diferencia de Schaefer, estos autores no encontraron relación entre el fenotipo valvular y aórtico. Esta descripción inicial no contemplaba la dilatación conjunta de raíz aórtica y AoAsc, aspecto que fue incluido en un estudio posterior llevado a cabo en 127 pacientes VAB²⁶⁷. La reclasificación de estos autores modifica la definición del grupo 1 en: 1A, dilatación de raíz aórtica con AoAsc normal (UST presevada) y 1B, dilatación de raíz aórtica y AoAsc con borramiento de la UST (Figura 6).

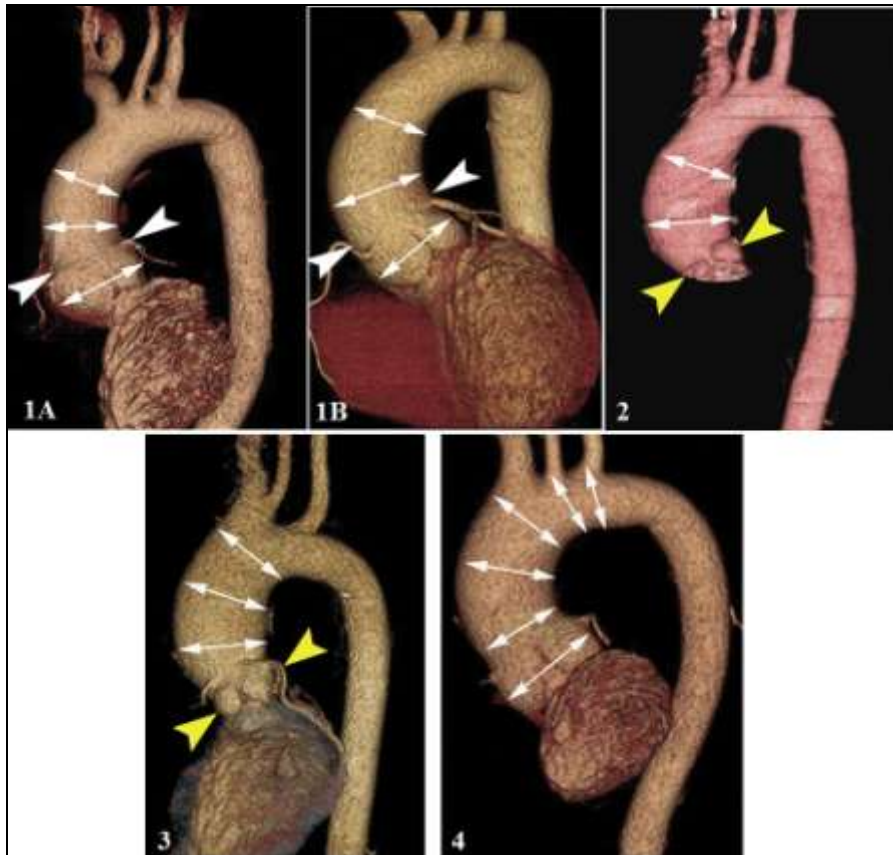


Figura 6: Clasificación de Fazel modificada de fenotipos aórticos. Flechas de doble punta blancas: segmentos aórticos dilatados. 1: dilatación de raíz aórtica; con unión sinotubular (puntas de flecha blancas) preservada (1A) o dilatada (1B); 2: dilatación aorta ascendente; 3: dilatación aorta ascendente y arco aórtico; 4: dilatación conjunta de raíz aórtica, aorta ascendente y raíz aórtica. Puntas de flecha amarillas identifican senos de Valsalva no dilatados en fenotipos 2 y 3

La evidencia de diferentes patrones de afectación aórtica asociada a VAB, y la extensión de la afectación al arco aórtico hace necesaria una evaluación minuciosa e individualizada de cada caso. En caso de precisar cirugía, es necesario sopesar el beneficio-riesgo de abordar un amplio segmento de aorta, o bien plantear un seguimiento conservador con técnicas de imagen.

2.3 PATOGENIA

La etiopatogenia de la dilatación aórtica en individuos con VAB continúa siendo un tema de controversia entre dos teorías²³⁹. Una defiende que la dilatación aórtica sería consecuencia de la turbulencia del flujo sanguíneo, de modo que este factor

hemodinámico es el agente primario que, actuando desde la vida fetal, da como resultado diferentes grados de degeneración aórtica inducida por el estrés parietal. Aunque esta hipótesis tiene la ventaja de su relativa simplicidad, algunos estudios sugieren que las alteraciones hemodinámicas por sí solas no serían las responsables de la dilatación aórtica²⁶⁸. La segunda teoría apoya la hipótesis de un defecto congénito innato en la estructura aórtica. La asociación entre la alteración de la válvula y la enfermedad aórtica se explicaría por patrones de desarrollo anormal de las células de la cresta neural, y las anomalías estructurales ocurrirían a nivel celular, independientemente de las lesiones hemodinámicas⁵⁴. Esta teoría ha ganado popularidad en las últimas dos décadas, lo que ha llevado a abogar por un abordaje más agresivo de la aorta proximal en pacientes con VAB. Ciertas líneas de evidencia dan robustez a la hipótesis de la debilidad congénita de la pared aórtica:

(a) En individuos con VAB (incluidos niños) con válvula normofuncionante, se ha observado una dilatación significativa de la aorta proximal en comparación con controles ajustados por edad. Sin embargo, no debe olvidarse que una VAB “normofuncionante” es intrínsecamente estenótica, con un flujo turbulento excéntrico incluso en ausencia de gradiente transvalvular. Los estudios con RM (4dflow) han demostrado que este flujo crea patrones helicoidales en la aorta proximal que pueden actuar durante largos periodos de tiempo y conducir a lesiones asimétricas de la pared aórtica inducidas por estrés, responsables de la dilatación de segmentos aórticos específicos²⁶⁹. Estas alteraciones de flujo se presentan en la AoAsc del 75% de los pacientes con VAB y en ninguno con VAT²⁶⁹. La intensidad y la dirección del jet podrían facilitar la estratificación de riesgo de formación de aneurismas. El fenotipo valvular condiciona jets de diferente orientación que podrían explicar diferentes patrones de

dilatación por la distribución del estrés de cizallamiento sobre la pared de la aorta. Así, la dilatación aórtica dependería más del tipo de turbulencia que de la severidad de la disfunción valvular. Sin embargo, no todos los estudios son consistentes en relacionar el fenotipo valvular y la afectación aórtica.

(b) Los pacientes con VAB tienen mayores dimensiones de raíz aórtica y AoAsc que individuos con VAT, tras ajustar por la severidad de las lesiones valvulares²⁷⁰. Sin embargo, estos estudios no analizaron la excentricidad del flujo que tiene lugar a través de una VAB.

(c) La dilatación de AoAsc puede progresar incluso tras el RVAo²⁷¹, aunque no todos los autores defienden este punto^{272, 273}

(d) La demostración de anomalías histológicas tipo degeneración quística de la media en la pared aórtica de individuos con VAB, refuerza la hipótesis de una alteración estructural innata. El porcentaje de individuos con VAB que presentan esta degeneración (45%) es significativamente superior al compararlos con grupos similares de individuos con VAT²⁷⁴. Este hallazgo ha sido reportado incluso antes de la formación de aneurismas, puede que esté determinado genéticamente, y consiste en una reducción de los componentes de la matriz extracelular con aumento de los enzimas de la degradación, que lleva a una apoptosis prematura de las células musculares lisas de la capa media^{165, 170}. Las metaloproteinasas de la matriz (MPM) son endopeptidasas que actúan en la renovación de la matriz celular. Analizando muestras de aorta torácica proximal de pacientes con AA y VAB, se ha demostrado que la actividad MPM está aumentada, por lo que se sospecha que debe tener un papel en su patogénesis. Las propiedades elásticas anormales, dilatación y fragmentación de los componentes elásticos

de la pared aórtica de los pacientes con VAB podrían estar asociadas a un aumento de la expresividad de las MPM^{165, 170, 275, 276}.

Fedak et al. estudiaron los componentes de la matriz en arteria pulmonar y aorta de pacientes con VAB y VAT y encontraron una reducción del contenido en fibrilina-1 en los pacientes con VAB, independientemente de la función valvular y la edad. La actividad del enzima MPM-2 duplicaba la presente en VAT, y se correlacionaba con el diámetro de la aorta¹⁷⁰. El déficit de fibrilina-1 produce separación de las fibras musculares lisas, ruptura de la matriz celular y muerte celular, a lo que contribuye el aumento de actividad de las MPM.

El estudio de pacientes intervenidos por disfunción de VAB mediante la técnica de Ross demostró cómo el autoinjerto pulmonar tendía a dilatarse, especialmente si había dilatación aórtica preintervención²⁷⁷. También en pacientes con aneurisma de aorta torácica se ha encontrado un 30% de dilatación de la arteria pulmonar¹⁴¹. El tronco de la arteria pulmonar y la aorta tienen un origen embriológico común en el conotruncus, lo cual hace pensar que una alteración innata en el desarrollo juega un importante papel en la dilatación aórtica.

Resulta interesante remarcar que, aunque los cambios histológicos que ocurren en la pared aórtica son similares en individuos con VAB y con síndrome de Marfan, la distribución de estos cambios difiere entre ambas entidades, y también en aneurismas de pacientes con VAT (Tabla 5). Esto sugeriría el papel de factores hemodinámicos sobre el desarrollo de cambios reactivos para el remodelado aórtico.

(e) Finalmente, se ha sugerido que la VAB tiene una elevada heredabilidad, con importante determinación genética, aunque el patrón de transmisión no es del todo conocido (penetrancia incompleta, expresividad variable). Existe agregación familiar de

individuos con VAB, de forma que la prevalencia de esta alteración en FPG ronda el 9%. Algunos estudios han observado que esta agregación se extiende a la patología aórtica, de forma que hasta un tercio de los FPG de individuos con VAB pueden presentar dilatación/aneurisma aórtico o DAo, tengan o no VAB^{141, 278, 279}

Aunque se han sugerido múltiples dianas genéticas para la enfermedad aórtica en individuos con VAB, ninguna ha podido demostrarse firmemente como responsable de la dilatación aórtica en VAB.

Tabla 5. Histopatología diferencial de la degeneración quística de la media en diversos tipos de aneurisma aórtico

| Característica | Aneurisma VAB | Aneurisma Marfan | Aneurisma VAT |
|--------------------------------------|--|------------------|-------------------------------------|
| ↓componentes MEC | ↑apoptosis CMLV: ↓producción proteínas MEC | | |
| | Fragmentación de elastina: pérdida de soporte estructural y elasticidad | | |
| | Defecto de FB-1: separación de CMLV de la elastina y colágeno de la matriz (disrupción de la matriz) | | Cambios de grado menor |
| ↑Enzimas de degradación de la matriz | ↑ MPM-2 ↑ MPM-9 ↑ MPM2/ITMP-1 | ↑MMP-12 | ↑MMP-13 |
| Distribución DQM | Asimétrica | Circunferencial | Confinado a la region aneurismática |

VAB: válvula aórtica bicúspide; VAT: válvula aórtica tricúspide; MEC: matriz extracelular; CMLV: células del músculo liso vascular; FB: fibrilina; MPM: metaloproteasas de matriz; ITMP: inhibidor tisular de metaloproteinasa

2.4. HISTORIA NATURAL

2.4.1. Tasa de dilatación

Se ha documentado dilatación desde la edad infantil, lo que sugiere que este proceso tiene su inicio en etapas tempranas de la vida. La información acerca del ritmo de progresión de la dilatación aórtica asociada a VAB es variable, con cifras que oscilan desde 0,3 hasta 1,2mm/año²⁶⁸. En el estudio del condado de Olmsted, la prevalencia

de dilatación aórtica (>40mm) fue del 15%, y en un subgrupo de pacientes con mediciones seriadas, la prevalencia aumentó al 19%⁷⁹. Aunque existen numerosos factores de riesgo asociados al ritmo de progresión de la dilatación (presión arterial elevada, sexo masculino, disfunción valvular significativa), la variable con mayor peso probablemente sea la edad. Estudios realizados tanto en población pediátrica como adulta demuestran que, al compararlos con los aneurismas asociados con VAT, los casos de VAB progresan con mayor rapidez y se presentan a edades más tempranas^{268, 280}. Existen discrepancias acerca de la asociación entre fenotipo valvular, fenotipo aórtico y ritmo de progresión²⁸¹. Inicialmente se pensó que las aortas con mayor diámetro inicial tenderían a progresar más rápidamente, y que este incremento sería mayor en la porción media de AoAsc. Sin embargo, estudios recientes observan que el diámetro basal y fenotipo valvular no determinan el ritmo de progresión, que es máximo en AoAsc (0,42mm/año). A diferencia del síndrome de Marfan, el ritmo de crecimiento de la raíz aórtica es lento (0,21mm/año) y hay un porcentaje elevado de individuos con VAB (hasta 42%) que pueden considerarse “no-progresores”. Estos datos permiten actitudes más conservadoras a la hora de plantear indicaciones y estrategias quirúrgicas²⁸².

2.4.2. Disección y ruptura aórticas

La complicación más temida de los individuos con VAB es la DAo. El riesgo de esta complicación ha sido ampliamente debatido, con prevalencias que varían según la cohorte estudiada^{8, 260} y que han ido arrojando cifras menores a medida que se han mejorado sesgos de inclusión y parámetros de seguimiento en estudios longitudinales con amplio seguimiento^{268, 283}. Series recientes muestran riesgos de DAo del 0,1% por

paciente y año⁸⁰, con una incidencia en el seguimiento a 25 años de sólo el 0,5%⁸¹. Además, parece que la disección o ruptura de AA asociados a VAB tienen tasas de incidencia y ocurren en un rango de diámetros similares a los aneurismas de otras etiologías (media: 60±12mm; rango: 30-108mm)^{268, 284}. El incremento de riesgo de complicaciones evidenciado en numerosos estudios podría ser un reflejo de la mayor prevalencia de dilatación y ritmo de progresión en VAB, y que se presenta a una edad inferior que en los AA de etiología idiopática^{268, 283}. Además de la edad, ritmo de progresión y, posiblemente la insuficiencia valvular, hay otros factores de complicaciones. Entre ellos destaca la presencia de CoAo, que refuerza así la interacción entre VAB, CoAo y anomalías intrínsecas de la pared aórtica^{181, 182}.

De todo lo anterior se desprende que, en el momento actual, el conocimiento acerca de por qué algunos individuos con VAB se disecan y otros no es escaso⁸¹. Es más, las herramientas clínicas para la estratificación de riesgo de complicaciones en pacientes con VAB son sólo moderadamente eficaces, ya que los eventos catastróficos pueden acontecer en pacientes con diámetros inferiores a los umbrales “de riesgo”²⁸⁴, e individuos con diámetros bastante superiores a ese umbral nunca se complican⁸¹.

2.5. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y AORTOPATÍA FAMILIAR

Ya ha sido comentada previamente la base científica que sustenta un patrón de herencia de base genética para la presencia de VAB^{48, 73, 100, 145, 151, 153}. Estudios familiares de base genética también apoyan el componente hereditario de la dilatación y el aneurisma de aorta torácica (AAT)^{174, 285, 286}. La frecuente asociación entre VAB y AAT, y la observación de una arquitectura tisular anormal en pacientes con VAB llevó a postular un defecto subyacente común^{131, 274}. Estudios en humanos han demostrado

que la prevalencia de dilatación aórtica está aumentada en FPG de individuos con VAB^{48, 137, 278, 287} con evidencia posterior de una etiología conjunta¹⁴¹.

En el estudio llevado a cabo por Huntington et al. se encontró dilatación de AoAsc en ausencia de VAB u otras anomalías valvulares en 5 (2,9%) de 169 familiares¹³⁷. Sin embargo, la comparación de dilatación aórtica en FPG de familias con VAB hereditaria (4 individuos) frente a VAB no familiar (1 individuo) no resultó estadísticamente significativa ($p=0,14$)¹³⁷. El porcentaje de FPG con dilatación de la raíz aórtica en presencia de VAT encontrado por Martin et al. fue similar (2,8%).

En un estudio pionero, Dietz y cols. Llevaron a cabo una evaluación exhaustiva de múltiples genealogías familiares en las que había segregación de VAB y aneurisma de AoAsc, lo que sugería que ambas entidades serían manifestaciones primarias de un defecto genético común con expresión variable²⁸⁸. En un paciente con VAB y AA se identificó la presencia de una delección intersticial “de novo” en el cromosoma 15. Diez familias que segregaban para VAB y AA fueron genotipadas. Nueve fueron consistentes con ligamiento a esta región del cromosoma 15q con una puntuación máxima (LOD score) de 3,60²⁸⁸.

En una evaluación prospectiva de 11 familias con VAB y aneurisma de AoAsc, 6 de las familias presentaban al menos dos familiares con VAB y aneurisma de aorta torácica, generalmente en generaciones sucesivas¹⁴¹. Los portadores obligados presentaban tanto penetrancia parcial (VAB aislada) como penetrancia incompleta. Cabe resaltar que, al menos un miembro de cada una de las 11 familias presentaba aneurisma de aorta torácico en ausencia de VAB. De los 96 familiares evaluados a partir de probandos afectados, 45 (47%) tuvieron aneurisma aórtico con o sin VAB. La máxima dilatación aórtica fue máxima por encima de la UST en 9 de las 11 familias. Se

observó DAo en 6 de las 11 familias, con afectación de individuos con y sin VAB. Estos datos son consistentes con el concepto de VAB como un trastorno autosómico-dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta¹⁴¹. Los autores sugieren que todos los familiares, incluyendo aquellos sin VAB, requieren un seguimiento con protocolos de imagen especialmente orientados a valorar los segmentos aórticos por encima de la UST¹⁴¹.

2.6. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La realización de un ETT debe ser la primera aproximación diagnóstica en individuos con diagnóstico o sospecha de VAB, ya que además de la valoración valvular, identifica la presencia de dilatación de raíz aórtica y/o AoAsc y permite su seguimiento evolutivo. El rango normal aceptado (diámetro de raíz aórtica y AscAo <21mm/m²) debe ajustarse por edad y sexo. Estas mediciones se correlacionan estrechamente con las obtenidas por TC²⁸⁹ y RM²⁹⁰. Sin embargo, el ETT no es capaz de visualizar la totalidad de AoAsc y por tanto podría no detectar el punto de mayor diámetro, típicamente localizado entre porción proximal y media de AoAsc. Por eso se recomienda confirmar la patología aórtica con una de estas técnicas, preferiblemente RM. Si la ETT es adecuada, ha habido una buena correlación entre mediciones de ETT y de TC/RM, y no se aprecia dilatación aórtica, se puede mantener seguimiento anual con ETT. Los intervalos dependerán de la tasa de dilatación y/o antecedentes familiares de complicaciones aórticas.

Cuando se observe un crecimiento anual >3mm o un diámetro por ETT ≥45mm, debe comprobarse la medición con otra de las técnicas (TC/RM). Para diámetros confirmados ≥45mm debe hacerse seguimiento de AoAsc anual; este seguimiento será

por RM (TC si no es posible con RM) cuando la fiabilidad de las mediciones por ETT no sea suficiente^{291, 292} (Figura 7).

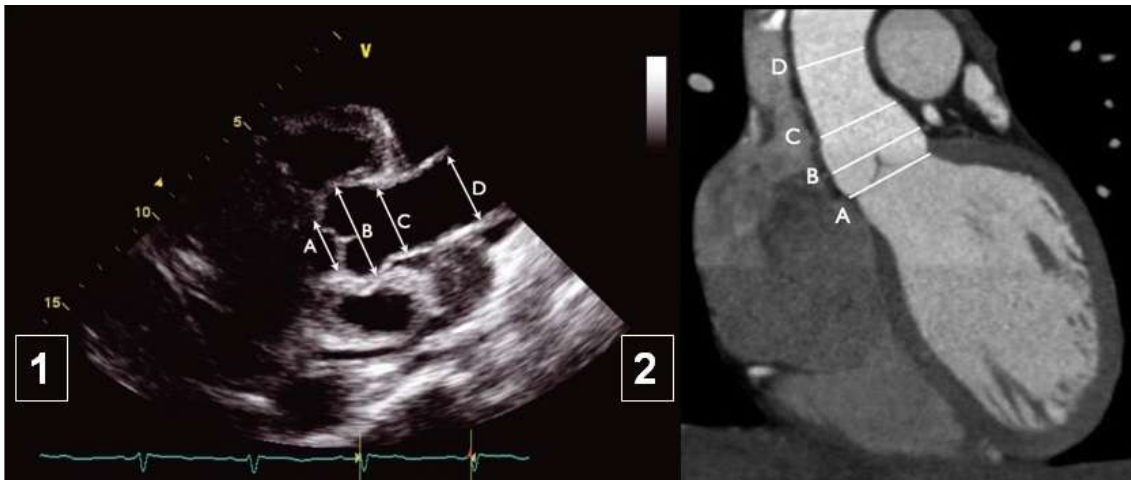


Figura 7: Mediciones aórticas por distintas técnicas de imagen: 1) ecocardiograma transtorácico en proyección paraesternal eje largo; 2) tomografía computerizada multidetector utilizando la técnica de doble oblicuidad. Se representan los diámetros obtenidos en varios segmentos aórticos: A) anillo valvular; B) senos de Valsalva; C) unión sinotubular; D) aorta ascendente

Finalmente, debería de contemplarse el cribado de FPG de pacientes con VAB para detectar anomalías valvulares, pero también dilatación aórtica. El ETT es una técnica fiable para detectar anomalías cardíacas estructurales^{278, 293}.

Sin embargo, la historia natural de los FPG con aorta normal o ligeramente dilatada, incluso con VAT, es desconocida. Por ello, son necesarios estudios prospectivos y un largo seguimiento que permitan conocer la tasa de progresión y así establecer el intervalo de tiempo entre estudios de imagen²³⁹.

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evidencia científica disponible acerca de VAB ha crecido de forma exponencial en las dos últimas décadas. Sin embargo, existen aspectos aún controvertidos que dificultan la toma de decisiones y protocolización adecuada de la práctica asistencial en estos individuos, tanto en unidades de Cardiología general, como en las unidades especializadas de cardiopatías congénitas del adulto o de patología aórtica.

Por un lado, se desconoce el riesgo de recurrencia de VAB en nuestra población, es decir, el riesgo que los descendientes de un individuo portador de VAB tienen de padecer la misma afectación. Por otro, la definición de fenotipos valvulares con una patogenia diferente sugiere que su historia natural y patrón de herencia también sean distintos. Finalmente, la asociación de alteraciones valvulares y aórticas y el posible origen genético (e independiente) de ambas anomalías induce a pensar en una entidad global (“aortopatía bicúspide”) en la que la expresión de cada componente es variable, así como su patrón de herencia. Dentro de una misma familia, podrían darse casos con afectación valvular o aórtica aisladas, o bien ambas en combinación. La dilatación aórtica es un fenómeno progresivo y debe ser evaluado en el contexto temporal de la vida del individuo. Se sospecha que hay predictores de dilatación que desconocemos, y por tanto la protocolización de un seguimiento aórtico en familiares continúa siendo un reto por resolver²⁷⁸.

Estas incógnitas tienen relevancia clínica, pero también social, familiar y económica. El presente trabajo analizará algunas de ellas.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A) HIPÓTESIS:

- 1.- La VAB es una patología con base genética que afecta varios individuos de una misma familia, y que incluye tanto VAB como anomalías de la aorta torácica
- 2.- El tipo morfológico de VAB determina un patrón diferente de alteraciones extravalvulares, e influye en el riesgo de dilatación aórtica y otras complicaciones, presentes tanto en individuos con VAB como en FPG con válvula aórtica normal.

B) OBJETIVOS

1.-Objetivo principal:

Someter a prueba la hipótesis principal, identificando la incidencia familiar de VAB y dilatación de AoAsc.

2.-Objetivos intermedios:

- a) Determinar la congruencia familiar en la representación fenotípica de VAB.
- b) Relacionar la dilatación de la AoAsc con el fenotipo valvular y/o disfunción valvular.
- c) Determinar la asociación de VAB con otras malformaciones cardiovasculares en pacientes y FPG, y su relación según el fenotipo valvular.

CAPÍTULO IV

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-Población a estudio

Se realizó una búsqueda retrospectiva de los pacientes con edad superior a 14 años con diagnóstico de VAB en de la base de datos ecocardiográfica del servicio de Cardiología de nuestro hospital entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011. Se revisaron todos los exámenes ecocardiográficos para confirmar el diagnóstico de VAB. Los criterios de inclusión para los probandos se basaron en el diagnóstico de VAB por ecocardiograma. Si la presencia de VAB no podía confirmarse o las imágenes no podían ser recuperadas, los casos eran excluidos. Otros criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad del tejido conectivo con afectación aórtica (i.e. síndrome de Marfan o Ehler-Danlos), RVAo previo o incapacidad para otorgar el consentimiento informado. Un grupo adicional de pacientes VAB se identificaron como parte del brazo prospectivo del estudio, con inclusión de pacientes sometidos a estudio ecocardiográfico tras la fecha de cierre del reclutamiento retrospectivo. Los criterios de inclusión y exclusión de este grupo fueron idénticos a los mencionados para el brazo retrospectivo. Una vez identificado este grupo de probandos, se obtuvo una historia familiar detallada (mínimo de tres generaciones) para cada individuo incluido. Se realizó una historia médica completa de cada probando, y todos los participantes dieron consentimiento por escrito para su participación. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital.

Los FPG de cada probando que consentían su participación en el estudio eran incluidos en el estudio. No hubo edad límite para el reclutamiento de familiares. En el caso de identificar afectación valvular en este grupo, los FPG cada caso individual eran evaluados, de acuerdo con una estrategia de cribado secuencial (muestreo en cascada). Cuando la historia familiar identificaba afectación en familiares de segundo

grado, el cribado se extendía a sus FPG. Los familiares con VAB intervenida podían ser incluidos, pero la determinación de la morfología valvular sólo era tomada en cuenta para el análisis si era posible confirmar la anatomía valvular mediante una técnica de imagen previa al procedimiento (ecocardiograma, RM, TC), o bien mediante la confirmación anatomopatológica de la pieza quirúrgica escisionada durante la intervención. La ausencia de un diagnóstico morfológico de la anatomía valvular en estos sujetos no impedía su inclusión para la valoración de diámetros aórticos. Se consideraron criterios de exclusión en este grupo la incapacidad para otorgar consentimiento informado o la presencia de enfermedad del tejido conectivo con afectación aórtica (ejemplo. Síndrome de Marfan o Ehler-Danlos)

2.-Ecocardiograma

Los pacientes fueron sometidos a un ETT completo que incluía las modalidades de ecocardiograma modo-M, bidimensional y ecocardiograma-Doppler mediante la utilización de un ecocardiógrafo Vivid 7 (General Electric, Horten, Noruega). Todos los FPG disponibles fueron abordados del mismo modo mediante ETT. Se realizó ETE en un subgrupo de pacientes en el que el ETT era de pobre calidad o por razones clínicas (sospecha de EI, valoración preoperatoria, etc). Los estudios ecocardiográficos eran almacenados digitalmente y posteriormente analizados *off-line* mediante el software interno ecocardiográfico (Echopak. GE Vivid 7, General Electric Ultrasound). Un ecocardiografista experimentado analizó todos los estudios (AC). Una proporción de estudios seleccionada al azar fue evaluada por un segundo ecocardiografista (GT); no hubo cambios de interpretación en los 20 estudios revisados.

El examen ecocardiográfico incluyó estudios en movimiento de las válvulas aórtica, mitral, tricúspide y pulmonar, así como diversas secuencias en modo M y bidimensionales de varias estructuras, entre las que se incluyeron el TSVI, anillo valvular, raíz aórtica, UST, AoAsc, cayado aórtico, aorta torácica descendente y aorta abdominal, así como grosor parietal del ventrículo izquierdo y dimensiones de cavidades cardiacas. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue evaluada por el método de Simpson biplano²⁹⁴ y estimación visual²⁹⁵.

Válvula aórtica:

La morfología valvular aórtica fue examinada tanto en sístole como en diástole en proyección paraesternal eje corto mediante ETT o ETE a 45⁰. El diagnóstico de VAB se basó en la presencia de 2 únicos velos aórticos. Se llevó a cabo un examen fenotípico exhaustivo de en todos los probandos y familiares⁴⁸. Las VAB se clasificaron como “típica”, con velos en posición anterior y posterior (AP) (fusión de velos coronárico derecho e izquierdo), cuando las comisuras estaban dispuestas a las 4-10, 5-11 o 3-9 de las agujas del reloj, y “atípica”, con velos de disposición derecha e izquierda (DI) (fusión de velos coronárico derecho y no coronárico), cuando las comisuras estaban dispuestas a las 1-7 o 12-6 de las agujas del reloj^{6, 33, 177}. La variante de fusión de velos no coronárico y coronárico izquierdo se consideró sólo en el caso de rafe residual que verificara dicha fusión; este fenotipo se incluyó dentro del grupo de VAB “atípica”, con velos en posición DI debido a su escasa frecuencia como para considerarla un grupo aislado^{25, 28}.

También se registró la presencia de rafe y el “doming” sistólico. El rafe se definió como una cresta o prominencia en uno de los velos, que se extendía desde la pared aórtica

hasta el borde libre del velo²⁰. Así, pudieron identificarse hasta 4 subtipos de VAB: típica con y sin rafe, y atípica con y sin rafe^{79, 81}(Figura 8).

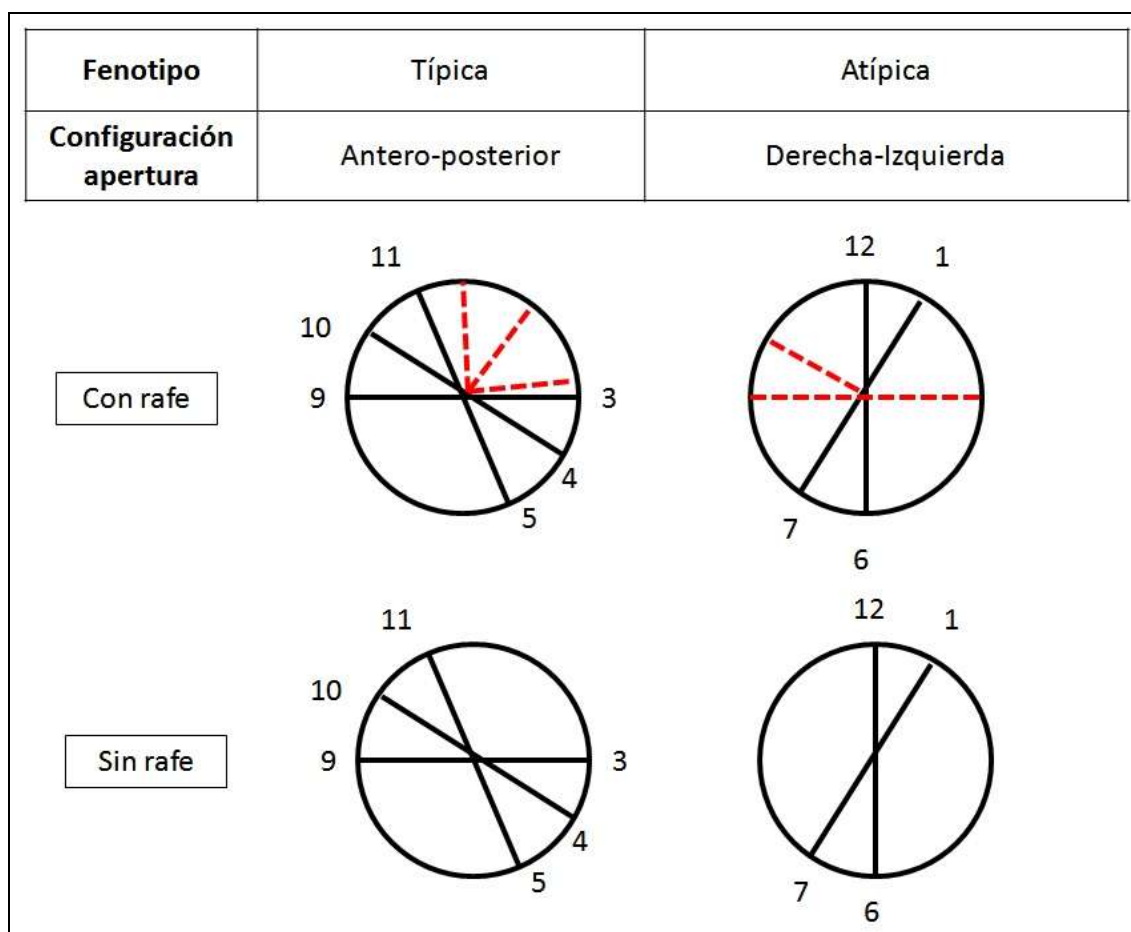


Figura 8: Clasificación fenotípica de VAB de acuerdo con la fusión de velos, configuración de apertura y presencia de rafe. Las líneas continuas en negro marcan la orientación de los de velos anterior-posterior y derecho-izquierdo en los fenotipos típico y atípico, respectivamente, según la clasificación considerada en el texto (configuración según las agujas del reloj). La líneas rojas discontinuas marcan la posición del rafe, en los casos en los que esté presente.

Características adicionales en la evaluación de una VAB incluyeron redundancia de velos, engrosamiento y cierre excéntrico. La calcificación valvular fue valorada mediante una escala semicuantitativa de acuerdo con la localización y extensión de los depósitos nodulares, y la densidad de calcio por ecocardiografía²⁹⁶. La degeneración o engrosamiento valvular fueron evaluadas de forma análoga con una puntuación semicuantitativa, según las recomendaciones conjuntas de sociedades europea y

americana de ecocardiografía: 0 (normal), 1 (alteración leve), 2 (alteración moderada), 3 (alteración severa con restricción de movilidad)²⁹⁶.

Para el análisis de la función valvular se utilizaron una combinación de métodos Doppler: la severidad de la EAO fue valorada por la velocidad máxima, gradiente máximo y gradiente medio transtorácico²⁹⁷, así como por el área valvular efectiva (AVA) calculada por ecuación de continuidad y clasificada en grados siguiendo las recomendaciones vigentes^{82, 84}. La valoración de la IAo se basó en la extensión del jet utilizando los criterios por Doppler color (clasificación en tres grados: mínima o ausente, ligera, moderada-severa)²⁹⁸, en la vena contracta, anchura del jet, y presencia y cuantificación del flujo diastólico retrógrado en aorta torácica descendente^{299, 300}. La etiología de la IAo se clasificó como: prolapso de velos, degeneración valvular (engrosamiento de velos y restricción de movilidad), dilatación aórtica o indeterminada.

En el análisis de la población familiar con historia de intervención valvular, se recogieron datos a partir de revisión de historias clínicas y, cuando estaban disponibles, reevaluación de estudios ecocardiográficos. En estos casos, el estado de función valvular quedaba definido por el registro preoperatorio. En algunos individuos, no fue posible determinar el estado valvular mediante ecocardiografía (pobre calidad, procedencia de otro centro); en estos, se revisaron los informes quirúrgicos y otras técnicas de imagen (TC, RM) en las que pudiera confirmarse el diagnóstico de VAB y el estado de función valvular. En el caso de disponer exclusivamente de los informes, se aceptaba el estado de función valvular, pero no se consideraba para el análisis morfológico de la válvula.

Dimensiones y morfología aórtica:

Las mediciones del TSVI se realizaron en protosístole utilizando la imagen ampliada (zoom) del TSVI por proyección paraesternal eje largo, siguiendo técnica *inner-inner*. Todas las mediciones de la aorta fueron realizadas por la técnica *leading-edge to leading-edge* en telediástole^{251, 301} en imágenes fijas bidimensionales a 7 niveles (figura 9): 1) el anillo aórtico fue medido en los puntos de inserción de los velos a la pared aórtica; 2) los SV se midieron el su mayor diámetro, perpendicular al seno coronárico derecho e izquierdo (o no coronárico); 3) la UST se midió en el punto en que los SV se continúan como aorta tubular; 4) la AoAsc se midió en el máximo diámetro visualizado; 5) el arco aórtico se midió desde una ventana supraesternal entre la arteria innominada y la carótida izquierda; 6) la aorta torácica descendente se midió en el máximo diámetro obtenido desde proyección supraesternal, distal a la salida de arteria subclavia; 7) la aorta abdominal se midió en el máximo diámetro obtenido por la proyección subcostal, a la izquierda de la vena cava inferior. Cuando se visualizaban menos de 4 cm de AoAsc, la medición se realizaba lo más distal al plano de cierre de la válvula aórtica, desde ventanas supraesternal y paraesternal derechas, y se registraba el mayor diámetro obtenido. Las mediciones en telediástole se identificaban por el comienzo del QRS en el electrocardiograma o, si el electrocardiograma no estaba disponible o era inadecuado, por el cierre de la válvula aórtica y el movimiento hacia debajo de la pared aórtica.

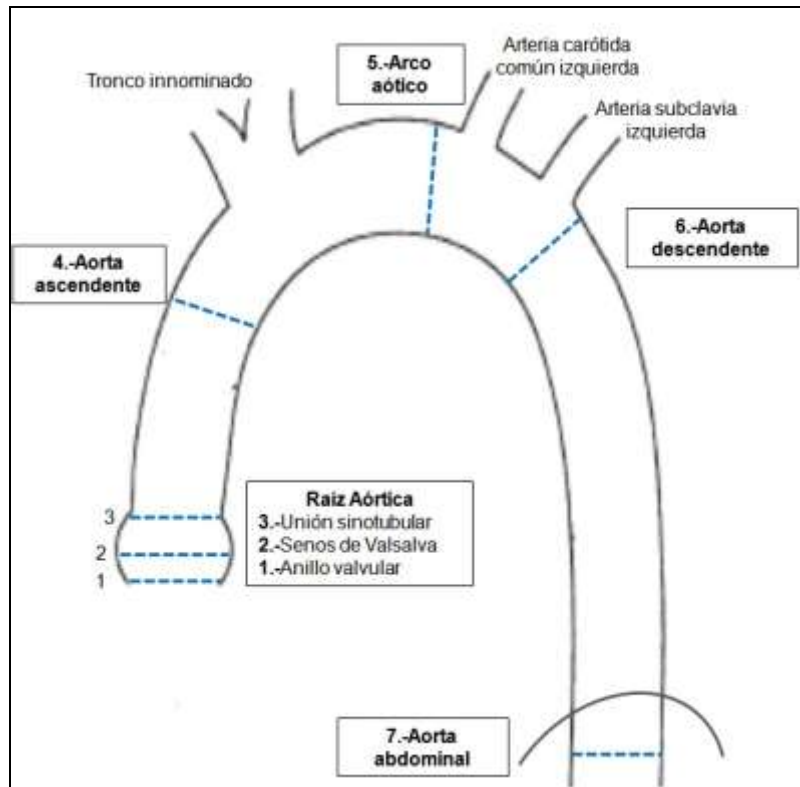


Figura 9: Segmentos considerados para la obtención de mediciones aórticas por ecocardiograma

Se consideró dilatación aórtica cuando el diámetro indexado de SV o AoAsc era mayor a $21\text{mm}/\text{m}^2$ ²⁵¹. Además, para la raíz aórtica se tuvo en cuenta el valor de Z-score, definido como el número de desviaciones estándar por encima o por debajo del diámetro medio predicho para un individuo. Se consideró que la raíz aórtica estaba dilatada cuando su Z-Score era ≥ 2 , utilizando la fórmula de Cornell²⁵¹.

De acuerdo con la relación entre diámetros aórticos a diferentes niveles, se consideraron los fenotipos aórticos definidos por Schaefer²⁸ (figura 10): definieron 3 fenotipos aórticos: 1) Normal: $\text{SV} < 21\text{mm}/\text{m}^2$ y $\text{AoAsc} < 21\text{mm}/\text{m}^2$; 2) dilatación predominante de SV: $\text{SV} \geq 21\text{mm}/\text{m}^2$ y $\text{SV} > \text{AoAsc}$; 3) dilatación predominante de AoAsc: $\text{AoAsc} \geq 21\text{mm}/\text{m}^2$ y $\text{AoAsc} > \text{SV}$.

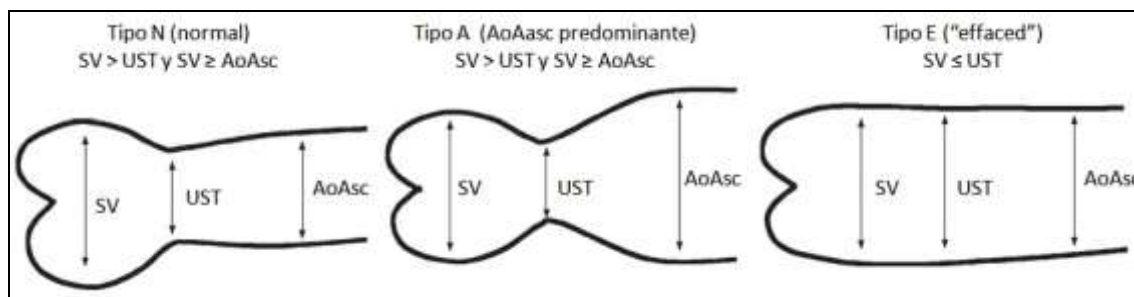


Figura 10. Clasificación de los fenotipos aórticos según Schaefer²⁸
 SV: senos de Valsalva; UST: unión sinotubular; AoAsc: aorta ascendente

Otras malformaciones cardiovasculares (MCV)

En el caso de presentar otras MCV, se mencionaba tanto su presencia como sus características y severidad. Toda la información disponible mediante anamnesis, revisión de historia clínica y relativa a situación de reparación (en los casos pertinentes) eran recogidas en el estudio.

3.-Análisis estadístico

Los datos se presentaron como media \pm desviación estándar (DE) para variables continuas, y como porcentajes para variables categóricas. Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron utilizando el test de chi-cuadrado con los grados de confianza adecuados (aplicando el test exacto de Fisher cuando estuviera indicado). Para la comparación de variables continuas se aplicó el test de la t-student. El análisis multivariante de las características clínicas basales y dimensiones aórticas a todos los niveles se realizó mediante regresión lineal. La edad, el sexo, el ASC y la función valvular fueron introducidos como covariable en el análisis multivariado de regresión lineal.

El riesgo relativo asociado a la presencia de VAB y su morfología (fenotipos descritos de acuerdo con la configuración de apertura y presencia de rafe) se calcularon

utilizando el método estándar³⁰². Se tomó como referencia una prevalencia de VAB del 0,9%^{2, 139, 217}. Se examinó la morfología de VAB en FPG para confirmar patrones de segregación y determinar si la concordancia entre probandos y FPG era mayor a la esperada por azar. Se identificaron todos los FPG con VAB y su fenotipo y se determinó la tasa de concordancia esperada. Este cálculo se obtuvo a partir de la probabilidad de concordancia para DI (frecuencia de DI en probandos x frecuencia de DI en no-probandos) más la probabilidad para la concordancia AP (frecuencia de AP en probandos x frecuencia de AP en no-probandos). Posteriormente se aplicó el test de bondad de ajuste de chi-cuadrado que permitió comparar la proporción de concordancia observada respecto a la esperada³⁰².

Los análisis estadísticos se realizaron en el programa estadístico SPSS 18.0 (Stata Corp, College Station, TX).

CAPÍTULO V

RESULTADOS

1.-Reclutamiento de probandos y cribado secuencial

Se identificaron y contactaron 120 probandos consecutivos. Todos los probandos fueron valorados en consulta ambulatoria para la realización de anamnesis, obtención de un árbol familiar (pedrigree) de 3 generaciones y realización de ETT. Doce casos fueron excluidos por estudio de imagen no definitivo para la presencia de VAB. Rechazaron participar 10 pacientes por incapacidad de contactar con sus familiares; 8 adicionales no fueron considerados para la inclusión debido a residencia en otra localidad que dificultaba la realización del estudio. Finalmente, se incluyeron 90 probandos, de los que 65 (72,2%) fueron varones, con edad media global de 45.9 ± 16.3 años.

Mediante la técnica de cribado secuencial, a partir de los 90 probandos se identificaron 507 familiares. De éstos, 96 (18,9%) habían fallecido, y 118 (23,3%) no estaban disponibles (rechazaron participar, residían en otra localidad o no acudieron a las repetidas citaciones realizadas). El cribado se extendió a familiares de segundo grado cuando la historia clínica o el ecocardiograma identificaba individuos adicionales con afectación valvular. Se incluyeron finalmente 293 familiares (Figura 11).

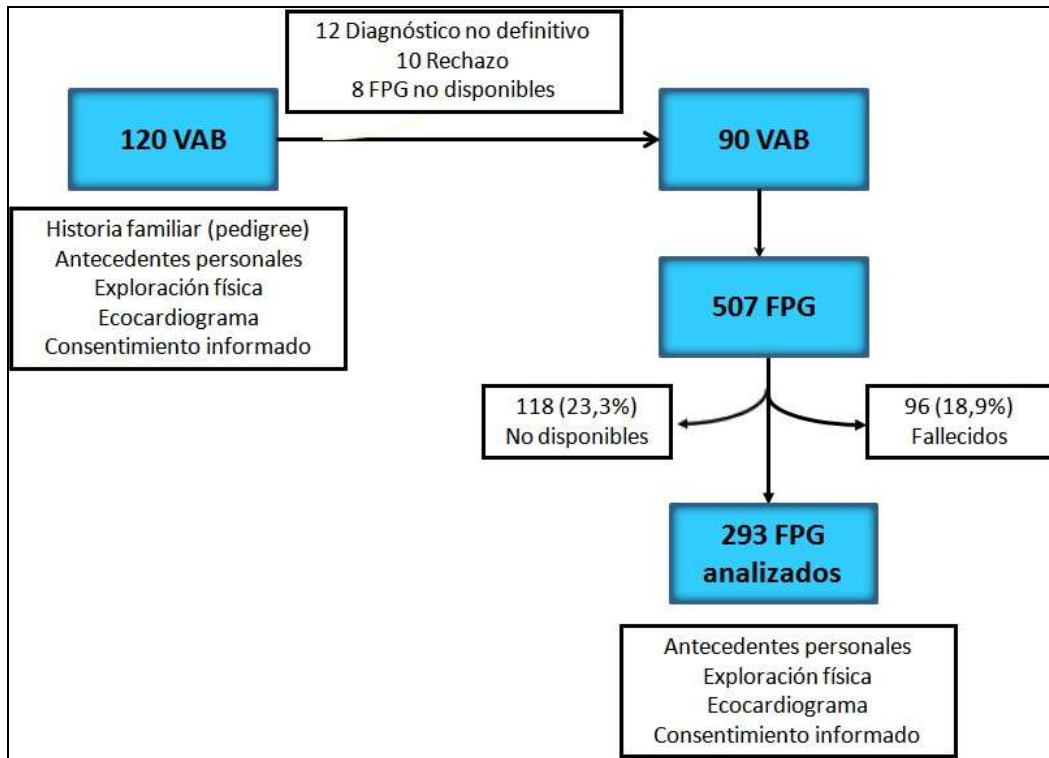


Figura 11: Diagrama representativo de la fase de reclutamiento de probandos y familiares para la obtención de muestra para el estudio
 VAB: Válvula aórtica bicúspide; FPG: familiares de primer grado

Se consiguió completar el cribado de todos los familiares candidatos en 60 familias (66,7%), con una media global de 3,2 individuos por familia (3,8 en familias completas; 2,2 en familias incompletas). La edad de los familiares osciló entre los dos meses y los 92 años, con una relación varón: mujer de 1,04 (149 hombres, 143 mujeres). Las características basales de probandos y FPG se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Características basales de la muestra a estudio (probandos y FPG)

| | Probandos | FPG | p | Global |
|---|----------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|
| N | 90 | 293 | | 383 |
| Varón <i>n</i> (%) | 65 (72,2) | 149 (51) | p<0,001 | 214 (56) |
| Edad (años) <i>media ± DE</i> | 45, ±16,3(16,9-79,6) | 43,2±19,1 (0,15-92,8) | p=0,222 | 45,9±16,3(16,9-79,6) |
| ASC (m ²) <i>media ± DE</i> | 1,85±0,2 (1,27-2,19) | 1,80±0,3 (0,25-2,56) | p=0,038 | 1,8 ±0,2 (1,27-2,19) |
| Hipertensión <i>n</i> (%) | 43 (48,8) | 68 (23,3) | p<0,001 | 111 (29,3) |
| Tabaquismo <i>n</i> (%) | 14 (15,9) | 71 (24,4) | p=0,184 | 85 (22,4) |
| Diabetes <i>n</i> (%) | 3 (3,4) | 15 (5,1) | p=0,695 | 18 (4,8) |
| Dislipemia <i>n</i> (%) | 23 (26,1) | 46 (15,8) | p=0,028 | 69 (18,2) |
| Tratamientos <i>n</i> (%) | | | | |
| -Betabloqueantes | 16 (18,2) | 15 (5,2) | p<0,001 | 31 (8,2) |
| -IECAs | 10 (11,4) | 30 (10,4) | p=0,844 | 40 (10,6) |
| -ARAI | 18 (20,5) | 25 (8,7) | p=0,004 | 43 (11,4) |
| -Antialdosterónicos | 1 (1,1) | 0 (0) | p=0,552 | 1 (1,1) |
| -ACA | 5 (5,7) | 11 (3,8) | p=0,545 | 16 (4,3) |
| -Estatinas | 12 (13,3) | 16 (5,5) | p=0,028 | 28 (7,3) |
| -Antiagregación | 8 (8,9) | 8 (2,73) | p=0,695 | 16 (4,2) |
| -Anticoagulación | 3 (3,3) | 6 (2) | p=0,844 | 9 (2,3) |
| Buena calidad imagen ETT | 83 (98,8) | 260 (99,6) | p=0,462 | 343 (99,4) |

FPG: familiares de primer grado; DE: desviación estándar; ASC: área de superficie corporal; IECAs: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la aldosterona; ACA: antagonistas de los canales del calcio; ETT: ecocardiograma transtorácico

No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad o ASC; sin embargo, la prevalencia de varones fue superior entre los probandos (72,2 vs 51%; p<0,001), que además mostraron un mayor perfil de riesgo cardiovascular, fundamentalmente a expensas de hipertensión arterial (48,8 vs 23,3%; p<0,001) y dislipemia (26,1 vs 15,8%; p=0,028). Esta diferencia se acompañó de mayor prescripción de medicación antihipertensiva (betabloqueantes y ARAII) e hipolipemiente (estatinas) entre los individuos de este grupo. Los estudios ecocardiográficos mostraron buena calidad de imagen en la mayoría de los individuos, sin diferencias entre grupos.

2.-Caracterización de válvula aórtica

De los 90 probandos, la VAB fue un hallazgo aislado en 67 casos, y asociado a otras MCV en 23 (25,5%), de las cuales la CoAo fue la más frecuente (18 CoAo, 2 CoAo + comunicación interventricular, 1 CoAo + CIA, 1 membrana subaórtica, 1 persistencia de

ductus arterioso). La configuración de apertura predominante en el grupo de probandos fue la AP (75.6%); 25 (28.1%) de los casos mostraron VAB “pura”, sin rafe.

El ETT realizado en los FPG identificó 23 casos de elevada probabilidad de anomalía valvular aórtica. En 16 de ellos se realizó el diagnóstico definitivo de la alteración valvular y su caracterización fenotípica a partir de las imágenes del estudio transtorácico. En los 7 restantes, se consideró que el ETT no era de calidad suficiente para confirmar el diagnóstico de VAB y se confirmó por otra técnica (en ocasiones, más de una técnica confirmatoria estuvo disponible (Tabla 7). Se realizó ETE en 5 individuos, que confirmó la presencia de VAB en dos casos; los otros tres, presentaron VAT. En tres casos se indicó la realización de una RM para estudio simultáneo de la morfología valvular y dilatación aórtica. Dos de ellos habían sido correctamente clasificados como VAB mediante ETT, mientras que otro presentó VAT con dilatación de AoAsc. La cirugía de RVAo (examen de la pieza escisionada) por EAo severa confirmó dos de las sospechas por ETT. La indicación de TC se limitó a la valoración de alteraciones aórticas en individuos con VAB pertenecientes a nuestro centro (n=2). En ellos, el ETT realizado como técnica de cribado era definitivo para diagnóstico de VAB y concordante con los hallazgos obtenidos posteriormente por TC. Se calculó que, como técnica de cribado de alteraciones valvulares aórticas, la ETT presenta una tasa de falsos positivos del 1%.

Tabla 7. Resumen de resultados de alteraciones valvulares aórticas en los individuos con ETT de cribado no diagnóstico

| Caso sospecha VAB | Técnica de confirmación | Diagnóstico final | Resultado |
|----------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | ETE | VAT | Falso positivo |
| 2 | ETE | VAT | Falso positivo |
| 3 | ETE + RM | VAT | Falso positivo |
| 4 | ETE + RM | VAB | Verdadero positivo |
| 5 | ETE + Cx | VAB | Verdadero positivo |
| 6 | RM | VAB | Verdadero positivo |
| 7 | Cx | VAB | Verdadero positivo |

VAB: válvula aórtica bicúspide; VAT: válvula aórtica trivalva; ETE: ecocardiograma transesofágico; RM: resonancia magnética; Cx: cirugía

El cribado familiar resultó en el hallazgo de 19 anomalías valvulares aórticas en los 293 familiares analizados (18 VAB y una válvula aórtica cuadrilobulada). La anomalía valvular constituyó un hallazgo aislado en todos los casos excepto en un individuo, en el que coexistió con una comunicación interauricular. La relación varón-mujer a en los FPG positivos fue 2,8:1, similar al 2,6:1 encontrado en probandos ($p=0.571$). El fenotipo valvular con configuración AP fue ligeramente inferior en FPG (66,7%) que en probandos (75,6%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0.073$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la presencia de rafe o la degeneración valvular (engrosamiento, calcificación). Sin embargo, el prolapso valvular solo se observó en los probandos (20,2% vs 0%; $p=0.01$) (Tabla 8).

Tabla 8. Características de los individuos con malformación valvular aórtica, comparando probandos y FPG.

| | Probandos | FPG positivos | p |
|--|----------------------|----------------------|----------------|
| N | 90 | 19 | |
| Varón <i>n (%)</i> | 65 (72,2) | 14 (73,7) | p=0,571 |
| Edad (años) <i>media ± DE</i> | 45, ±16,3(16,9-79,6) | 41,8±24,7 (0,2-90,7) | p=0,501 |
| ASC (m2) <i>media ± DE</i> | 1,8 ±0,2 (1,27-2,19) | 1,7±0,5 (0,3-2,4) | p=0,164 |
| Hipertensión <i>n (%)</i> | 43 (48,8) | 4 (22,3) | p=0,106 |
| Tabaquismo <i>n (%)</i> | 14 (15,9) | 3 (16,7) | p=0,987 |
| Diabetes <i>n (%)</i> | 3 (3,4) | 0 (0) | p=0,729 |
| Dislipemia <i>n (%)</i> | 23 (26,1) | 0 (0) | p=0,05 |
| MCV asociadas: | | | |
| CoAo | 21 (23,3) | 0 (0) | p=0,021 |
| CIV | 2 (2,2) | 0 (0) | p=1,00 |
| Membrana subaórtica | 1 (1,1) | 0 (0) | p=1,00 |
| CIA | 1 (1,1) | 1 (5,3) | p=0,320 |
| Prolapso valvular aórtico <i>n (%)</i> | 18 (20,2) | 0 (0) | p=0,010 |
| Degeneración valvular: | | | |
| -Engrosamiento (esclerosis) <i>n (%)</i> | | | |
| .Ausente-ligero | 65 (73,9) | 11 (64,7) | p=0,554 |
| .Moderado-severo | 23 (26,1) | 6 (35,3) | |
| -Calcificación <i>n (%)</i> | | | |
| .Ausente-ligera | 71 (79,8) | 14 (82,4) | p=1,00 |
| .Moderada-severa | 18 (20,2) | 3 (17,6) | |
| Restricción apertura (doming) | 48 (53,9) | 9 (50) | p=0,80 |
| Fenotipo VAB: | | | |
| -Configuración AP | 68 (75,6%) | 12 (66,7) | p=0,073 |
| -Sin rafe | 25 (28,1%) | 4 (22,2) | p=0,187 |
| Disfunción valvular aórtica: | | | |
| -EAo moderada-severa | 15 (16,7) | 2 (10,2) | p=0,296 |
| -IAo moderada-severa | 39 (43,3) | 1 (5,3) | p=0,001 |

FPG: familiares de primer grado; ASC: área de superficie corporal; MCV: malformaciones cardiovasculares; CoAo: coartación aórtica; CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; VAB: válvula aórtica bicúspide; AP: anteroposterior; EAo: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica

Considerando conjuntamente los 109 individuos con anomalía valvular aórtica (90 probandos, 19 familiares), el fenotipo de VAB fue AP (80; 73,4%), DI (27; 24,8%) e indeterminado (2; 0,8%). La designación de “indeterminado” se utilizó cuando el diagnóstico de VAB se determinó a partir de informes anatomopatológicos o ecocardiográficos con información insuficiente para clasificarlo como AP o DI, así como

en un caso en de válvula aórtica cuadrilobulada. Estos casos no fueron incluidos para la evaluación morfológica. Las diferencias principales entre individuos con fenotipo AP y DI se muestran en la tabla 9. El fenotipo predominante (AP) se presentó en una población significativamente mayor, sin que esto comportase diferencias en cuanto a grado de degeneración valvular ni antecedentes de intervención sobre la válvula y/o la aorta. La presencia de rafe o la restricción de apertura también fueron similares en ambos grupos.

Tabla 9. Comparación de las características valvulares y aórticas de los pacientes con VAB (probandos y FPG positivos) según el fenotipo valvular.

| | AP | DI | p |
|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------|
| N (%) | 80 (74,8) | 27 (25,2) | |
| Varón n (%) | 56 (70,0) | 21 (77,8) | p=0,607 |
| Edad (años) <i>media ± DE</i> | 47,2±17,5 | 38,6±15,6 | p=0,022 |
| Edad <40 años n (%) | 30 (37,2) | 15 (55,6) | p=0,132 |
| Intervención (%): | | | |
| -Valvular | 6 (7,5) | 4 (14,8) | p=0.829 |
| -Valvular y/o aórtica | 10 (12,5) | 5 (18,5) | |
| MCV asociadas n (%): | | | |
| CoAo | 16 (20,0) | 5 (18,5) | p=0,873 |
| CIV | 0 (0,0) | 2 (7,4) | p=0,047 |
| Membrana subaórtica | 1 (1,3) | 0 (0,0) | p=0,838 |
| CIA | 2 (1,9) | 0 (0,0) | p=0,700 |
| PDA | 0 (0,0) | 1 (3,7) | p=0,220 |
| Sin rafe | 22 (27,8) | 6 (22,2) | p=0,550 |
| Degeneración valvular: | | | |
| -Engrosamiento (esclerosis) n (%) | | | |
| .Ausente-ligero | 57 (74,0) | 18 (69,2) | p=0,741 |
| .Moderado-severo | 20 (26,0) | 8 (30,8) | |
| -Calcificación n (%) | | | |
| .Ausente-ligera | 63 (80,8) | 21 (80,8) | p=0,888 |
| .Moderada-severa | 15 (19,2) | 5 (19,2) | |
| Restricción de apertura (doming) | 43 (54,4) | 14 (51,9) | p=0,548 |
| Disfunción valvular aórtica: | | | |
| -EAo moderada-severa | 12(15.0) | 4 (14.8) | P=0.916 |
| -IAo moderada-severa | 30 (37.5) | 10 (37) | P=0.742 |

| | | | |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Dilatación aórtica n (%): | | | |
| -SV \geq 21mm/m ² | 34 (43,0) | 7 (28,0) | p=0,294 |
| -AoAsc \geq 21mm/m ² | 50 (63,3) | 13 (52,0) | p=0,283 |
| Diámetros aórticos : | | | |
| -SV (mm) | 37,3 \pm 6,4 (23-55) | 34,0 \pm 5,1 (25-47) | p=0,022 |
| -SV (mm/m ²) | 20,6 \pm 3,9 (13,4-34,7) | 19,4 \pm 2,3 (15,5-24,8) | p=0,148 |
| -UST (mm) | 30,8 \pm 6,4 (19-53) | 27,8 \pm 5,2 (19-42) | p=0,033 |
| -AoAsc (mm) | 40,7 \pm 8,2 (20-61) | 38,9 \pm 7,8 (20-53) | p=0,313 |
| -AoAsc (mm/m ²) | 22,4 \pm 4,7 (11,9-38,5) | 21,9 \pm 3,9 (14,9-29,5) | p=0,660 |
| -Arco aórtico (mm) | 30,2 \pm 6,0 (17-49) | 32,4 \pm 8,4 (18-59) | p=0,146 |
| -Arco aórtico (mm/m ²) | 16,6 \pm 3,0 (9,7-23,5) | 18,3 \pm 4,6 (10,8-34,9) | p=0,031 |
| -Aorta descendente (mm) | 19,6 \pm 4,0 (12-31) | 18,4 \pm 3,0 (11-23) | p=0,166 |
| -Aorta abdominal (mm) | 19,4 \pm 3,6 (13-34) | 19,8 \pm 3,7 (14-28) | p=0,711 |
| Morfología aórtica: | | | |
| -Dilatación aórtica: | 56 (70,9) | 14 (56,0) | |
| Dilatación SV | 6 (7,6) | 1 (4,0) | |
| Dilatación AoAsc | 22 (27,8) | 7 (28,0) | P=0,620 |
| Dilatación SV+AoAsc | 28 (35,4) | 6 (24,0) | |
| -Fenotipo aórtico | | | |
| Fenotipo N | 26 (33,3) | 4 (15,4) | |
| Fenotipo A | 46 (59,0) | 22 (84,6) | P=0,074 |
| Fenotipo E | 6 (7,7) | 0 (0,0) | |
| Prevalencia familiar | 16 (17,8) | 5 (23,8) | p=0,515 |

AP: anteroposterior; DI: derecha izquierda; AoAsc: aorta ascendente; MCV: malformaciones cardiovasculares; CoAo: coartación aórtica; CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; PDA: persistencia de ductus arterioso; EAo: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica; SV: senos de Valsalva

3.-Heredabilidad

La prevalencia global de malformación valvular aórtica en FPG fue del 6,5% (19/293), sin diferencias entre familias completas o incompletas (6,6% vs 6,1%; p=0,838). La prevalencia individual fue del 9,3% en varones y 3,5% en mujeres. Se estimó un riesgo de recurrencia de afectación valvular en descendencia de 7 (IC 95%: 3,94-12,44). Dieciséis (17,8%) de las diecinueve familias tenían al menos un individuo (no

probando) con malformación valvular aórtica y 3 (3,3%), tenían al menos dos (casos 1 y 2: dos hijos; casos 10 y 11: padre y hermana; casos 14 y 15: padre y hermana). La siguiente tabla (tabla 10) recoge la casuística y relaciones de FPG positivos.

La estimación acerca de cuál era la determinación genética en el componente hereditario para presentar VAB fue del 0,12 [IC 95% (1,02 – 1,26)]. Sin embargo, la misma estimación para la morfología de VAB fue baja, tanto al considerar la configuración de apertura como la presencia de rafe (Tabla 11).

A partir de las frecuencias de configuración AP y DI en probandos y no probandos, se esperaba una tasa de concordancia por azar entre individuos del 61%. Para esta estimación se utilizaron los porcentajes de fenotipos AP vs DI en la población general, tomándola como referencia para la esperada en los individuos con VAB recién diagnosticada. La tasa de concordancia observada para la configuración de los velos fue del 53%.

De forma similar, a partir de las frecuencias de presencia de rafe en probandos y no probandos, la tasa de concordancia esperada por azar entre individuos era del 61%; la observada fue del 56%.

La estimación acerca de cuál era la determinación genética en el componente hereditario para presentar VAB fue del 0,12 [IC 95% (1,02 – 1,26)]. Sin embargo, la misma estimación para la morfología de VAB fue baja, tanto al considerar la configuración de apertura como la presencia de rafe (Tabla 11).

Tabla 10. Caracterización individual de FPG y su relación de parentesco con probandos:

| | Relación probando | Fenotipo probando | Fenotipo FPG | Edad | Género | Síntomas | Función valvular | Dilatación aórtica |
|------|-------------------|-------------------|---------------|------|--------|----------|--------------------|--------------------|
| 1 | Hijo | AP | Cuadricúspide | 16 | ♂ | No | Normal | No |
| 2 | Hijo | | DI | 10 | ♂ | No | Iao ligera | No |
| 3 | Hijo | AP | AP | 31 | ♂ | No | Iao ligera | No |
| 4 | Hijo | AP | AP | 22 | ♂ | No | Iao ligera | AA |
| 5 | Hijo | AP | AP | 10 | ♂ | No | Normal | No |
| 6 | Hermano | AP | AP | 55 | ♂ | No | Iao ligera | SV, AA |
| 7 | Hermana | AP | AP | 48 | ♀ | No | Iao ligera | No |
| 8 * | Padre | DI | No valorable | 63 | ♂ | Disnea | Eao Severa | SV, AA |
| 9 | Madre | DI | DI | 56 | ♀ | No | IAo moderada | No |
| 10 | Padre | DI | DI | 59 | ♂ | No | Iao ligera | No |
| 11 * | Hermana | | AP | 63 | ♀ | Disnea | Eao Severa | No |
| 12 | Hijo | AP (CoAo) | AP | 10m | ♂ | No | Normal | No |
| 13 * | Padre | AP (CoAo) | AP | 54 | ♂ | Disnea | Eao Severa | No |
| 14 | Padre | AP | DI | 68 | ♂ | No | Normal | AA |
| 15 | Hermana | | DI | 36 | ♀ | No | Normal | SV, AA |
| 16 | Padre | AP (CoAo) | DI | 55 | ♂ | No | Normal | No |
| 17 | Hija | AP (CoAo) | AP | 11 | ♀ | No | Iao ligera | No |
| 18 | Hermano | AP (CoAo) | DI | 39 | ♂ | No | Normal | No |
| 19 * | Tío | AP | No valorable | 90 | ♂ | Disnea | IAo + EAO moderada | AA,SV |

FPG: familiar primer grado; AP: antero-posterior; DI: derecha izquierda; IAo:insuficiencia aórtica; EAO: estenosis aórtica;SV: senos de Valsalva; AA:aorta ascendente; *Precisaron RVAo

La estimación acerca de cuál era la determinación genética en el componente hereditario para presentar VAB fue del 0,12 [IC 95% (1,02 – 1,26)]. Sin embargo, la misma estimación para la morfología de VAB fue baja, tanto al considerar la configuración de apertura como la presencia de rafe (Tabla 11).

A partir de las frecuencias de configuración AP y DI en probandos y no probandos, se esperaba una tasa de concordancia por azar entre individuos del 61%. Para esta estimación se utilizaron los porcentajes de fenotipos AP vs DI en la población general, tomándola como referencia para la esperada en los individuos con VAB recién diagnosticada. La tasa de concordancia observada para la configuración de los velos fue del 53%.

De forma similar, a partir de las frecuencias de presencia de rafe en probandos y no probandos, la tasa de concordancia esperada por azar entre individuos era del 61%; la observada fue del 56%.

En conjunto, estos resultados apoyan la existencia de una contribución genética discreta en la presencia de VAB. Sin embargo, no hay una concordancia fenotípica entre individuos superior a la predicha por azar, por lo que este rasgo parece determinado predominantemente por factores no genéticos.

Tabla 11. Componente hereditario de la presencia el fenotipo de VAB

| | RR (IC 95%) | Hererdabilidad (IC 95%) | Correlación fenotípica (IC 95%) |
|----------------------------|--------------------|--------------------------------|--|
| VAB | 7 (3,94-12,44) | 0,12 (1,02 – 1,26) | 0,34 ((-0,80) – 1,48) |
| Configuración velos | 6,51 (3,27-12,96) | 0,09 ((-0,88) – 1,48) | 0,30((-1,09) – 1,27) |
| Rafe + | 6,7 (2,92-11,14) | 0,08((-1,17)- 1,74) | 0,29((-1,37) – 1,54) |

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; VAB: válvula aórtica bicúspide

4.-Disfunción valvular aórtica

La forma más frecuente de disfunción valvular en individuos con VAB, de forma global, fue la IAo aislada (30,3%). Sin embargo, se observaron importantes diferencias entre probandos y FPG (Tabla 12), de forma que la prevalencia de disfunción valvular significativa (intensidad moderada-severa) era mayor en los probandos que en los FPG (52,2% vs 15,8%; $p=0,01$).

Tabla 12. Disfunción valvular aórtica en individuos con malformación valvular.

| | Sin disfunción | IAo aislada | EAO aislada | IAo + EAO |
|---------------|----------------|-------------|-------------|-----------|
| Probandos | 43 (47,8) | 32 (35,2) | 8 (8,9) | 7 (7,8) |
| FPG positivos | 16 (84,2) | 1 (5,3) | 1 (5,3) | 1 (5,3) |
| Global | 59 (54,1) | 33 (30,3) | 9 (8,3) | 8 (7,3) |

IAo: insuficiencia aórtica; EAO: estenosis aórtica; FPG: familiares de primer grado

Sólo se encontró un caso de disfunción valvular significativa (IAo moderada) en los 274 FPG con VAT (0,4%). La disfunción valvular en los FPG con VAB comprendió 1 (5,2%) con IAo moderada, 3 (15,8%) con EAO severa y 1 (5,2%) con estenosis e insuficiencia moderada (figura 12).

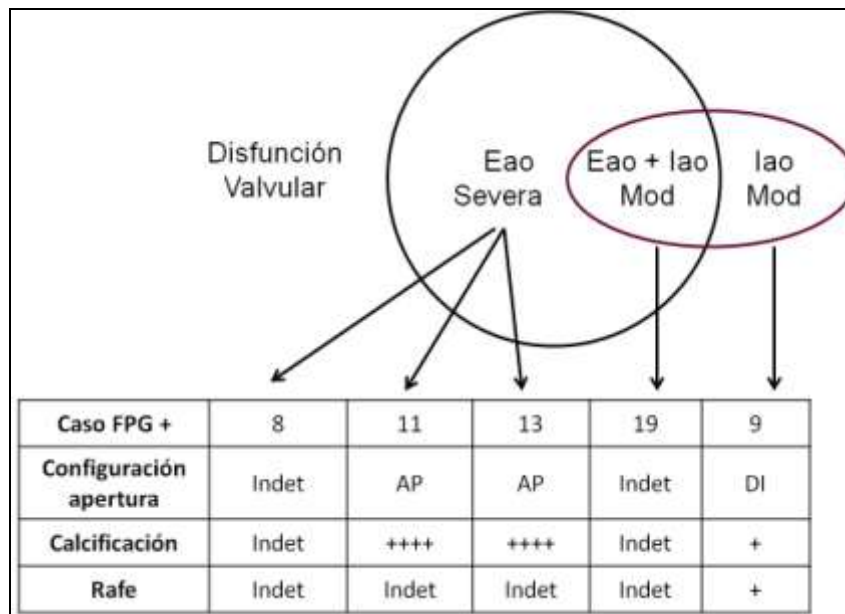


Figura 12. Esquema representativo de la relación entre disfunción valvular aórtica y características valvulares en los FPG con VAB disfuncionante. El número de caso FPG + guarda relación a la ordenación establecida según tabla 10.

EAO: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica; Mod: moderada; AP: anteroposterior; DI: derecha izquierda

Los tres casos con EAo severa y la doble lesión moderada fueron sometidos a RVAo. En tres de los 5 casos con disfunción valvular significativa se pudo valorar el fenotipo en cuanto a configuración de apertura. Dos casos con EAo severa presentaron configuración AP; el grado de calcificación no permitió valorar la presencia de rafe. El otro caso con EAo severa había sido sometido a cirugía valvular (RVAo) y aórtica 20 años antes, por lo que no pudo verificarse fenotipo valvular (fenotipo indeterminado; confirmación de la condición bicúspide por técnicas de imagen y anatomía patológica de la pieza quirúrgica). En el momento de inclusión en nuestro estudio mostraba dilatación de raíz (SV: 21,4mm/m²) y AoAsc (26,6mm/m²) distal al tubo protésico. El individuo con combinación de EAo e IAo moderadas también precisó cirugía, sin precisarse el fenotipo valvular (indeterminado). Finalmente, el caso con IAo moderada mostró una apertura valvular de configuración DI y rafe entre velo coronario derecho y no coronario.

5.-Dimensiones aórticas

Dilatación y fenotipo aórtico

Fue posible completar las mediciones aórticas en 105 individuos de los 109 con VAB (96,3%). La dilatación aórtica (SV y/o AoAsc) fue un hallazgo frecuente (67,6% de forma global; 68,9% en probandos y 50% en FPG positivos) y la AoAsc fue el segmento más comúnmente afectado (60,9%), sin diferencias en cuanto a porcentaje de individuos con dilatación entre probandos y FPG positivos (Figura 13).

| | PROBANDOS | | FPG + | P |
|-------------------------------|-----------|--------|----------|---------|
| Dilatación (%) | 64 | Ao Asc | 41,2 | P=0,791 |
| Diámetro (mm) | 41,3±7,7 | | 34,7±8,5 | p=0,001 |
| Diámetro (mm/m ²) | 22,7±4,5 | | 19,8±4,0 | p=0,014 |
| Dilatación (%) | 40,4 | SV | 35,3 | p=0,105 |
| Diámetro (mm) | 37,0±6,1 | | 33,2±6,3 | p=0,022 |
| Diámetro (mm/m ²) | 20,4±3,7 | | 19,3±2,9 | p=0,220 |

Figura 13. Dimensiones y dilatación aórtica en probandos y FPG positivos según el segmento aórtico afecto. FPG: familiares de primer grado; AoAsc: aorta ascendente; SV: senos de Valsalva.

Sin embargo, las dimensiones aórticas sí mostraron diferencias entre ambos grupos, con diámetros absolutos mayores en probandos que en FPG + (SV: 37,0±6,1mm vs 33,2±6,3mm; p=0,022) (AoAsc: 41,3±7,7mm vs 34,7±8,5mm; p=0,001). La significación de estas diferencias se perdió al indexar por ASC a nivel de raíz aórtica (SV: 20,4±3,7mm/m² vs 19,3±2,9mm/m²; p=0,220), pero no en AoAsc (AoAsc: 22,7±4,5mm/m² vs 19,8±4,0mm/m²; p=0,014) (Figura 13).

Para determinar los factores que pudieran estar afectando estas diferencias a nivel de AoAsc, se realizó un análisis de regresión (Tabla 13). Los diámetros indexados de AoAsc continuaban siendo significativamente mayores en probandos que en FPG + tras ajustar por edad y sexo, pero la significación se perdía al introducir en el modelo la disfunción valvular significativa (Eao y/o IAo moderada-severa). El estudio separado de Eao e IAo mostró que, mientras que las diferencias se mantenían al ajustar por Eao, se perdían al introducir en el modelo la IAo. Según estos resultados, la edad y el sexo masculino se correlacionan positivamente con los diámetros de AoAsc, de forma que los hombres e individuos de mayor edad presentan mayores dimensiones de AoAsc. Sin embargo, la Eao muestra una correlación inversa, por lo que esta disfunción

valvular en individuos con VAB mostraría un efecto protector sobre las dimensiones de AoAsc. La presencia de IAo es un factor independiente para las dimensiones de AoAsc. Los resultados de regresión para la raíz aórtica mostraron resultados similares en cuanto a edad y sexo, pero sin influencia por cualquier tipo de disfunción valvular.

Tabla 13. Modelo de regresión lineal para evaluación la influencia de variables sobre las diferencias en dimensiones AoAsc entre probandos y FPG +.

| Variable | Coficiente β | IC 95% | p |
|----------------|--------------------|------------|---------|
| Edad | 0,12 | 0,08-0,16 | p=0,031 |
| Sexo masculino | 1,72 | -0,03-3,45 | p=0,001 |
| EAO | -2,63 | -4,67-0,59 | p=0,012 |
| IAo | 0,17 | -1,54-1,89 | P=0,899 |

IC: intervalo de confianza; EAO: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica

La distribución de fenotipos aórticos según la clasificación de Schaefer (N, A, E) no mostró diferencias significativas, con predominio del fenotipo A en ambos grupos (66,7% vs 56,3%; p= 0,182) (Figura 14).

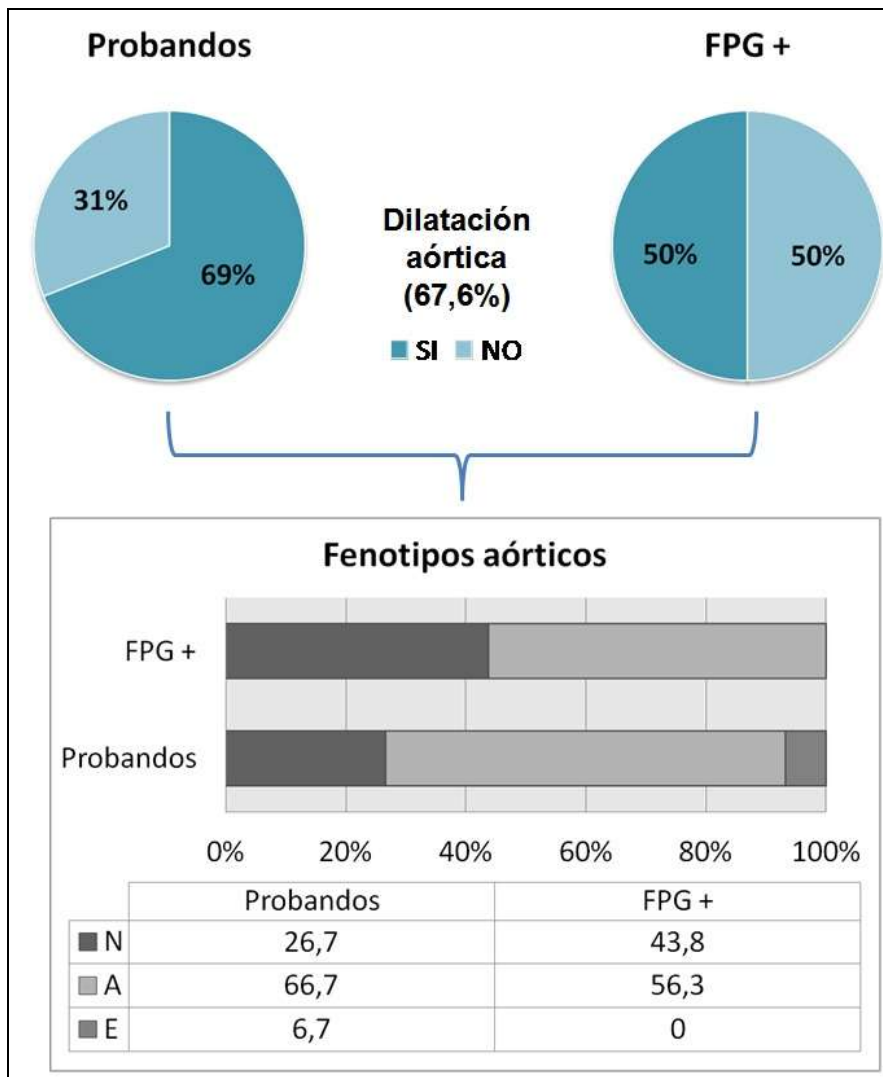


Figura 14: Diagrama esquemático de la prevalencia de dilatación en individuos con VAB y su correlación fenotípica.

FPG: familiares de primer grado

Los individuos con fenotipo A, además de ser el más numeroso tanto entre probandos como en familiares (66,7% y 53,5%, respectivamente; 64,8% de forma global), mostraron mayor diámetro del arco aórtico y aorta descendente que los otros dos fenotipos ($p < 0,001$ y $p = 0,006$, respectivamente). Esta diferencia se mantenía tras ajustar por el ASC ($p = 0,006$) a nivel del arco aórtico, pero no de aorta descendente ($p = 0,496$). No hubo diferencias significativas en el resto de segmentos valorados (TSVI: $p = 0,808$; anillo valvular: $p = 0,650$; UST: $p = 0,142$; aorta abdominal 0,339). Se observó un gradiente desde el fenotipo N hasta el E en términos de prevalencia dilatación aórtica

(SV y/o AoAsc $\geq 21,1\text{mm/m}^2$) (N: 51,7% < A: 73,5% < E: 83,3%; $p=0,068$), edad ($p=0,069$), sexo femenino (N: 19,4% < A: 26,5% < E: 66,7%; $p=0,055$), y diámetro de AoAsc, tanto de forma absoluta ($p<0,001$) como tras indexación por ASC ($p<0,001$) (figura 15). La significación estadística de los hallazgos en cuanto a diámetros de AoAsc se mantuvo tras ajuste por edad.

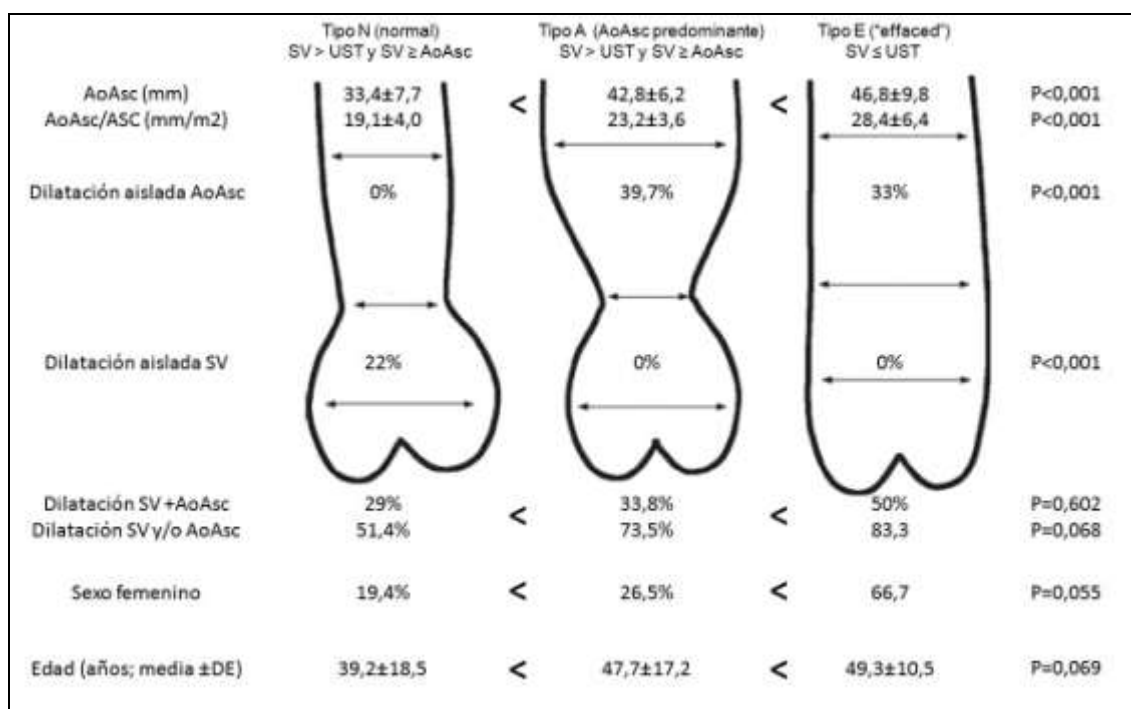


Figura 15. Representación gráfica de la distribución de fenotipos aórticos en individuos con VAB y comparación de características entre grupos. El signo < ("menor que") se ha utilizado para ordenar los gradientes observados para cada una de las variables.

SV: senos de Valsalva; UST: unión sinotubular; AoAsc: aorta ascendente; ASC: área de superficie corporal; DE: desviación estándar

Cabe destacar que la dilatación aislada de raíz aórtica es exclusiva del fenotipo aórtico N (normal), y que ningún individuo de este grupo mostró dilatación aislada de AoAsc.

El análisis por subgrupos según sexo no mostró significación, pero la tendencia sugiere que los hombres se presentan con dilatación aórtica de forma más precoz y estable, al menos para el fenotipo N. Aunque el número de individuos en el grupo E es escaso, se observa que este fenotipo afecta más a mujeres (66,7% vs 33,3%). Dentro de este grupo, hay un 16,7% de individuos que, a pesar de la alteración fenotípica

(desestructuración de la arquitectura normal de la aorta con borramiento de la UST), mantienen unos diámetros aórticos dentro de la normalidad.

Las características valvulares según el fenotipo aórtico se muestran en la tabla 14.

La coartación aórtica fue estadísticamente más frecuente en el fenotipo normal (N).

Tabla 14. Características valvulares (probandos y FPG +) según el fenotipo aórtico.

| | TIPO N (normal) SV > UST y SV ≥ AoAsc | TIPO A (AoAsc predominante) SV > UST y SV ≥ AoAsc | TIPO E ("effaced") SV ≤ UST | P | GLOBAL |
|-------------------------------|---|---|--|----------|---------------|
| N (%) | 31 (29,5) | 68 (64,8) | 6 (5,7) | | 105 |
| Configuración AP <i>n</i> (%) | 26 (83,9) | 46 (67,6) | 6 (100,0) | P=0,074 | 78 (74,3) |
| Rafe + <i>n</i> (%) | 24 (77,4) | 46 (67,6) | 2 (40,0) | P=0,189 | 72 (69,2) |
| Esclerosis MS <i>n</i> (%) | 6 (19,4) | 21 (31,3) | 0 (0,0) | P=0,179 | 27 (26,2) |
| Calcificación MS <i>n</i> (%) | 4 (12,9) | 16 (23,5) | 0 (0,0) | P=0,247 | 20 (19,2) |
| EAO MS <i>n</i> (%) | 5 (16,1) | 10 (14,5) | 0 (0,0) | P=0,578 | 15 (14,2) |
| IAo MS <i>n</i> (%) | 10 (3,3) | 27 (39,1) | 2 (33,3) | P=0,792 | 39 (36,8) |
| CoAo <i>n</i> (%) | 13 (41,9) | 7 (10,1) | 1 (16,7) | P=0,001 | 21 (19,8) |

ASC: área de superficie corporal; SV: senos de Valsalva; AoAsc: aorta ascendente; AoDesc: aorta descendente; Ao: aórtica; AP: anteroposterior; MS:moderada-severa; EAO: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica; CoAo: coartación aórtica

Dimensiones aórticas y fenotipo valvular

También se establecieron comparaciones considerando el fenotipo valvular. La dilatación aórtica fue más frecuente entre individuos con configuración de apertura AP, y con afectación predominante de AoAsc, tanto de forma global como evaluando separadamente cada fenotipo, sin diferencias entre ambos (AP: 63,3%; DI 52%; p=0,283) (Figura 16). Se observó cierta asociación entre la configuración de apertura valvular y el fenotipo aórtico, sin alcanzar el umbral de significación estadística (Tabla 14).



| | | | |
|---|--|--|--------------------|
| Arco Aórtico: •(mm) •(mm/m ²) | 30,2±6,0 16,6±3,0 | 32,4±8,4 18,3±4,6 | p=0,146 p=0,031 |
| Dilatación AoAsc | 50 (63,3%) | 13 (52%) | P=0,283 |
| Diámetro (mm) Diámetro (mm/m ²) | 40,7±8,2 22,4±4,7 | 38,9±7,8 21,9±3,9 | p=0,313 p=0,660 |
| Diámetro UST(mm) | 30,8±6,4 | 27,8±5,2 | p=0,033 |
| Dilatación SV Diámetro (mm) | 34 (43%) 37,3±6,4 | 7 (28%) 34,0±5,1 | P=0,294 p=0,022 |
| |  |  | |
| | AP (75%) | DI (25%) | P |
| Sexo femenino | 31,2% | 23,1 | P=0,598 |
| Edad | 48,0±18,1 | 38,3±14,3 | p=0,139 |
| Rafe + | 83,3% | 86,6% | P=0,538 |
| CoAo | 15 (22,7) | 5 (22,7) | P=0,912 |
| EAO MS n (%) | 12(15,0) | 4 (14,8) | P=0,332 |
| IAo MS n (%) | 30 (37,5) | 10 (37) | P=0,649 |

Figura 16. Comparación de dimensiones aórticas, características basales, presencia de rafe, CoAo y disfunción valvular según fenotipo valvular (AP vs DI) en individuos con VAB (probandos y FPG+).

SV: senos de Valsalva; UST: unión sinotubular; AoAsc: aorta ascendente; AP: anteroposterior; DI: derecha izquierda; CoAo: coartación aórtica; EAO: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica; MS: moderada-severa: área de superficie corporal; DE: desviación estándar

Una aorta con configuración normal (fenotipo N) estaba presente de forma predominante entre individuos con configuración de apertura valvular AP, mientras que las válvulas con disposición DI con frecuencia mostraban un fenotipo A (p=0,074).

El fenotipo E sólo se observó en individuos con válvulas AP, todos ellos dentro del grupo de probandos. Las diferencias en cuanto a diámetros aórticos no fueron significativas tras indexación ni para raíz aórtica ni para AoAsc, pero sí a nivel de arco aórtico (AP: $16,6 \pm 3,0$; DI: $18,3 \pm 4,6$; $p=0,031$).

No se documentó ningún tipo de asociación entre el fenotipo aórtico y la presencia de rafe, degeneración o disfunción valvular. Tampoco hubo relación entre degeneración o disfunción valvular con el fenotipo valvular (Figura 16).

Dimensiones aórticas en población con VAT

La visualización ecocardiográfica de la aorta fue posible en todos los FPG-. Se encontró dilatación aórtica en 36 (13,1%) de los FPG con VAT, sin predominio por un segmento aórtico concreto (dilatación aislada SV: 8,4%; dilatación aislada AoAsc 7,7%; dilatación de SV y AoAsc 2,9%). Calculamos el índice de concordancia para dilatación, que correspondería a la probabilidad de que los FPG de probandos con aorta dilatada presentaran dilatación aórtica, y el resultado obtenido fue 0,53, lo que indica que no existe concordancia familiar para la dilatación aórtica. Al comparar la población VAB (probandos y FPG +) con la población VAT se observó predominio de varones en la primera (relación varón mujer 1,4:1), así como mayor porcentaje de hipertensos, portadores de CoAo y grado funcional más avanzado. Las dimensiones y fenotipos aórticos para ambas poblaciones se exponen en la tabla 15.

Tabla 15. Características basales, dimensiones y fenotipos aórticos en población con VAB vs VAT.

| | Probandos + FPG+ | VAT | p |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| N | 109 | 274 | |
| Varón <i>n</i> (%) | 79 (72,5) | 135 (49,5) | p<0,001 |
| Edad (años) <i>media</i> ± <i>DE</i> | 45,2±18 (0,15-90,74) | 43,2±18,7 (6,3-92,8) | p=0,359 |
| Individuos <40 años <i>n</i> (%) | 46 (42,2) | 119 (43,4) | p=0,909 |
| ASC (m2) <i>media</i> ± <i>DE</i> | 1,8 ±0,2 (0,25-2,39) | 1,8±0,3 (0,87-2,569) | p=0,290 |
| HTA <i>n</i> (%) | 47 (44,3) | 64 (23,4) | p<0,001 |
| Tabaquismo <i>n</i> (%) | 17 (15,6) | 68 (13,2) | p=0,131 |
| Diabetes <i>n</i> (%) | 3 (2,8) | 15 (5,5) | p=0,503 |
| Dislipemia | 23 (21,1) | 46 (16,8) | p=0,197 |
| CoAo | 21 (18,3) | 0 (0,0) | p<0,001 |
| Tratamientos <i>n</i> (%) | | | |
| -Betabloqueantes | 15 (15,2) | 15 (5,5) | p=0,005 |
| -IECAs | 12 (11,4) | 28 (10,3) | p=0,852 |
| -ARAI | 20 (19,0) | 23 (8,5) | p=0,006 |
| -Antialdosterónicos | 1 (0,9) | 2 (0,7) | p=1,000 |
| -Antagonistas Calcio | 6 (5,7) | 10 (3,7) | p=0,400 |
| FEVI (%) | 61,1±6,7 (17,5-70,9) | 62,9±4,1 (51,2-77,5) | p=0,01 |
| CF NYHA≥II | 18 (16,5) | 9 (3,3) | p<0,001 |
| Dilatación aórtica <i>n</i> (%) | 71 (65,1) | 36 (13,1) | |
| - Dilatación SV <i>n</i> (%) | 44 (40,4) | 23 (8,4) | p<0,001 |
| -Dilatación AoAsc <i>n</i> (%) | 64 (58,7) | 21 (7,7) | p<0,001 |
| -Dilatación SV + AoAsc <i>n</i> (%) | 35 (32,1) | 8 (2,9) | p<0,001 |
| Diámetros aórticos (mm) | | | |
| -TSVI (mm) | 22,9±2,9 (16-31) | 20,2±2,1 (14,0-26,0) | p<0,001 |
| -Anillo Ao(mm) | 23,3±3,2 (17-32) | 20,6±2,4 (13,0-31,0) | p<0,001 |
| - SV (mm) | 36,4±6,2 (23-55) | 31,1±4,9 (15,0-44,0) | p<0,001 |
| -SV (mm/m2) | 20,2±3,6 (13,4-34,7) | 17,7±2,4 (8,3-24,0) | p<0,001 |
| -UST | 30,0±6,2 (19-53) | 24,5±4,3 (13,0-37,0) | p<0,001 |
| -AoAsc (mm) | 40,2±8,1 (20-61) | 30,7±5,0 (17,0-44,0) | p<0,001 |
| - AoAsc (mm/m2) | 22,3±4,5 (11,9-38,5) | 17,5±2,6 (9,7-28,1) | p<0,001 |
| -Arco aórtico | 30,6±6,7 (17-59) | 27,6±4,5 (16,0-40,0) | p<0,001 |
| -Arco aórtico (mm/m2) | 16,9±3,5 (9,7-34,9) | 15,7±2,4 (8,0-25,1) | p=0,002 |
| -Ao descendente | 19,2±3,9 (11-31) | 18,5±2,7 (10,0-29,0) | p=0,237 |
| -Ao Abdominal | 19,4±3,6 (13-34) | 18,7±2,7 (10,0-29,0) | p=0,02 |
| - Z-score SV | 1,5±1,5 (-1,7-6,5) | 0,04±1,02 (-4,7-3,6) | p<0,001 |
| -Fenotipo aórtico | | | |
| -Fenotipo N | 31 (29,2) | 167 (61,4) | |
| -Fenotipo A | 69 (65,1) | 99 (36,4) | p<0,001 |

| | | | |
|-------------|---------|---------|--|
| -Fenotipo E | 6 (5,7) | 6 (2,2) | |
|-------------|---------|---------|--|

FPG: familiares de primer grado; VAT: válvula aórtica trivalva; ASC: área de superficie corporal; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; CoAo: coartación aórtica; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; CF: clase funcional; NYHA: New York Heart Association; SV: senos de Valsalva; AoAsc: aorta ascendente; TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo; Ao: aorta; UST: unión sinotubular.

Las dimensiones aórticas fueron significativamente mayores en población VAB para todos los segmentos analizados excepto a nivel de aorta torácica descendente. Las diferencias se mantuvieron al ajustar por ASC y sin influencia por la edad. Se repitieron las comparaciones en subgrupos de edad poniendo como punto de corte 40 años, sin modificación de los resultados observados. También se evaluaron los fenotipos aórticos en ambas poblaciones, con un predominio de fenotipo A en VAB respecto a VAT (65,1% vs 36,4%; $p < 0,001$). Hubo un 38,2% de individuos VAT con alteración de fenotipo aórtico (36,4% fenotipo A; 2,2% fenotipo E), de los cuales 49 (46,6% del grupo fenotipo alterado; 17,8% respecto al global de VAT) no tenían dilatación aórtica. Es decir, 17,8% de familiares VAT muestran alteración de fenotipo aórtico a pesar de tener diámetros aórticos dentro de la normalidad.

Al comparar los individuos portadores de VAT con y sin dilatación aórtica se encontró que la dilatación aórtica afectaba a individuos de mayor edad (edad media $59,0 \pm 20,6$ vs $40,8 \pm 17,2$ años; $p < 0,001$), con mayor prevalencia de hipertensión arterial (58,3% vs 17,7%; $p < 0,001$) y con signos de degeneración valvular más avanzada (esclerosis valvular moderada-severa: 8,3% vs 1,3%; $p = 0,033$; calcificación valvular moderada-severa 8,3% vs 0,4%; $p = 0,008$). No hubo diferencias en cuanto al grado de disfunción valvular aórtica entre ambos grupos, si bien el número de casos fue insuficiente para extraer conclusiones definitivas (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación de individuos VAT con y sin dilatación aórtica

| | VAT sin dilatación Ao | VAT con dilatación Ao | p |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| N | 238 | 36 | |
| Edad (años) | 40,8±17,2 | 59,0±20,6 | p<0,001 |
| Edad <40 | 100 (42%) | 17 (47,2%) | P=0,023 |
| HTA (%) | 17,7 | 58,3 | p<0,001 |
| Degeneración valvular | | | |
| Engrosamiento MS | 1,3 | 8,3 | P=0,033 |
| Calcificación MS | 0,4 | 8,3 | P=0,008 |
| Disfunción valvular | | | |
| EAo MS | 0 | 0 | p=1,000 |
| IAo MS | 0 | 1 | p=0,400 |

IC: intervalo de confianza; EAo: estenosis aórtica; IAo: insuficiencia aórtica

Se analizaron los fenotipos aórticos según la clasificación de Schaefer, y también se establecieron comparaciones según los grupos dilatado-no dilatado. La configuración aórtica más frecuente de forma global fue la tipo N (normal) (61,4%), sin diferencias entre grupos (p=0,321). Los hallazgos aórticos sugieren que la presencia de dilatación aórtica en FPG portadores de VAT se relaciona más con el proceso degenerativo fisiológico que con la presencia de una hipotética enfermedad aórtica familiar.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

1.-INCIDENCIA FAMILIAR VAB

Los resultados del presente estudio, unicéntrico, observacional, de corte transversal, reproducen los conocimientos previos acerca de la agregación familiar de VAB, con una prevalencia individual de VAB en FPG del 6,5% y un 17,8% de prevalencia familiar. Aunque estos valores son ligeramente menores que los reportados por Huntington (9,1% individual; 36,7% familiar)¹³⁷, Cripe (9,3% individual; 32% familiar)⁴⁸ y Calloway (10,7% individual)¹⁰⁰, apoyan la evidencia acerca de una mayor probabilidad de presentar BAV en FPG que en la población general (riesgo 7 veces mayor). El perfil de la muestra a estudio es similar a la de otros trabajos, que igualmente demuestran una mayor prevalencia en varones y predominio de fenotipo valvular AP. Aunque la definición ecocardiográfica utilizada en nuestro estudio es similar a la de los referenciados en la bibliografía disponible, no todos los trabajos aplicaron esta modalidad diagnóstica a todos los individuos; además, los avances técnicos permiten en la actualidad discernir casos dudosos que podrían haber generado falsos positivos en los referidos estudios. Otro motivo que podría contribuir a las diferencias encontradas es el mayor número de FPG por probando incluidos por Huntington (6,2)¹³⁷ y Cripe (5,2)⁴⁸, mientras que nosotros evaluamos un promedio de 3,2 FPG por familia. Un estudio reciente que analizaba 3,5 FPG por probando mostró una prevalencia de VAB en FPG del 4,6%¹⁴³. Las diferencias en cuanto a la prevalencia de VAB en poblaciones o áreas geográficas diversas también podrían haber jugado un papel en los resultados^{7, 8, 201}. El área geográfica de procedencia de nuestra población (área mediterránea) coincide con la del trabajo de Robledo-Carmona et al, en el que la prevalencia de VAB fue del 4,6% de forma individual y del 15% familiar¹⁴³.

En la actualidad, muchos expertos recomiendan un cribado de FPG de individuos con VAB, si bien los datos acerca del coste-beneficio y del impacto potencial en reducción de eventos son escasos^{86, 291, 293}. Según nuestros resultados, el número de FPG a evaluar para encontrar un caso de VAB es de 15, frente a 100 en la población general (número necesario a cribar). Este hallazgo reforzaría la recomendación de realizar un cribado ecocardiográfico con FPG de individuos con VAB con el fin de detectar personas con esta anomalía cardíaca²⁹³. Existen autores que defienden el beneficio de esta estrategia en términos económicos basados en los algoritmos de predicción de Markov, con determinación de costes tanto por caso diagnosticado como por años de vida ganados³⁰³. Aunque es cierto que se trata de una técnica no invasiva, sencilla y de bajo coste, la asunción de beneficios económicos en términos de años de vida ganados es más que discutible dada la relativa baja incidencia de eventos letales. A pesar de todo, parece que la protocolización del cribado ecocardiográfico en familiares de pacientes con VAB supone una estrategia de utilización de recursos a tener en consideración para la detección precoz de esta entidad en un grupo individuos de alto riesgo de padecerla.

2.-PATRÓN DE HEREDABILIDAD

La agregación familiar de VAB hace especular una predisposición genética con transmisión hereditaria. Nuestros resultados favorecen un componente genético relacionado con la presencia de VAB que, sin embargo, explica sólo una pequeña parte (12%) del elevado riesgo de VAB (7 veces respecto a la población general). Además, la contribución de un componente hereditario no justifica el fenotipo valvular ni en cuanto a la disposición de velos (AP vs DI) ni en cuanto a la presencia-ausencia de rafe,

a pesar de que la recurrencia familiar es superior a la esperada por azar (6,5 veces para la configuración de velos y 6,7 veces para la presencia de rafe) (Tabla 11). De este modo, es necesario cuestionarse qué factores no hereditarios condicionan, no sólo el 78% de la recurrencia de VAB, sino de las características fenotípicas mencionadas. El presente trabajo aborda el patrón de herencia desde el punto de vista de segregación clínica, con estudios basados en pedigrees familiares. Aunque algunos autores han encontrado un patrón autosómico dominante en genealogías aisladas de familias con individuos afectados de VAB^{130-132, 134}, este modelo de transmisión no se reproduce en estudios que incluyen gran número de familias. Tras una exhaustiva valoración, dichos trabajos no confirman la presencia de VAB en un mínimo de tres generaciones consecutivas, ni la recurrencia en al menos el 50% de la descendencia de individuos con VAB, como exigiría el modelo mendeliano^{48, 137}. Los estudios que combinan análisis genéticos de ligamiento con los de segregación clínica^{145, 153} encuentran que las variantes genéticas relacionadas con la presencia de VAB se localizan en regiones cromosómicas concretas (18q, 5q, 13q, 7q, 11q, 12q, 14q, 20q). Con estos estudios se pone de manifiesto la heterogeneidad genética para la predisposición de VAB, ya que diferentes *loci* pueden contener genes responsables del desarrollo de VAB. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, se sabe que las regiones identificadas contienen más de 150 genes y se sugiere que mutaciones de los mismos condicionan alteración del proceso de valvulogénesis o desarrollo cardiovascular a través de su acción sobre factores de transcripción, proteínas de la matriz extracelular o elementos de las vías de señalización que regulan la proliferación celular, diferenciación, adhesión y apoptosis³⁷. Todos estos mecanismos se modulan a través de factores epigenéticos o ambientales. Siguiendo el razonamiento de estos autores, podríamos especular que,

en nuestra muestra, estos factores serían responsables 78% de la expresión fenotípica de VAB. Otros autores han abordado su análisis a través del método de descomposición de la varianza aplicado a la presencia-ausencia de VAB y a la presencia-ausencia de disfunción valvular. En su trabajo, además, evalúan la concordancia fenotípica familiar¹⁰⁰. La heredabilidad de VAB en una muestra de 165 familias con al menos un portador de VAB resultó elevada ($h^2=0,89$), pero no se tradujo en heredabilidad ni del fenotipo ni de la función valvular¹⁰⁰. Aunque la significación estadística de la heredabilidad de VAB encontrada en nuestro trabajo es elevada, su magnitud es inferior (89% vs 12%) que la referida por Calloway et al¹⁰⁰. Las causas que podrían justificar estas diferencias son diversas, como la prevalencia de VAB utilizada para el cálculo de heredabilidad, el método estadístico empleado, la posibilidad de casos de morfología indeterminada, el tamaño muestral y la selección que los autores hacen de familias para el análisis de ligamiento (165 familias de la 226 iniciales); esta selección supone un sesgo a favor de casos familiares frente a los esporádicos (que representarían un mayor porcentaje de nuestra población a estudio). La ausencia de heredabilidad para el fenotipo valvular y la baja concordancia fenotípica familiar refuerzan el papel de los mencionados factores epigenéticos y/o ambientales, que continúan siendo escasamente conocidos. La influencia de la interacción entre genes y ambiente no sólo parece relacionarse con el desarrollo de VAB, sino también con su historia natural y desarrollo de complicaciones. Así, se ha demostrado cómo modificaciones dietéticas y mutaciones específicas condicionan la aparición de calcificación valvular en ratones³⁰⁴. Por medio de análisis genéticos GWAS se han identificado variantes genéticas intrónicas en el locus de la lipoproteína (a) que promueven la calcificación valvular en humanos³⁰⁵.

La penetrancia incompleta y expresividad variable dificultan más aún el abordaje de la presentación familiar y heredabilidad de VAB³⁰⁶. Así, es posible que algunos sujetos hayan transmitido alteraciones genéticas responsables de VAB en su descendencia sin presentar afectación valvular o, en todo caso, presentar una alteración ligera no diagnóstica de VAB, incluso una malformación cardiovascular sin asociarse al fenotipo típico de VAB.

Estas circunstancias se asocian a otras incógnitas en torno a la presentación de VAB, como la mayor prevalencia en varones respecto a mujeres. El predominio clásico en varones se reproduce tanto en nuestra muestra de probandos como en los FPG afectados de VAB. Es interesante profundizar en este aspecto y reseñar cómo la mayor penetrancia de VAB dentro de los casos sindrómicos ocurre en mujeres con síndrome de Turner³⁰⁷, anomalía debida a la ausencia parcial o completa de uno de los cromosomas X en mujeres. La VAB afecta a más del 30% de mujeres con síndrome de Turner, y la prevalencia de CoAo asociada, aneurismas aórticos y disecciones excede a la acontecida en casos de VAB esporádica^{209, 308-310}. Esto sugiere que la pérdida de genes del cromosoma X podría predisponer al desarrollo de VAB pero, como las variantes genéticas en otras localizaciones cromosómicas, el defecto específico aún no ha sido identificado. Recientemente se ha aplicado la técnica de secuenciación de exoma completo con la intención de identificar variables genéticas causales de VAB³¹¹. No se encontró ninguna variante en probandos que no estuviera presente en FPG no afectados de VAB; hubo 8 variantes altamente susceptibles, pero su prevalencia fue alta en la población general (>10%) y entre los FPG sin VAB. Al aplicar análisis de ligamiento a estas variables se pudieron identificar 3 variantes sinónimas, es decir, que a pesar de una secuencia de nucleótidos diferente, mantenían idéntica expresión de aminoácidos

(también denominadas variantes silentes). Con este estudio se refuerza la idea de que el método tradicional de secuenciación del exoma y la búsqueda aislada de variaciones en la secuencia genética es insuficiente en el caso de VAB y otros rasgos complejos. En estos análisis, la valoración con análisis de ligamiento que incluyan un estudio familiar pueden ayudar a establecer el significado de las variantes encontradas. Sin embargo, los análisis de ligamiento no tendrán utilidad para casos de VAB de presentación esporádica, y son necesarios métodos de asociación caso-control como GWAS que miden mediante asociación indirecta variantes de riesgo genuinas y polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs). El problema de estos métodos es la necesidad de amplias muestras que incluyan varios miles de individuos afectados para poder obtener resultados significativos.

Por todo ello, si bien la evaluación de heredabilidad realizada en nuestro estudio resulta sesgada desde un punto de vista metodológico al no disponer de análisis de ADN, vemos que aún no se dispone de una técnica de evaluación genética que permita responder a nuestra hipótesis de trabajo de forma fiable y contrastada.

3.-AORTOPATÍA BICÚSPIDE

La prevalencia de dilatación aórtica en individuos con VAB (probandos y FPG +) fue elevada y con afectación predominante de porción tubular de AoAsc. Esto reproduce el estado actual del conocimiento acerca de la aortopatía bicúspide^{240, 245, 312}, con extensión de los hallazgos a la población de individuos diagnosticados de VAB a partir del cribado ecocardiográfico familiar. Así, la prevalencia de dilatación (en uno o varios segmentos aórticos) fue, tal y como describen otros autores, de más del 50%^{217, 239, 313,}

³¹⁴. Se encontraron diferentes patrones de dilatación aórtica en la población de

individuos con VAB, agrupadas en fenotipos concretos (N, A, E) y que validan estudios ecocardiográficos similares que analizan las dimensiones de diferentes segmentos aórticos y la relación entre ellos^{28, 98}. Aunque se sugiere que esta diversidad de fenotipos aórticos refleja heterogeneidad en las características moleculares, reológicas y clínicas^{28, 269, 314-316}, es posible que la delimitación no sea tan exacta y que el patrón de dilatación resulte ser, en realidad, un espectro más dinámico y transicional a lo largo del tiempo. Las definiciones de la clasificación utilizada en nuestro trabajo, así como las introducidas por otros autores^{224, 225, 267, 317, 318}, proceden de estudios de corte transversal con el sesgo inherente de desconocer la evolución temporal de los mismos. El hallazgo de un gradiente entre fenotipos y dilatación concordante con la edad nos permite hipotetizar que el curso natural de la enfermedad aórtica en individuos con VAB afecta predominante y precozmente a la AoAsc; pero la tendencia progresiva es hacia afectación de otros segmentos (unión sinotubular, raíz aórtica, arco aórtico) que conduce a un fenotipo difuso a medida que avanza la edad, con pérdida de la arquitectura normal (“effaced”). De hecho, los FPG+ con dilatación aórtica podrían haber sido diagnosticados en una fase más precoz de su enfermedad; esto se infiere por la diferencia en cuanto a diámetros aórticos en general, menor grado de afectación del arco aórtico, y ausencia de individuos con fenotipo E (que se consideraría el más evolucionado, con pacientes de mayor edad). Son necesarios estudios de seguimiento para clarificar este punto. La elevación del umbral quirúrgico para sustitución de aorta ascendente a 55mm²⁹¹ permitirá la valoración de la historia natural con mayor precisión para considerar la estabilidad o no del fenotipo aórtico a lo largo del tiempo.

En nuestro trabajo no se encontró relación del fenotipo valvular con la prevalencia o fenotipo de dilatación aórtica. Este es uno de los temas más controvertidos acerca de la aortopatía bicúspide, en el que la teoría hemodinámica y los estudios relacionados con esta hipótesis cobran un peso importante. Es posible que el abordaje exclusivo de morfología valvular aporte una orientación sesgada, y que en estudios futuros se deban incluir aspectos como la excentricidad valvular, presencia de rafe, orientación comisural y dirección de apertura de velos^{270, 319}. La dilatación del arco aórtico, que parece aparecer en fases más avanzadas, podría deberse a un menor estrés hemodinámico en esta zona en comparación con AoAsc; su contigüidad con la AoAsc haría que a medida que avanza la edad y la AoAsc dilatada pierde elasticidad, las fuerzas hemodinámicas ejercen en el arco su efecto³²⁰. Sin embargo, esta teoría no explica la tendencia a dilatación en válvulas aórticas no bicúspides¹⁴¹, en FPG de individuos con VAB o la incapacidad del RVAo de prevenir progresión de la aortopatía⁹⁰.

Tampoco existe acuerdo unánime acerca del binomio dilatación-disfunción valvular^{272, 281, 321}. La presencia de EAO en nuestro trabajo se asoció a menores diámetros aórticos; sin embargo, es posible que el fenotipo aórtico de la población con esta afectación valvular merezca una consideración especial, como ya se ha apuntado en estudios previos (fenotipo de “aorta pequeña”)²⁴². Del mismo modo, la presencia de CoAo asociado a VAB en nuestra serie muestra un comportamiento diferencial respecto a la VAB aislada. La dilatación de VAB asociada a CoAo tiende a afectar menor proporción de individuos tanto a nivel de la raíz como de la AoAsc, y respeta el arco aórtico. Este patrón es concordante de la noción de la CoAo como una afectación sistémica, y podría hablarse de una hipoplasia relativa de la aorta en su porción fija, con alteración

de su diámetro y distensibilidad, que la haría más propensa a disección y/o ruptura a nivel del istmo a pesar de la ausencia de dilatación¹⁸⁰⁻¹⁸². Nuestro trabajo carece de una potencia suficiente para inferir conclusiones, y por tanto son necesarios estudios futuros que avalen nuestros hallazgos.

4.-VAB y AORTOPATÍA FAMILIAR

En cuanto a la aortopatía en FPG, nuestros hallazgos merecen una serie de consideraciones interesantes.

En primer lugar, el cribado ecocardiográfico permitió diagnosticar la presencia de dilatación aórtica en 15,7% de los FPG (50% en FPG+; 13,1% en FPG-). Con independencia de la afectación valvular, esta población precisará de una serie de estudios (TC, RM), seguimiento (semestral, anual) y, en su caso, medidas terapéuticas orientadas a enlentecer su progresión o considerar reemplazo aórtico para evitar las consecuencias asociadas a la aortopatía^{82, 86, 291, 322, 323}. Dado que la dilatación aórtica suele cursar de forma asintomática, y que su primera manifestación puede ser en forma de disección o ruptura, nuestra estrategia de cribado demuestra su utilidad en el diagnóstico precoz de enfermedades en fase subclínica, con gran fiabilidad y bajo coste.

En segundo lugar, llaman la atención ciertas diferencias en la patología aórtica expresada por probandos y por FPG+, con una mayor afectación de AoAsc en los primeros, que no se vio influenciada por la edad (similar en ambos grupos) y que se mantuvo tras indexar mediciones por la superficie corporal. Como se apuntó anteriormente, es posible que los probandos expresen una forma de aortopatía: a) más precoz, en la que no sea la edad en sí, sino la evolución temporal (desde un punto

de inicio de progresión que en el momento actual se desconoce) el determinante fundamental de la magnitud de la afectación. Los estudios con contradictorios al señalar el diámetro inicial como factor de progresión de la dilatación^{79, 283, 324}; b) de mayor penetrancia, de forma que la misma evolución temporal afecta con mayor magnitud a los probandos. Este dato es congruente con la noción de una herencia poligénica, multifactorial, de expresividad variable y penetrancia incompleta.

El principal argumento para justificar una base genética de la aortopatía bicúspide es la presencia de dilatación aórtica en familiares de probandos con VAB²⁷⁸. Se han descrito patrones de transmisión autosómico dominante, ligado al X y otras formas de herencia familiar³¹³⁻³¹⁵. Nuestro estudio no dispone de una metodología ni de potencia suficiente para determinar la base genética de la aortopatía bicúspide, pero hay un dato remarcable a este respecto. Se acepta que el patrón de dilatación que afecta de forma predominante a la raíz aórtica es el de mayor predisposición genética³¹⁷. No hay diferencias en el porcentaje de probandos o FPG+ con dilatación de la raíz (a diferencia de la AoAsc). Ya que la aorta estaría sometida a los mismos factores epigenéticos o ambientales a nivel de raíz y AoAsc, una hipótesis para esta “concordancia” en la dilatación podría establecerse a partir de la atribución a determinantes genéticos.

Por otro lado, la debilidad intrínseca de la aorta parece estar presente con independencia de las dimensiones aórticas y la afectación valvular. Esta hipótesis se infiere de la alteración fenotípica observada en familiares con VAT, ya que se encontró un 38,2% de individuos dentro de este grupo que mostraban una relación arquitecturalmente anómala entre segmentos (36,4% fenotipo A; 2,2% fenotipo E). Casi la mitad de los individuos con VAT y fenotipo alterado (46,6%) tenían una aorta no dilatada. Es interesante un seguimiento prospectivo que aporte luz acerca de la

evolución de diámetros y fenotipo aórtico en esta población, así como la comparación de los hallazgos en FPG- y población no relacionada con individuos VAB. De confirmarse una evolución más rápida o desarrollo de complicaciones, la consideración de fenotipo aórtico como variable predictora ganaría importancia y podría seleccionar individuos con VAT pero necesidad de seguimiento ecocardiográfico.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

De los resultados anteriormente expuestos se extraen las siguientes conclusiones:

1.-A LOS OBJETIVOS PRINCIPALES:

Los FPG de individuos con VAB presentan mayor prevalencia de esta afectación que la población general (6,5% vs 0,9%). La presencia o no de VAB tiene una determinación hereditaria, si bien el fenotipo de apertura o presencia de rafe parecen responder a factores ambientales.

Los FPG de individuos con VAB pueden mostrar alteración del fenotipo aórtico, incluso cuando el diámetro absoluto está dentro de límites normales.

Es recomendable un cribado ecocardiográfico que permita la detección precoz de anomalías valvulares y aórticas en esta población y ayude a seleccionar aquellos individuos susceptibles de pruebas adicionales, seguimiento o tratamiento específico.

2.-A LOS OBJETIVOS INTERMEDIOS

a) La representación fenotípica de VAB en individuos de la misma familia no muestra concordancia en cuanto a disposición de apertura ni presencia de rafe.

b) No se encontró relación entre la dilatación de AoAsc y el fenotipo o disfunción valvular.

c) La asociación de VAB con otras malformaciones cardiovasculares (CoAo) es frecuente, pero no presenta mayor riesgo de recurrencia o se asocia a un determinado fenotipo valvular.

CAPÍTULO VIII

LIMITACIONES

El diseño de nuestro trabajo presenta un brazo con identificación y fenotipado retrospectivo de individuos con VAB, a partir de su atención en un medio hospitalario. La exclusión de individuos que nunca han precisado atención médica (infradiagnosticados) y de casos dudosos supone un sesgo de selección y puede limitar la generalización de resultados a otras poblaciones. No obstante, la aplicación de técnicas adicionales (ETE, TC, RM) para la caracterización valvular puede haber suplido parte de este sesgo.

Se pudieron estudiar el 71,3% de todos los FPG vivos de los individuos con VAB. Aunque este porcentaje es superior al de otras series contemporáneas de diseño similar¹⁴³, no corresponde al total de los candidatos potenciales a estudiar, aumentando el sesgo de selección.

El análisis de heredabilidad procede de estudios de pedigree que exigen introducir valores estimados de prevalencia de VAB. La falta de unanimidad a este respecto hace que los resultados deban considerarse con cautela, sólo aplicables a poblaciones en las que la prevalencia general de VAB y fenotipos sea similar a la reportada en nuestra metodología. La robustez de los cálculos hubiera sido superior con la introducción de análisis genéticos. Sin embargo, no existe en la actualidad una explicación monogénica para la heredabilidad de VAB, y el estudio de polimorfismos necesario para optimizar los resultados hubiera exigido una muestra de gran tamaño.

Las dimensiones de AoAsc no pudieron ser medidas ecocardiográficamente en 4 de los 109 individuos con VAB. Aunque el porcentaje de individuos con mediciones válidas es elevado (96,3%), la exclusión de casos afectó a los casos con antecedentes de intervención, en los que hubiera sido deseable el conocimiento de las dimensiones y fenotipo previos a la intervención.

La heredabilidad de dilatación aórtica y fenotipos aórticos no pudo ser determinada debido a la ausencia de valores de referencia de estos fenotipos en la población general o de un grupo control (VAT sin familiares afectados de VAB).

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Malley C, Saunders C. Leonardo da Vinci on the Human Body. 1 ed. New York: H Wolff Company; 1952:506.
2. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(9):470-522.
3. Paget J. On obstruction of the pulmonary artery. *Med-Chir Trans* 1884;27:162.
4. Osler W. The bicuspid condition of the aortic valves. *Trans Assoc Am Physicians* 1886;2:185-192.
5. Peacock T. Malformations of the Human Heart. 2nd ed. London: Churchill; 1858:204.
6. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999;74(1):14-26.
7. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26(1):72-83.
8. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53(6):849-855.
9. Angelini A, Ho SY, Anderson RH et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98(3):362-367.
10. Jackson V, Petrini J, Caidahl K et al. Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(3):e118-e124.
11. Agozzino L, de VF, Falco A, de Luca Tupputi SL, Cotrufo M. Non-inflammatory aortic root disease and floppy aortic valve as cause of isolated regurgitation: a clinico-morphologic study. *Int J Cardiol* 1994;45(2):129-134.
12. Walley VM, Antecol DH, Kyrollos AG, Chan KL. Congenitally bicuspid aortic valves: study of a variant with fenestrated raphe. *Can J Cardiol* 1994;10(5):535-542.
13. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59(10):683-690.
14. Schafers HJ, Aicher D, Riodionycheva S et al. Bicuspidization of the unicuspid aortic valve: a new reconstructive approach. *Ann Thorac Surg* 2008;85(6):2012-2018.
15. Schafers HJ, Schmied W, Marom G, Aicher D. Cusp height in aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012.

16. Schafers HJ, Aicher D, Langer F, Lausberg HF. Preservation of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):S740-S745.
17. Boodhwani M, de KL, Glineur D et al. Repair of regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(2):276-284.
18. Asano M, Kuniyama T, Aicher D, El BH, Rodionychewa S, Schafers HJ. Mid-term results after sinutubular junction remodelling with aortic cusp repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012.
19. Roberts WC, Ko JM. Weights of individual cusps in operatively-excised congenitally bicuspid stenotic aortic valves. *Am J Cardiol* 2004;94(5):678-681.
20. BACON AP, MATTHEWS MB. Congenital bicuspid aortic valves and the aetiology of isolated aortic valvular stenosis. *Q J Med* 1959;28:545-560.
21. Davies MJ. *Pathology of Cardiac Valves*. London: Butterworths; 1980.
22. Emanuel R, Withers R, O'Brien K, Ross P, Feizi O. Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families. *Br Heart J* 1978;40(12):1402-1407.
23. Brandenburg RO, Jr., Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983;51(9):1469-1473.
24. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83(1):81-85.
25. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(5):1226-1233.
26. Waller BF, Carter JB, Williams HJ, Jr., Wang K, Edwards JE. Bicuspid aortic valve. Comparison of congenital and acquired types. *Circulation* 1973;48(5):1140-1150.
27. Roberts WC. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J* 1992;123(6):1610-1632.
28. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94(12):1634-1638.
29. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1460-1465.
30. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(22):2211-2214.

31. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(4):937-942.
32. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111(7):920-925.
33. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1648-1651.
34. Yutzey KE, Robbins J. Principles of genetic murine models for cardiac disease. *Circulation* 2007;115(6):792-799.
35. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol* 2011;73:29-46.
36. Lincoln J, Alfieri CM, Yutzey KE. Development of heart valve leaflets and supporting apparatus in chicken and mouse embryos. *Dev Dyn* 2004;230(2):239-250.
37. Armstrong EJ, Bischoff J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation. *Circ Res* 2004;95(5):459-470.
38. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 1983;220(4601):1059-1061.
39. Nakamura T, Colbert MC, Robbins J. Neural crest cells retain multipotential characteristics in the developing valves and label the cardiac conduction system. *Circ Res* 2006;98(12):1547-1554.
40. Jain R, Engleka KA, Rentschler SL et al. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves. *J Clin Invest* 2011;121(1):422-430.
41. Maron BJ, Hutchins GM. The development of the semilunar valves in the human heart. *Am J Pathol* 1974;74(2):331-344.
42. Beis D, Bartman T, Jin SW et al. Genetic and cellular analyses of zebrafish atrioventricular cushion and valve development. *Development* 2005;132(18):4193-4204.
43. Hogers B, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE. Unilateral vitelline vein ligation alters intracardiac blood flow patterns and morphogenesis in the chick embryo. *Circ Res* 1997;80(4):473-481.
44. Topper JN, Gimbrone MA, Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999;5(1):40-46.

45. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75(3):519-560.
46. Sadler T. *Langman's Medical Embryology*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
47. Kirby ML. Plasticity and predetermination of mesencephalic and trunk neural crest transplanted into the region of the cardiac neural crest. *Dev Biol* 1989;134(2):402-412.
48. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):138-143.
49. Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995;26(10):1935-1940.
50. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* 2016;9:75-82.
51. Fernandez B, Fernandez MC, Duran AC, Lopez D, Martire A, Sans-Coma V. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1998;250(1):70-79.
52. Fernandez B, Duran AC, Martire A, Lopez D, Sans-Coma V. New embryological evidence for the formation of quadricuspid aortic valves in the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Comp Pathol* 1999;121(1):89-94.
53. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2312-2318.
54. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart* 2003;89(9):1110-1118.
55. Bradshaw L, Chaudhry B, Hildreth V, Webb S, Henderson DJ. Dual role for neural crest cells during outflow tract septation in the neural crest-deficient mutant *Splotch*(2H). *J Anat* 2009;214(2):245-257.
56. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 2008;451(7181):943-948.
57. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 2006;313(5795):1922-1927.
58. Majesky MW. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(6):1248-1258.
59. Combs MD, Yutzey KE. Heart valve development: regulatory networks in development and disease. *Circ Res* 2009;105(5):408-421.

60. Person AD, Klewer SE, Runyan RB. Cell biology of cardiac cushion development. *Int Rev Cytol* 2005;243:287-335.
61. Ranger AM, Grusby MJ, Hodge MR et al. The transcription factor NF-ATc is essential for cardiac valve formation. *Nature* 1998;392(6672):186-190.
62. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;101(20):2345-2348.
63. Bloch W, Fleischmann BK, Lorke DE et al. Nitric oxide synthase expression and role during cardiomyogenesis. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):675-684.
64. Rudic RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 1998;101(4):731-736.
65. Chakraborty S, Wirrig EE, Hinton RB, Merrill WH, Spicer DB, Yutzey KE. Twist1 promotes heart valve cell proliferation and extracellular matrix gene expression during development in vivo and is expressed in human diseased aortic valves. *Dev Biol* 2010;347(1):167-179.
66. Stennard FA, Harvey RP. T-box transcription factors and their roles in regulatory hierarchies in the developing heart. *Development* 2005;132(22):4897-4910.
67. Stennard FA, Costa MW, Elliott DA et al. Cardiac T-box factor Tbx20 directly interacts with Nkx2-5, GATA4, and GATA5 in regulation of gene expression in the developing heart. *Dev Biol* 2003;262(2):206-224.
68. Chen YH, Ishii M, Sun J, Sucov HM, Maxson RE, Jr. Msx1 and Msx2 regulate survival of secondary heart field precursors and post-migratory proliferation of cardiac neural crest in the outflow tract. *Dev Biol* 2007;308(2):421-437.
69. Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest* 2005;115(5):1210-1220.
70. Combs MD, Yutzey KE. VEGF and RANKL regulation of NFATc1 in heart valve development. *Circ Res* 2009;105(6):565-574.
71. Lincoln J, Kist R, Scherer G, Yutzey KE. Sox9 is required for precursor cell expansion and extracellular matrix organization during mouse heart valve development. *Dev Biol* 2007;305(1):120-132.
72. Levay AK, Peacock JD, Lu Y et al. Scleraxis is required for cell lineage differentiation and extracellular matrix remodeling during murine heart valve formation in vivo. *Circ Res* 2008;103(9):948-956.
73. Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437(7056):270-274.

74. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-1011.
75. Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 1978;40(9):951-957.
76. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993;69(3):237-240.
77. Lee SC, Ko SM, Song MG, Shin JK, Chee HK, Hwang HK. Morphological assessment of the aortic valve using coronary computed tomography angiography, cardiovascular magnetic resonance, and transthoracic echocardiography: comparison with intraoperative findings. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28 Suppl 1:33-44.
78. Malaisrie SC, Carr J, Mikati I et al. Cardiac magnetic resonance imaging is more diagnostic than 2-dimensional echocardiography in determining the presence of bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(2):370-376.
79. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117(21):2776-2784.
80. Tzemos N, Therrien J, Yip J et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300(11):1317-1325.
81. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306(10):1104-1112.
82. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012.
83. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230-268.
84. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-231.

85. Borger MA, Preston M, Ivanov J et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(5):677-683.
86. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2438-2488.
87. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998;7(6):672-707.
88. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(3):476-491.
89. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;336(26):1876-1888.
90. McKellar SH, Michelena HI, Li Z, Schaff HV, Sundt TM, III. Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2010;106(11):1626-1633.
91. Aicher D, Kunihara T, Abou IO, Brittner B, Graber S, Schafers HJ. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation* 2011;123(2):178-185.
92. Wijesinghe N, Ye J, Rodes-Cabau J et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(11):1122-1125.
93. Himbert D, Pontnau F, Messika-Zeitoun D et al. Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2012;110(6):877-883.
94. Roberts WC, Janning KG, Ko JM, Filardo G, Matter GJ. Frequency of congenitally bicuspid aortic valves in patients ≥ 80 years of age undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis (with or without aortic regurgitation) and implications for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012;109(11):1632-1636.
95. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111(7):832-834.
96. Mack G, Silberbach M. Aortic and pulmonary stenosis. *Pediatr Rev* 2000;21(3):79-85.

97. Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1977;39(2):164-169.
98. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Byers PH, Otto CM. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am J Cardiol* 2007;99(5):686-690.
99. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71(4):322-327.
100. Calloway TJ, Martin LJ, Zhang X, Tandon A, Benson DW, Hinton RB. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. *Am J Med Genet A* 2011;155A(5):1015-1020.
101. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(19):1904-1909.
102. Turri M, Thiene G, Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Gallucci V. Surgical pathology of aortic valve disease. A study based on 602 specimens. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4(10):556-560.
103. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, III, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;72(2):194-198.
104. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):630-634.
105. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003;89(7):801-805.
106. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88(4):348-351.
107. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(3):642-648.
108. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010;105(5):701-708.
109. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343(9):611-617.

110. Miller JD, Weiss RM, Serrano KM et al. Lowering plasma cholesterol levels halts progression of aortic valve disease in mice. *Circulation* 2009;119(20):2693-2701.
111. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104(18):2205-2209.
112. Chan KL. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):593-599.
113. Shapiro LM, Thwaites B, Westgate C, Donaldson R. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse. *Br Heart J* 1985;54(2):179-183.
114. Stewart WJ, King ME, Gillam LD, Guyer DE, Weyman AE. Prevalence of aortic valve prolapse with bicuspid aortic valve and its relation to aortic regurgitation: a cross-sectional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1984;54(10):1277-1282.
115. Sadee AS, Becker AE, Verheul HA, Bouma B, Hoedemaker G. Aortic valve regurgitation and the congenitally bicuspid aortic valve: a clinico-pathological correlation. *Br Heart J* 1992;67(6):439-441.
116. Guiney TE, Davies MJ, Parker DJ, Leech GJ, Leatham A. The aetiology and course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study. *Br Heart J* 1987;58(4):358-368.
117. Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1981;47(2):206-209.
118. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59(12):835-841.
119. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):336-341.
120. Li L, Wang H, Wang L, Pu J, Zhao H. Changing profile of infective endocarditis: a clinicopathologic study of 220 patients in a single medical center from 1998 through 2009. *Tex Heart Inst J* 2014;41(5):491-498.
121. Kahveci G, Bayrak F, Pala S, Mutlu B. Impact of bicuspid aortic valve on complications and death in infective endocarditis of native aortic valves. *Tex Heart Inst J* 2009;36(2):111-116.
122. Janatuinen MJ, Vanttinen EA, Nikoskelainen J, Inberg MV. Surgical treatment of active native valve endocarditis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;24(3):181-185.

123. Varstela E, Verkkala K, Pohjola-Sintonen S, Valtonen V, Maamies T. Surgical treatment of infective aortic valve endocarditis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;25(3):167-174.
124. Michel PL, Aubert I, Boustani F, Acar J. [Surgery of bacterial aortic insufficiency. Indications and results]. *Ann Med Interne (Paris)* 1987;138(8):610-614.
125. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007;99(10):1429-1433.
126. Lewis T, Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923;10:21.
127. Tribouilloy C, Rusinaru D, Sorel C et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart* 2010;96(21):1723-1729.
128. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30(19):2369-2413.
129. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73(5):400-404.
130. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996;62(4):336-338.
131. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;1(7758):1026-1027.
132. Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, Gott VL. Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm. *Chest* 1977;72(5):668-670.
133. Godden DJ, Sandhu PS, Kerr F. Stenosed bicuspid aortic valves in twins. *Eur Heart J* 1987;8(3):316-318.
134. Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in monozygotic twins. *Echocardiography* 2003;20(2):183-184.
135. ZOETHOUT HE, CARTER RE, CARTER CO. A FAMILY STUDY OF AORTIC STENOSIS. *J Med Genet* 1964;1(1):2-9.

136. McDonald K, Maurer BJ. Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence? *Eur Heart J* 1989;10(7):676-677.
137. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1809-1812.
138. Steinberger J, Moller JH, Berry JM, Sinaiko AR. Echocardiographic diagnosis of heart disease in apparently healthy adolescents. *Pediatrics* 2000;105(4 Pt 1):815-818.
139. Gray GW, Salisbury DA, Gulino AM. Echocardiographic and color flow Doppler findings in military pilot applicants. *Aviat Space Environ Med* 1995;66(1):32-34.
140. Lindsay J, Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988;61(1):182-184.
141. Loscalzo ML, Goh DL, Loeyes B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A* 2007;143A(17):1960-1967.
142. Calloway TJ, Martin LJ, Zhang X, Tandon A, Benson DW, Hinton RB. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. *Am J Med Genet A* 2011;155A(5):1015-1020.
143. Robledo-Carmona J, Rodriguez-Bailon I, Carrasco-Chinchilla F et al. Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families. *Int J Cardiol* 2013.
144. Sans-Coma V, Cardo M, Duran AC, Franco D, Fernandez B, Arque JM. Evidence for a quantitative genetic influence on the formation of aortic valves with two leaflets in the Syrian hamster. *Cardiol Young* 1993;3:132.
145. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007;121(2):275-284.
146. Hinton RB, Jr., Lincoln J, Deutsch GH et al. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res* 2006;98(11):1431-1438.
147. Aikawa E, Whittaker P, Farber M et al. Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering. *Circulation* 2006;113(10):1344-1352.
148. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am J Dis Child* 1989;143(12):1492-1494.

149. Lewin MB, McBride KL, Pignatelli R et al. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. *Pediatrics* 2004;114(3):691-696.
150. McBride KL, Pignatelli R, Lewin M et al. Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: Segregation, multiplex relative risk, and heritability. *Am J Med Genet A* 2005;134A(2):180-186.
151. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL, Jr., Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71(3):663-668.
152. McBride KL, Riley MF, Zender GA et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet* 2008;17(18):2886-2893.
153. Hinton RB, Martin LJ, Rame-Gowda S, Tabangin ME, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(12):1065-1071.
154. Zhao W, Wang J, Shen J et al. Mutations in VEGFA are associated with congenital left ventricular outflow tract obstruction. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396(2):483-488.
155. Ellison JW, Yagubyan M, Majumdar R et al. Evidence of genetic locus heterogeneity for familial bicuspid aortic valve. *J Surg Res* 2007;142(1):28-31.
156. Lin X, Huo Z, Liu X et al. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet* 2010;55(10):662-667.
157. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(33):13933-13938.
158. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res* 2010;68(4):281-285.
159. Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest* 2011;121(7):2876-2887.
160. Laforest B, Nemer M. GATA5 interacts with GATA4 and GATA6 in outflow tract development. *Dev Biol* 2011;358(2):368-378.
161. Peterkin T, Gibson A, Loose M, Patient R. The roles of GATA-4, -5 and -6 in vertebrate heart development. *Semin Cell Dev Biol* 2005;16(1):83-94.

162. Lepore JJ, Mericko PA, Cheng L, Lu MM, Morrisey EE, Parmacek MS. GATA-6 regulates semaphorin 3C and is required in cardiac neural crest for cardiovascular morphogenesis. *J Clin Invest* 2006;116(4):929-939.
163. Padang R, Bagnall RD, Richmond DR, Bannon PG, Semsarian C. Rare non-synonymous variations in the transcriptional activation domains of GATA5 in bicuspid aortic valve disease. *J Mol Cell Cardiol* 2012;53(2):277-281.
164. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352(6333):337-339.
165. Nataatmadja M, West M, West J et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II329-II334.
166. Jondeau G, Boileau C. Genetics of thoracic aortic aneurysms. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(3):219-226.
167. Pepe G, Nistri S, Giusti B et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. *BMC Med Genet* 2014;15:23.
168. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995;4 Spec No:1799-1809.
169. Robinson PN, Booms P, Katzke S et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 2002;20(3):153-161.
170. Fedak PW, de Sa MP, Verma S et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(3):797-806.
171. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37(3):275-281.
172. Matyas G, Arnold E, Carrel T et al. Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome-related disorders. *Hum Mutat* 2006;27(8):760-769.
173. Girdauskas E, Schulz S, Borger MA, Mierzwa M, Kuntze T. Transforming growth factor-beta receptor type II mutation in a patient with bicuspid aortic valve disease and intraoperative aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2011;91(5):e70-e71.

174. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39(12):1488-1493.
175. Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA et al. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet* 2005;37(10):1035-1037.
176. Makki N, Capecchi MR. Cardiovascular defects in a mouse model of HOXA1 syndrome. *Hum Mol Genet* 2012;21(1):26-31.
177. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995;4(6):581-590.
178. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:283-302.
179. REIFENSTEIN GH, LEVINE SA, GROSS RE. Coarctation of the aorta; a review of 104 autopsied cases of the adult type, 2 years of age or older. *Am Heart J* 1947;33(2):146-168.
180. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(6):830-836.
181. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1641-1647.
182. Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE et al. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009;104(7):1001-1006.
183. Attenhofer Jost CH, Schaff HV, Connolly HM et al. Spectrum of reoperations after repair of aortic coarctation: importance of an individualized approach because of coexistent cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2002;77(7):646-653.
184. Delius RE, Samyn MM, Behrendt DM. Should a bicuspid aortic valve be replaced in the presence of subvalvar or supra-valvar aortic stenosis? *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1337-1342.
185. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121(1):31-36.

186. Price WH, Clayton JF, Collyer S, De MR, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986;40(2):97-102.
187. Higgins CB, Wexler L. Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation* 1975;52(2):292-296.
188. Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1978;42(1):57-59.
189. Rashid A, Saucedo JF, Hennebry TA. Association of single coronary artery and congenital bicuspid aortic valve with review of literature. *J Interv Cardiol* 2005;18(5):389-391.
190. Osler W. On the condition of fusion of two segments of the semilunar valves. *Montreal Gen Hosp Reports* 1880;1:233.
191. Wauchope GM. The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves. *Q J Med* 1928;21:383.
192. Rose AG. Etiology of acquired valvular heart disease in adults. A survey of 18,132 autopsies and 100 consecutive valve-replacement operations. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110(5):385-388.
193. Datta BN, Bhusnurmath B, Khattri HN, Sapru RP, Bidwai PS, Wahi PL. Anatomically isolated aortic valve disease. Morphologic study of 100 cases at autopsy. *Jpn Heart J* 1988;29(5):661-670.
194. Waller BF, Catellier MJ, Clark MA, Hawley DA, Pless JE. Cardiac pathology in 2007 consecutive forensic autopsies. *Clin Cardiol* 1992;15(10):760-765.
195. Grant R, Wood J, Jones T. Heart valve irregularities in relation to subacute bacterial endocarditis. *Heart* 1928;14:247.
196. Gross L. So-called congenital bicuspid aortic valve. *Arch Pathol* 1937;23:350.
197. Pauperio HM, Azevedo AC, Ferreira CS. The aortic valve with two leaflets--a study in 2,000 autopsies. *Cardiol Young* 1999;9(5):488-498.
198. Anabwani GM, Bonhoeffer P. Prevalence of heart disease in school children in rural Kenya using colour-flow echocardiography. *East Afr Med J* 1996;73(4):215-217.
199. Stephensen SS, Sigfusson G, Eiriksson H et al. Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999. *Cardiol Young* 2004;14(4):396-401.

200. Gupta I, Gupta ML, Parihar A, Gupta CD. Epidemiology of rheumatic and congenital heart diseases in school children. *J Indian Med Assoc* 1992;90(3):57-59.
201. Basso C, Boschello M, Perrone C et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93(5):661-663.
202. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150(3):513-515.
203. Movahed MR, Hepner AD, Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population. *Heart Lung Circ* 2006;15(5):297-299.
204. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001;107(3):E32.
205. McBride KL, Marengo L, Canfield M, Langlois P, Fixler D, Belmont JW. Epidemiology of noncomplex left ventricular outflow tract obstruction malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, hypoplastic left heart syndrome) in Texas, 1999-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(8):555-561.
206. Khan W, Milsevic M, Saliccioli L, Lazar J. Low prevalence of bicuspid aortic valve in African Americans. *Am Heart J* 2008;156(3):e25.
207. Lee M, Sung J, Cho SJ et al. Aortic dilatation and calcification in asymptomatic patients with bicuspid aortic valve: analysis in a Korean health screening population. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(3):553-560.
208. Roos-Hesselink JW, Scholzel BE, Heijdra RJ et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 2003;89(9):1074-1077.
209. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101(1):E11.
210. Alegret JM, Duran I, Palazon O et al. Prevalence of and predictors of bicuspid aortic valves in patients with dilated aortic roots. *Am J Cardiol* 2003;91(5):619-622.
211. Shaver J, Salerni R. Auscultation of the heart. In: Schlant R, Alexander R, editors. *The Heart*. McGraw-Hill; 1994.
212. Sutton G. Examination of the cardiovascular system. In: Julian D, Camm A, Fox K, editors. *Diseases of the heart*. 2nd ed. WB Saunders; 1996.
213. Baim D, Grossman W. Cardiac catheterization, angiography and intervention. 5th ed. Williams & Wilkins; 2000.

214. Nanda NC, Gramiak R, Manning J, Mahoney EB, Lipchik EO, DeWeese JA. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1974;49(5):870-875.
215. Chan KL, Stinson WA, Veinot JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol* 1999;15(1):48-52.
216. Zema MJ, Caccavano M. Two dimensional echocardiographic assessment of aortic valve morphology: feasibility of bicuspid valve detection. Prospective study of 100 adult patients. *Br Heart J* 1982;48(5):428-433.
217. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2789-2800.
218. Fowles RE, Martin RP, Abrams JM, Schapira JN, French JW, Popp RL. Two-dimensional echocardiographic features of bicuspid aortic valve. *Chest* 1979;75(4):434-440.
219. Yousry M, Rickenlund A, Petrini J et al. Real-time imaging required for optimal echocardiographic assessment of aortic valve calcification. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32(6):470-475.
220. Yousry M, Rickenlund A, Petrini J et al. Aortic valve type and calcification as assessed by transthoracic and transoesophageal echocardiography. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35(4):306-313.
221. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC, Aaluri SR, Mukhtar O, Sekar PC. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am Heart J* 2000;139(6):1071-1076.
222. Evangelista A, Carro A, Moral S et al. Imaging modalities for the early diagnosis of acute aortic syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2013;10(8):477-486.
223. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):509-517.
224. Buchner S, Hulsmann M, Poschenrieder F et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2010;96(15):1233-1240.
225. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(4):901-7, 907.
226. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. *Circulation* 2003;108(18):2236-2243.

227. John AS, Dill T, Brandt RR et al. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol* 2003;42(3):519-526.
228. Hope MD, Hope TA, Crook SE et al. 4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(7):781-787.
229. van OP, Garcia J, Potters WV et al. Age-related changes in aortic 3D blood flow velocities and wall shear stress: Implications for the identification of altered hemodynamics in patients with aortic valve disease. *J Magn Reson Imaging* 2016;43(5):1239-1249.
230. Schnell S, Entezari P, Mahadewia RJ et al. Improved Semiautomated 4D Flow MRI Analysis in the Aorta in Patients With Congenital Aortic Valve Anomalies Versus Tricuspid Aortic Valves. *J Comput Assist Tomogr* 2016;40(1):102-108.
231. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:72.
232. Hope MD, Wrenn J, Sigovan M, Foster E, Tseng EE, Saloner D. Imaging biomarkers of aortic disease: increased growth rates with eccentric systolic flow. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(4):356-357.
233. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 2014;129(6):673-682.
234. Mirabella L, Barker AJ, Saikrishnan N et al. MRI-based Protocol to Characterize the Relationship Between Bicuspid Aortic Valve Morphology and Hemodynamics. *Ann Biomed Eng* 2015;43(8):1815-1827.
235. Tanaka R, Yoshioka K, Niinuma H, Ohsawa S, Okabayashi H, Ehara S. Diagnostic value of cardiac CT in the evaluation of bicuspid aortic stenosis: comparison with echocardiography and operative findings. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(4):895-899.
236. Murphy DJ, McEvoy SH, Iyengar S et al. Bicuspid aortic valves: diagnostic accuracy of standard axial 64-slice chest CT compared to aortic valve image plane ECG-gated cardiac CT. *Eur J Radiol* 2014;83(8):1396-1401.
237. Szymczyk K, Polgaj M, Szymczyk E, Bakon L, Pacho R, Stefanczyk L. Assessment of aortic valve in regard to its anatomical variants morphology in 2053 patients using 64-slice CT retrospective coronary angiography. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:89.
238. Li X, Tang L, Zhou L et al. Aortic valves stenosis and regurgitation: assessment with dual source computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(6):591-600.

239. Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(11):977-981.
240. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):283-288.
241. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991;67(8):781-782.
242. Della CA, Bancone C, Quarto C et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):397-404.
243. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82(1):19-22.
244. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):351-356.
245. Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2003;92(1):43-46.
246. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;95(2):292-294.
247. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO et al. New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):983-988.
248. Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM et al. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122(9):884-890.
249. Campens L, Demulier L, De GK et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol* 2014;114(6):914-920.
250. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2001;37(5):1229-1235.

251. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64(8):507-512.
252. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13(3):452-458.
253. Itani Y, Watanabe S, Masuda Y et al. Measurement of aortic diameters and detection of asymptomatic aortic aneurysms in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit. *Heart Vessels* 2002;16(2):42-45.
254. Garcier JM, Petitcolin V, Filaire M et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat* 2003;25(3-4):322-329.
255. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(6):1060-1066.
256. Aronberg DJ, Glazer HS, Madsen K, Sagel SS. Normal thoracic aortic diameters by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8(2):247-250.
257. Mao SS, Ahmadi N, Shah B et al. Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. *Acad Radiol* 2008;15(7):827-834.
258. REID RT. Bicuspid aortic valve associated with aneurysmal dilatation of the ascending aorta. *Med J Aust* 1952;2(18):628-629.
259. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978;57(5):1022-1025.
260. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):712-716.
261. Bauer M, Pasic M, Meyer R et al. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):58-62.
262. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;94(10):1337-1340.
263. Evangelista A. Bicuspid aortic valve and aortic root disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13(3):234-241.

264. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2008;2(5):298-308.
265. Kaplan S, Aronow WS, Lai H et al. Prevalence of an increased ascending and descending thoracic aorta diameter diagnosed by multislice cardiac computed tomography in men versus women and in persons aged 23 to 50 years, 51 to 65 years, 66 to 80 years, and 81 to 88 years. *Am J Cardiol* 2007;100(10):1598-1599.
266. Pressler V, McNamara JJ. Thoracic aortic aneurysm: natural history and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79(4):489-498.
267. Kari FA, Fazel SS, Mitchell RS, Fischbein MP, Miller DC. Bicuspid aortic valve configuration and aortopathy pattern might represent different pathophysiologic substrates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(2):516-517.
268. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83(4):1338-1344.
269. Hope MD, Hope TA, Meadows AK et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255(1):53-61.
270. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III35-III39.
271. Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II295-II299.
272. Kim YG, Sun BJ, Park GM et al. Aortopathy and bicuspid aortic valve: haemodynamic burden is main contributor to aortic dilatation. *Heart* 2012;98(24):1822-1827.
273. Abdulkareem N, Soppa G, Jones S, Valencia O, Smelt J, Jahangiri M. Dilatation of the remaining aorta after aortic valve or aortic root replacement in patients with bicuspid aortic valve: a 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):43-49.
274. de SM, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(4):588-594.

275. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):686-691.
276. LeMaire SA, Wang X, Wilks JA et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J Surg Res* 2005;123(1):40-48.
277. David TE, Omran A, Ivanov J et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(2):210-220.
278. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(24):2288-2295.
279. Martin LJ, Hinton RB, Zhang X, Cripe LH, Benson DW. Aorta Measurements are Heritable and Influenced by Bicuspid Aortic Valve. *Front Genet* 2011;2:61.
280. Burks JM, Illes RW, Keating EC, Lubbe WJ. Ascending aortic aneurysm and dissection in young adults with bicuspid aortic valve: implications for echocardiographic surveillance. *Clin Cardiol* 1998;21(6):439-443.
281. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(12):821-828.
282. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014;100(2):126-134.
283. La CG, Ficarra E, Tsagalau E et al. Progression rate of ascending aortic dilation in patients with normally functioning bicuspid and tricuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98(2):249-253.
284. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2007;116(10):1120-1127.
285. Vaughan CJ, Casey M, He J et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation* 2001;103(20):2469-2475.
286. Hasham SN, Willing MC, Guo DC et al. Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. *Circulation* 2003;107(25):3184-3190.
287. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(9):841-857.

288. Goh DL, Han LF, Judge DP. Linkage of familial bicuspid aortic valve with aortic aneurysm to chromosome 15q. *Am Soc Hum Genet* 2002;71:A239.
289. Tamborini G, Galli CA, Maltagliati A et al. Comparison of feasibility and accuracy of transthoracic echocardiography versus computed tomography in patients with known ascending aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2006;98(7):966-969.
290. Meijboom LJ, Groenink M, van der Wall EE, Romkes H, Stoker J, Mulder BJ. Aortic root asymmetry in marfan patients; evaluation by magnetic resonance imaging and comparison with standard echocardiography. *Int J Card Imaging* 2000;16(3):161-168.
291. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(41):2873-2926.
292. van der Linde D, Rossi A, Yap SC et al. Ascending aortic diameters in congenital aortic stenosis: cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2013;30(5):497-504.
293. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118(23):e714-e833.
294. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;64(4):744-753.
295. Rich S, Sheikh A, Gallastegui J, Kondos GT, Mason T, Lam W. Determination of left ventricular ejection fraction by visual estimation during real-time two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1982;104(3):603-606.
296. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(1):1-25.
297. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71(6):1162-1169.
298. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(7):777-802.

299. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(4):952-959.
300. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(3):223-244.
301. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-1463.
302. Edwards JH. Familial predisposition in man. *Br Med Bull* 1969;25(1):58-64.
303. Hales AR, Mahle WT. Echocardiography screening of siblings of children with bicuspid aortic valve. *Pediatrics* 2014;133(5):e1212-e1217.
304. Nus M, MacGrogan D, Martinez-Poveda B et al. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPJK/CSL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(7):1580-1588.
305. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368(6):503-512.
306. Kent KC, Crenshaw ML, Goh DL, Dietz HC. Genotype-phenotype correlation in patients with bicuspid aortic valve and aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(1):158-165.
307. Brenner JI, Kuehl K. Hypoplastic left heart syndrome and other left heart disease: evolution of understanding from population-based analysis to molecular biology and back again--a brief overview. *Cardiol Young* 2011;21 Suppl 2:23-27.
308. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *BMJ Case Rep* 2009;2009:bcr0620091998.
309. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation* 2012;126(18):2220-2226.
310. Wong SC, Cheung M, Zacharin M. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome: what we know, what we are unclear about and what we should do in clinical practice? *Int J Adolesc Med Health* 2014;26(4):469-488.

311. Martin LJ, Pilipenko V, Kaufman KM et al. Whole exome sequencing for familial bicuspid aortic valve identifies putative variants. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7(5):677-683.
312. Braverman AC. Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities. *Curr Opin Cardiol* 1996;11(5):501-503.
313. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106(8):900-904.
314. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(6):809-814.
315. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119(6):880-890.
316. Verma S, Yanagawa B, Kalra S et al. Knowledge, attitudes, and practice patterns in surgical management of bicuspid aortopathy: a survey of 100 cardiac surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(5):1033-1040.
317. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370(20):1920-1929.
318. Della CA, Bancone C. Multiple aortopathy phenotypes with bicuspid aortic valve: the importance of terminology and definition criteria. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(6):1404.
319. Vergara C, Viscardi F, Antiga L, Luciani GB. Influence of bicuspid valve geometry on ascending aortic fluid dynamics: a parametric study. *Artif Organs* 2012;36(4):368-378.
320. Cecconi M, Nistri S, Quarti A et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(1):11-20.
321. Kang JW, Song HG, Yang DH et al. Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular dysfunction and bicuspid aortopathy: comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):150-161.
322. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(8):645-658.
323. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis

and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121(13):e266-e369.

324. Fernandes S, Khairy P, Graham DA et al. Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart* 2012;98(13):1014-1019.

