



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología

**“ESTUDIO DE LA AGRUPACIÓN FAMILIAR EN
PACIENTES AFECTOS DE VÁLVULA AÓRTICA
BICÚSPIDE.”**

Tesis doctoral presentada por
Juan Robledo Carmona

Dirigida por
Prof. Dr. Eduardo de Teresa Galván
Departamento de Medicina

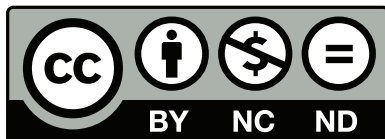
MÁLAGA 2013



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Juan Manuel Robledo Carmona

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. EDUARDO DE TERESA GALVÁN, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA

CERTIFICA:

Que la memoria titulada "Estudio de la agrupación familiar de pacientes afectos de válvula aórtica bicúspide", presentada por Don Juan Robledo Carmona con DNI 33382451K, ha sido realizada bajo mi dirección. Considero que este trabajo reúne las condiciones científicas necesarias para ser presentado y juzgado por el tribunal correspondiente, a fin de poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Málaga a dos de mayo de 2013

Fdo Prof. Dr. Eduardo de Teresa Galván

Dedicada a mi mujer y a mi hija

AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor Eduardo De Teresa por ser el director de esta tesis.

A mi padre por todo lo que me ha aportado durante su vida, gracias a cuyo esfuerzo y dedicación he llegado a ser quien soy, siendo para mí todo un ejemplo a seguir.

Al equipo de cardiólogos y cirujanos cardiovasculares del Hospital Virgen de la Victoria que han colaborado remitiendo a pacientes con válvula aórtica bicúspide para participar en este estudio.

A Ana de Luna y Lourdes Aleña por su colaboración en la obtención de datos y medidas antropométricas de los participantes en el estudio.

Quiero destacar un agradecimiento especial a D^a Isabel Rodríguez Bailón, cuya labor en este trabajo ha sido un pilar fundamental para que pudiera llevarse a cabo, gracias por el gran esfuerzo realizado. Su estrecha colaboración ha sido una pieza clave para conseguir el objetivo fijado. Gracias con cariño, respeto y admiración.

ÍNDICE:

CAPÍTULO I: REVISIÓN DEL CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE.

A. INTRODUCCIÓN.....	5
B. HISTORIA.....	6
C. PREVALENCIA.....	10
D. TIPOS MORFOLÓGICOS.....	14
E. EMBRIOGÉNESIS.....	16
F. HEREDABILIDAD.....	16
G. DIAGNÓSTICO.....	27
H. HISTORIA NATURAL.....	30
I. COMPLICACIONES.....	32
J. ANOMALÍAS ASOCIADAS.....	38
K. AORTOPATÍA.....	41
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN.....	50
CAPÍTULO III: OBJETIVOS.....	52
CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	61
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN.....	133
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	137
CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES.....	139
BIBLIOGRAFÍA.....	142
ANEXO 1: COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	149
ANEXO 2: PUBLICACIONES.....	155

CAPÍTULO I

REVISIÓN DEL CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

A. INTRODUCCIÓN

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía cardíaca congénita más frecuente, en la que la válvula aórtica está formada por dos velos, en lugar de los tres habituales. Esto es debido a la fusión total o parcial de una de las comisuras entre dos de sus sigmoideas, con o sin la presencia de un tracto fibroso denominado rafe, lo que da lugar a la ausencia total o parcial de la comisura funcional entre las dos valvas fusionadas.^{1,2} Ello resulta en un orificio de apertura con forma ovalada en lugar de triangular como la de las válvulas aórticas tricúspides (VAT) normales. Esta característica es determinante para su diagnóstico por técnicas de imagen. (Figura 1).

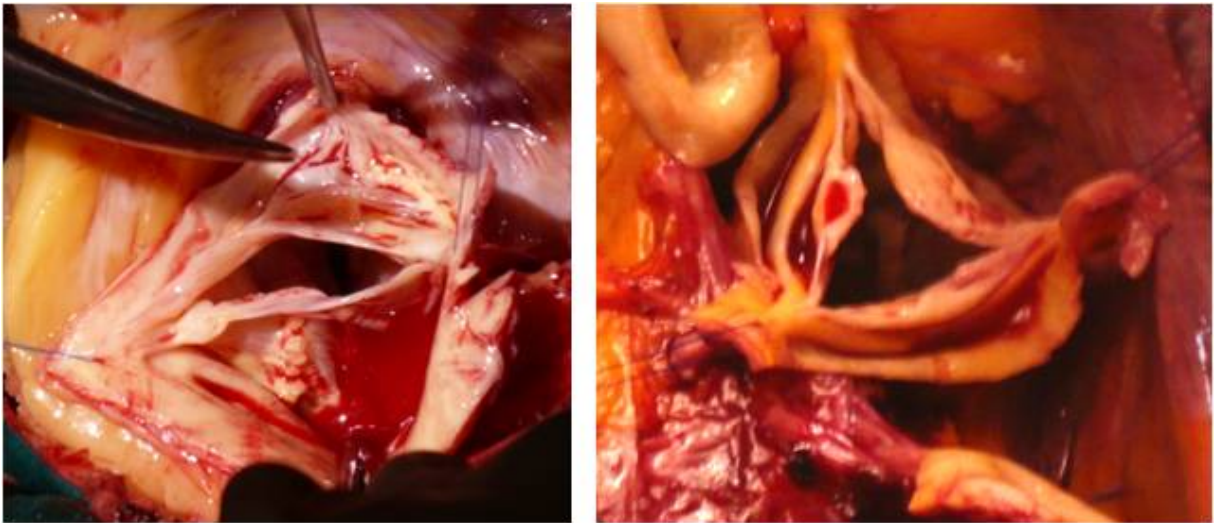


Figura 1: Imagen anatómica de válvula aórtica bicúspide a la izquierda y tricúspide a la derecha, obtenidas en quirófano durante intervenciones de reparación valvular aórtica.

B. HISTORIA

El conocimiento de la válvula aórtica bicúspide (VAB) se inicia en la época del Renacimiento italiano, cuando en la región de la Toscana confluyó un elevado desarrollo socio-económico junto a un interés por el arte y el conocimiento nunca acontecidos hasta entonces. En esa época, los grandes genios del renacimiento como Brunelleschi, Donatello o Miguel Ángel Buonarrotti crearon obras irrepetibles en arquitectura, pintura o escultura como las que pueden visitarse en la ciudad de Florencia y otras ciudades de Italia. Leonardo Da Vinci fue prototipo de ellos diseñando máquinas de guerra, obras de ingeniería civil o realizando obras pictóricas inigualables. Llevado de un profundo afán de conocimiento y de perfección pictórica realizó estudios anatómicos en animales y también en cadáveres humanos. Así fue como hacia 1513, describió por vez primera la válvula aórtica bicúspide y realizó estudios sobre la eficiencia de las válvulas con diferente número de velos. Los manuscritos de estos estudios se ha conservado hasta hoy y forman parte de la colección de libros y manuscritos de la reina Isabel II de Inglaterra. De ellos puede verse una reproducción parcial en un artículo de Braverman publicado en la revista *Current Problems in Cardiology* de Setiembre 2005³ (Figura 2) y los manuscritos pueden visitarse on line en la dirección www.royalcollection.org.uk.

Unos tres siglos y medio después, hacia 1858 un médico inglés apellidado Peacock, en un libro publicado en Londres con el título "Valvular disease of

the heart", relaciona por vez primera la válvula bicúspide con la estenosis y la regurgitación aórtica.² Poco más tarde, en 1886, Osler llegó a estudiar 18 casos y destacó cierta predisposición de los pacientes con VAB a padecer endocarditis sobre la misma.³

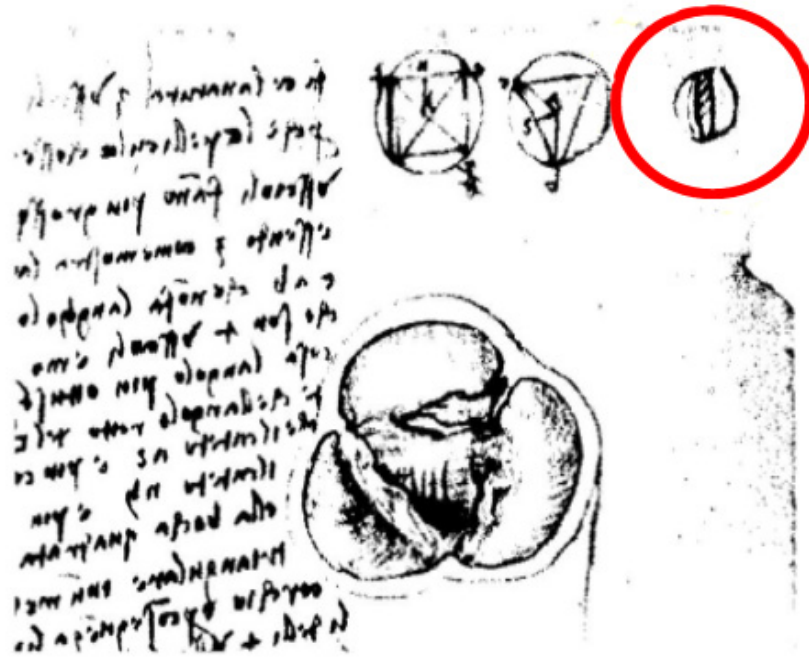
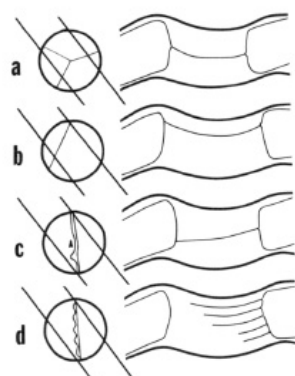


Figura 2: Esquema dibujado por Leonardo da Vinci de la válvula aórtica. En dicho texto describe las propiedades geométricas óptimas de la VAT. En la porción superior derecha, donde se ha añadido un círculo rojo, dibuja una VAB. Obsérvese que la escritura de Leonardo necesita de la ayuda de un espejo para ser leída. Reproducción realizada por Braverman en la revista Current Problem in Cardiology.³

Ya entrado el siglo XX, en 1927, Abbott plantea la relación entre la válvula bicúspide y las enfermedades de la aorta describiendo la asociación entre la VAB y la disección de aorta. Unos 50 años más tarde surge la primera referencia en la literatura científica de la probable herencia familiar de la VAB, que se publica en Lancet en mayo de 1972 por V. McKusick, que

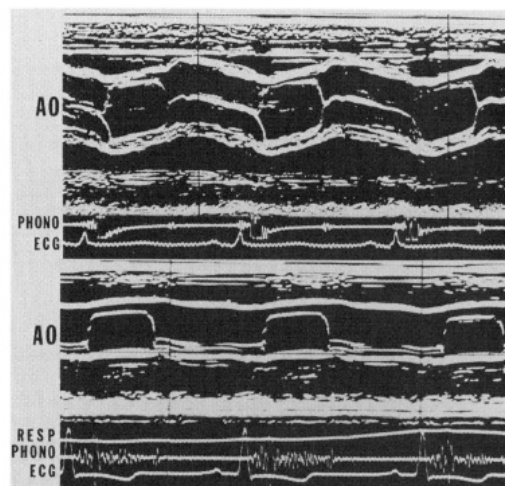
describe la necrosis de la capa media como histología común de la pared torácica en un padre y un hijo que teniendo ambos válvula aórtica bicúspide habían fallecido de disección de aorta.⁴ Unos años más tarde, Gale junto a McKusick y otros médicos del Hospital Johns Hopkins de Baltimore describen el hallazgo de dos hermanos con aorta bicúspide calcificada y estenótica que además presentaban ambos dilatación de la aorta proximal.⁵ Posteriormente, en 1984, Larson y Edwards publicaron que la VAB se asociaba con un incremento del riesgo de disección de aorta de hasta nueve veces más que la población general.⁶ Progresivamente han ido creciendo de forma exponencial las publicaciones basadas en distintos aspectos referentes a las investigaciones realizadas sobre la VAB.

La eclosión de la tecnología aplicada a la medicina que se ha producido en el último tercio del siglo XX afectó también al conocimiento de la válvula bicúspide. En 1974, Navin Nanda publicó el primer trabajo en el que la ecocardiografía, aún poco desarrollada, permitía identificar válvulas aórticas bicúspides por el signo de la asimetría en el cierre de las mismas.⁷ (Figura 3).



Figure

Schematic representation of the ultrasonic beam passing through a) a tricuspid aortic valve, b) a bicuspid aortic valve with unequal cusp size, c) a bicuspid aortic valve with equal cusp size and d) a bicuspid aortic valve with multiple redundant folds. The arrow in (c) denotes the direction of movement of a redundant fold in diastole.



Figure

Comparison of normal and bicuspid aortic valve. The aortic root echocardiogram in the upper panel is obtained from a patient with a tricuspid aortic valve. The valve echoes are observed in diastole in the middle of the aortic lumen and the leaflet images appear symmetric. The lower panel demonstrates an aortic root echogram obtained from a patient with a bicuspid aortic valve. Marked eccentricity of the diastolic cusp signals with respect to the aortic lumen is present. The anterior cusp image is large and practically occupies the whole aortic lumen while the posterior leaflet is miniscule. AO = aortic root; RESP = respirations; PHONO = phonocardiogram; ECG = electrocardiogram.

Figura 3: tomas del artículo de Nanda sobre ecocardiografía en modo M y su uso para identificar las VAB.⁷

Posteriormente, el progreso tecnológico ha posibilitado que con las técnicas de imagen y especialmente la ecocardiografía, sea posible identificar las válvulas bicúspides de forma inocua y reproducible. Así, es actualmente posible la identificación, estudio y seguimiento de válvulas bicúspides antes de que se presenten datos clínicos de disfunción.

Aunque gran parte del enfoque original del estudio de la VAB se centró en la anatomía valvular anormal, la enfermedad parece mucho más compleja. La patología de la VAB no es sólo una alteración en la valvulogénesis, sino un

desorden genético que afecta a la aorta y a veces también a otras partes del corazón.

C. PREVALENCIA

La VAB es la anomalía cardíaca congénita más frecuente con una prevalencia estimada en la población general que oscila entre el 0,5 y 2%.^{2;6;8;9}

El estudio de WC. Roberts² encontró 13 VAB normofuncionantes de 1440 necropsias rutinarias en adultos (0,9%), aunque él mismo planteó que esta prevalencia podría alcanzar el 2% si se incluyese a pacientes con VAB que desarrollaron disfunción valvular. El estudio de Larson y Edwards sobre las autopsias de 21.417 personas consecutivas, encontró una prevalencia de 1,37%.⁶ Cabe la posibilidad que la diferentes prevalencias obtenidas en los distintos estudios estuviesen explicadas, al menos en parte, por la diferente proporción entre varones y mujeres en cada población.

La gran mayoría de los estudios sobre la prevalencia de la VAB se hicieron antes de la eclosión de las técnicas de imagen y por tanto está realizados sobre autopsias, presentando un amplio rango de diferencias, como puede verse en la recopilación publicada por Basso y reproducida en la figura 4.⁸

TABLE Prevalence of Bicuspid Aortic Valve (BAV) in Reported Necropsy Studies					
Author (References)	Year	Study Population (n)	Male/Female	BAV Prevalence (%)	BAV Prevalence in Males (%)
Osler ⁶	1886	800	NA	1.2	NA
Lewis and Grant ⁷	1923	215	NA	1.39	NA
Wauchope ⁸	1928	9,966	NA	0.5	NA
Grant et al ⁹	1928	1,350	NA	0.89	NA
Gross ¹⁰	1937	5,000	NA	0.56	NA
Roberts ¹	1970	1,440	NA	0.9	NA
Larson and Edwards ¹¹	1984	21,417	NA	1.37	NA
Datta et al ¹²	1988	8,800	NA	0.59	NA
Pauperio et al ¹³	1999	2,000	3/1	0.65	0.87

Figura 4: Prevalencia de la VAB según los distintos estudios sobre necropsias publicados y recopilados por Basso.⁸

En el año 2004 se publica el primer estudio epidemiológico sobre población viva sana realizado por la doctora Cristina Basso⁸, llevado a cabo en 817 escolares sanos de 10 años de edad de la provincia de Vicenza en el noreste de Italia. El criterio para definir si la válvula aórtica era bicúspide o no, era puro ecocardiográfico. Encontraron un total de 4 niños con VAB, lo que supuso el 0,5% [0.13-1.2%] de la población estudiada.⁸ De los cuatro casos, tres eran varones y todas las válvulas tenían una orientación anteroposterior, lo que es concordante con los hallazgos de HM Pauperio, que observó una prevalencia de la VAB tres veces superior en varones que en mujeres.¹⁰ La edad elegida de diez años fue óptima para este estudio, dirigido a conocer la prevalencia de la VAB, porque el examen ecocardiográfico se realiza en un momento en el que todavía la válvula aórtica no se ha complicado con fibrosis ni 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. El ecocardiograma es por ello una herramienta esencial para el diagnóstico de la VAB. En pacientes en los que se pueden obtener unas imágenes ecocardiográficas de buena resolución, el eco tiene una sensibilidad y una especificidad alta para el diagnóstico de VAB.¹¹

Un año más tarde, en el 2005, el doctor E. Tutar, del departamento de cardiología pediátrica del Hospital Universitario de Ankara en Turquía, publicó un estudio epidemiológico sobre los algo más de 1000 recién nacidos vivos consecutivos que nacieron durante 1 año en dicho centro.¹² El diagnóstico se hizo con ecocardiografía y encontraron una prevalencia muy baja, del 0,46% (0,71% en varones y 0,19% en mujeres), que corresponden a 4 varones y 1 mujer. 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%.¹³

Recientemente ha sido publicado un estudio retrospectivo sobre la población coreana que fue sometida a un programa de screening de salud en un hospital terciario de Seúl.¹⁴ Éste se basó en revisar los hallazgos ecocardiográficos de 23604 personas de etnia coreana realizados durante 5 años (2005-2010). Identificaron 38 pacientes con BAV ¹⁵, de los que 35 eran varones (92%), siendo el 63% tipo A, el 29% tipo B y el 3% tipo C. El 24% de las VAB tenían disfunción valvular significativa. Analizaron también la aorta proximal tanto en dimensiones como en el grado de calcificación, encontrando que los pacientes con VAB tenían aortas de mayores

dimensiones y más calcificadas al compararlas con individuos con VAT de la misma población. Es importante tener en cuenta el matiz de que se trata de un estudio retrospectivo sobre población coreana aparentemente sana y asintomática que se realizan examen de salud. Con este matiz, éste es uno de los estudios sobre población viva que muestra una significativa menor incidencia de VAB en comparación con el resto de estudios realizados (Figura 5).¹⁴ Los hallazgos de los estudios reflejados sugieren la posibilidad de que la prevalencia de la VAB difiera entre los diferentes grupos étnicos.

Table Prevalence and dilated aortic segments in patients with bicuspid aortic valve (BAV) from previous reports

References	Country	Age ^a	Population (n)	Method	Detection of BAV	Dilated aortic segments
Nistri et al.	Italy	18 ± 2	167 (BAV)/87 (controls)/ 20,946 (total)	TTE	0.8 %	Annulus, SOV, STJ, AA
Keane et al.	USA	44 ± 15.5	118 (BAV)/77 (controls)/ 41,000 (total)	TTE	0.51 %	SOV, STJ, AA, but not annulus
Tutar et al.	Turkey	Neonates	5 (BAV)/1,075 (total)	TTE	0.46 %	–
Khan et al.	USA ^b	–	5 (BAV)/4,513 (total)	TTE	0.28 %	–
			3 (BAV)/1,069 (total) ^c	TEE	0.11 % ^c	–
Basso et al.	Italy	10	4 (BAV)/817 (total)	TTE	0.5 %	–
Alegret et al.	Spain	52 ± 11	21 (BAV)/2,054 (total)	TTE, TEE	≥1.0 %	–
Pauperio et al.	Brazil	–	13 (BAV)/2000 (total)	Autopsy	0.65 %	–
Beroukhim et al.	USA	9 ± 4.8	101 (BAV)/97 (controls)	TTE	–	Annulus, SOV, STJ, AA
Westhoff-Bleck et al.	Germany ^d	30 ± 9	28 (BAV)/13 (controls)	MRA	–	Aortic root, AA, aortic arch, DTA
Nistri et al.	Italy	18 ± 0.6	66 (BAV)/70 (controls)	TTE	–	SOV, STJ, AA, but not annulus
Sonoda	Japan	48 ± 16	54 (BAV)/41 (control)	TTE, TEE	–	Annulus, but not SOV, AA
Lee et al.	Korea	56 ± 9	38 (BAV)/114 (controls)/ 23,291 (total)	TTE, CT	0.16 %	STJ, AA

TTE transthoracic echocardiography, *TEE* transesophageal echocardiography, *MRA* Magnetic resonance angiography, *SOV* sinuses of Valsalva, *STJ* sinotubular junction, *AA* ascending aorta, *DTA* descending thoracic aorta

^a Age of bicuspid aortic patients (years)

^b Study included >95 % African American

^c Numbers studied by TEE

^d The study included BAV patients with moderate or severe aortic regurgitation

Figura 5: características de los distintos estudios poblacionales realizados y de la prevalencia de VAB, tomado de Lee et al.¹⁴

Aunque la prevalencia de la VAB en la población general es baja, hay grupos de población en la que ésta es mayor. Se trata de los portadores de anomalías congénitas asociadas a la VAB: coartación de aorta, de los que más del 50% tienen VAB, el síndrome de Turner o hipoplasia del corazón izquierdo.

Otra asociación frecuente es la dilatación de aorta proximal que se detallará más adelante.¹⁶

D. TIPOS MORFOLÓGICOS

La anatomía de la VAB la constituyen dos cúspides que frecuentemente tienen diferente tamaño. La mayor generalmente es la resultante de la fusión de la comisura entre dos cúspides de las tres existentes en una válvula normal.

Dependiendo de la comisura fusionada, hay tres tipos posibles de VAB. La fusión de comisura entre sigmoidea coronariana derecha e izquierda es el tipo más común, que se presenta en el 70-75% de los casos. Ésta es la forma denominada "común" en la serie de la Mayo Clínic y que en otros trabajos se denomina antero-posterior, "R-L" o también tipo A. La fusión de comisura entre sigmoidea coronariana derecha y no coronariana es la forma denominada "incomún" (20-25% de los casos), "RC-NC-" o tipo B. La fusión

de la comisura entre sigmoidea izquierda y no coronariana es un tiempo de presentación excepcional que en la bibliografía se ha denominado "L-NC" o tipo C^{3;9;17;18}. En este trabajo se ha seguido la clasificación de Russo (Figura 6).¹⁸

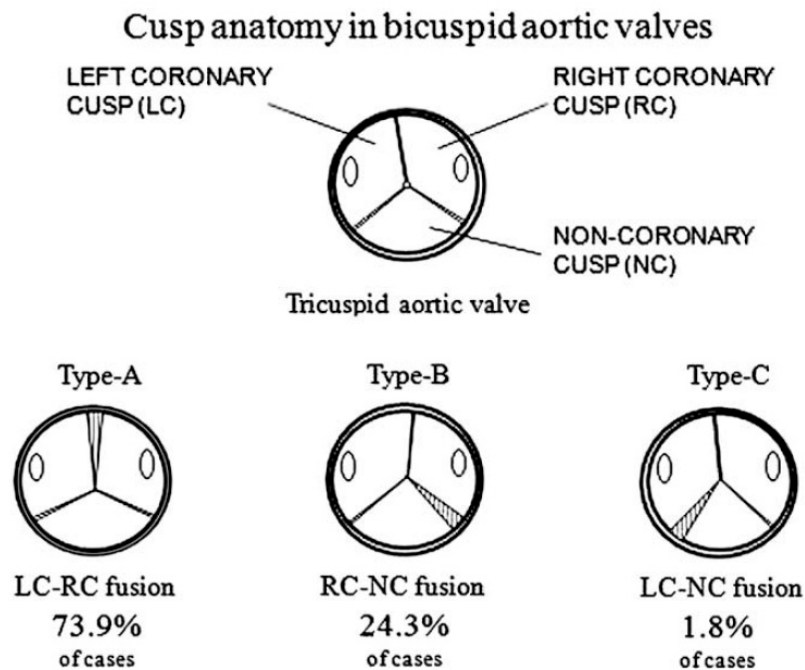


Figura 6. Clasificación morfológica de la VAB según Russo.¹⁸ La zona sombreada muestra la posición del rafe en la válvula. LC-RC, fusión de velos coronarios izquierdo y derecho; RC-NC, fusión de velos coronarios derecho y no coronario; LC-NC, fusión velo coronario izquierdo y no coronario.

E. EMBRIOGÉNESIS

La VAB resulta de un complejo proceso de desarrollo y no simplemente de la fusión de dos cúspides valvulares normales. Estudios animales indican que las células de la cresta neural participan en el desarrollo de la válvula aórtica y la aorta ascendente. Estudios recientes han mostrado que los diferentes tipos morfológicos de VAB pueden tener distintas etiologías embrionarias.¹⁹ La tipo A resultaría de una septación anormal de la porción proximal del tracto de salida ventricular, probablemente causada por un comportamiento distorsionado de las células de la cresta neural. Mientras que la tipo B sería generada por un defecto morfogenético que ocurriría antes de la septación del tracto de salida y que probablemente se deba a una transformación exagerada epitelio-mesénquima dependiente del óxido nítrico. Por ello, se ha planteado la posibilidad de que cada morfología de VAB pudiera corresponder a distinto genotipo.¹⁹

F. HEREDABILIDAD.

El primer artículo que plantea la posibilidad de la agregación familiar de la VAB fue publicado por V. McKusick en la revista *The Lancet* el 6 de mayo de 1972. En él, a modo de caso clínico, recoge la historia clínica de un padre y un hijo con VAB, ambos fallecidos de disección de aorta proximal.⁴ Años más tarde, A. Gale y el propio McKusick junto a otros médicos del Hospital

Johns Hopkins de Baltimore describen el hallazgo de 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. Por estas mismas fechas, un equipo médico londinense, encabezado por R. Emanuel, publicó el primer estudio familiar de pacientes con VAB (figura 7).²⁰ Analizaron a las familias de 41 pacientes operados en el National Heart Hospital de Londres de disfunción valvular aórtica por VAB y estudiaron a los familiares de primer grado con los medios entonces disponibles. Los criterios diagnósticos de VAB se basaron en la exploración física, radiografía de tórax y el índice de excentricidad de la válvula aórtica en el ecocardiograma, que por entonces sólo disponía del modo M. Observaron una baja incidencia familiar, del 14,6% que aumentaba hasta el 31,7% en caso de considerar incluidos los casos dudosos. La incidencia individual en los familiares fue del 3,7%. Este estudio tiene la originalidad de ser el primero de este tipo, 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 herencia.²⁰

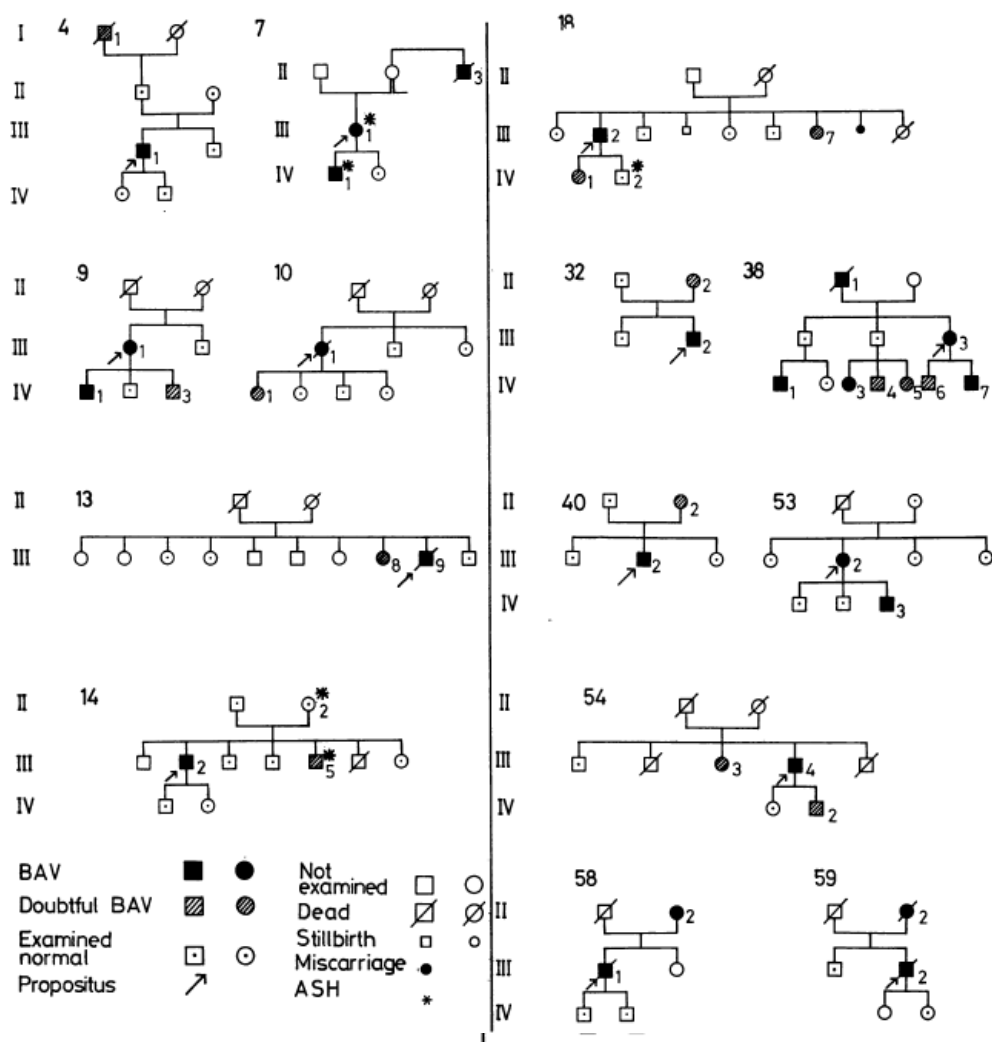


Fig. Pedigrees of 14 families with more than one member with evidence or 'doubtful' evidence of a bicuspid aortic valve (BAV) or aortic valve disease.

Two relatives (14.II.2 and 18.IV.2) who were normal on clinical examination had asymmetric septal hypertrophy (ASH).

Families 34, 36, 43, and 56, though mentioned in the text, are not shown above as no relative other than the propositus was considered to have aortic valve disease.

Figura 7: Tomada de artículo de Emanuel et al.²⁰

En 1994 Glick y Roberts revisando los pacientes intervenidos quirúrgicamente de VAB los 27 años previos, encontraron 6 familias en los que había más de un miembro intervenido de VAB disfuncionante (Figura 8).²¹ Esto les llevó a la conclusión de que la VAB es más común en los familiares de primer grado

que en la población general, por lo que recomendaron estudiar a los familiares de primer grado y si fuese posible realizar una ecocardiografía.

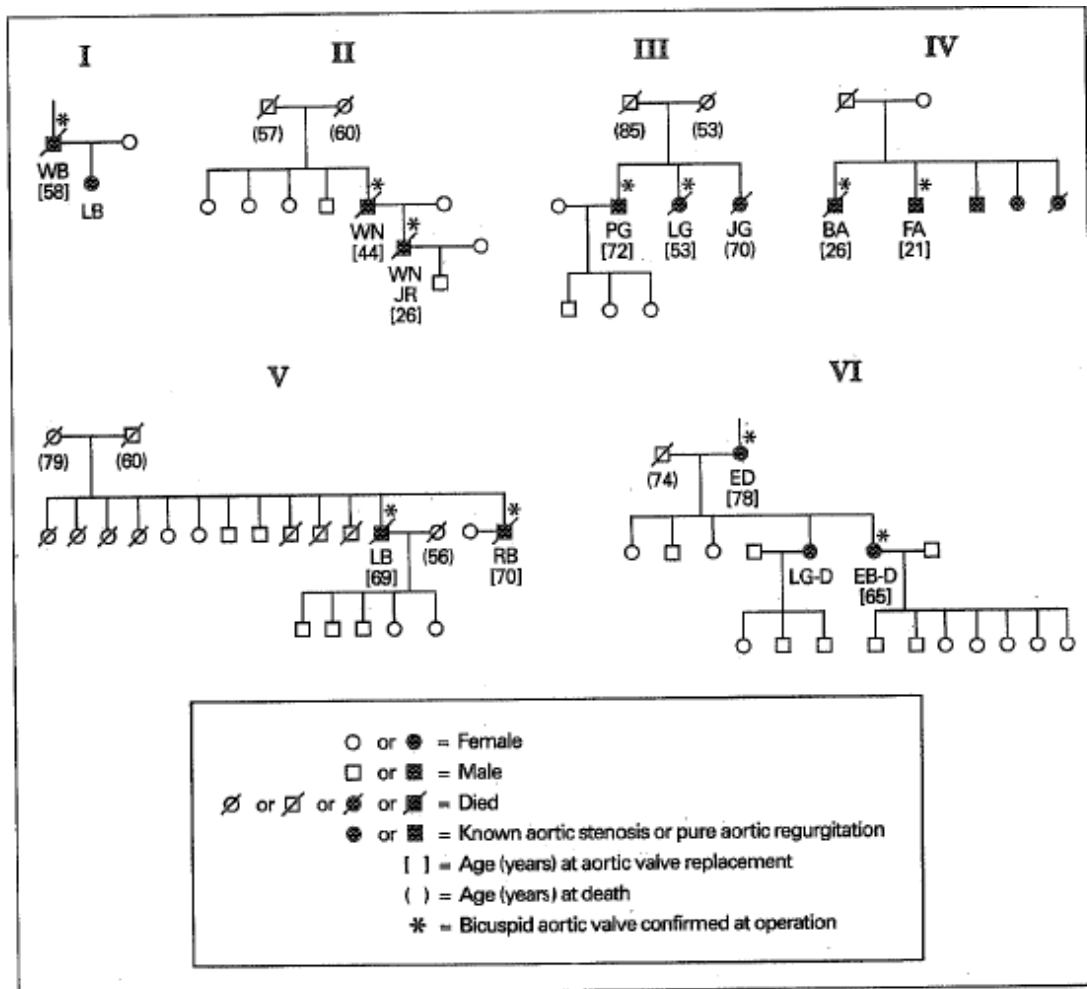


Figura 8 pedigrís de las familias con más de un miembro afecto de VAB estudiadas por Glick y Roberts.²¹

En 1996 M. 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 familia.²² Destacó que la extremadamente baja proporción de familiares afectados no es acorde con la hipótesis de herencia autosómica-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.

Poco tiempo después, la doctora Katrina Huntington del Instituto Cardiológico de la Universidad de Ottawa de Canadá publicó en 1997 el primer estudio familiar de pacientes con VAB mediante ecocardiograma bidimensional.²³ Estudió a las familias de 30 pacientes consecutivos con VAB, analizando un total de 186 familiares. A todos los familiares se les realizó un ecocardiograma bidimensional. Encontró 17 familiares cuya válvula aórtica era bicúspide (2 de ellos con diagnóstico probable), lo que correspondía al 9,1% del total de familiares estudiados. Estos familiares pertenecían a 11 familias, por lo que el 36,7% de las familias tenían más de un miembro afecto (Figura 9). El porcentaje de recurrencia familiar de nuevos casos de VAB encontrado era significativamente superior al de Emanuel et al y lo atribuyó a una mayor sensibilidad del ecocardiograma bidimensional para la detección de estos pacientes. A su vez hallaron 5 familiares con la aorta proximal dilatada pero que no tenían la VAB, correspondiente al 2,8% del total de los familiares de primer grado tricúspides estudiados. Basados en estudios previos^{24:25} que consideraron la dilatación de la aorta proximal como una manifestación de la "condición bicúspide", plantearon la posibilidad de que la prevalencia de la VAB entre los familiares de primer grado pudiera llegar al 11,8%. Analizando el patrón hereditario, consideró sus resultados más compatibles con un patrón de herencia autosómico

dominante con baja penetrancia. En sus conclusiones recomendó el screening ecocardiográfico para todos los familiares de primer grado.

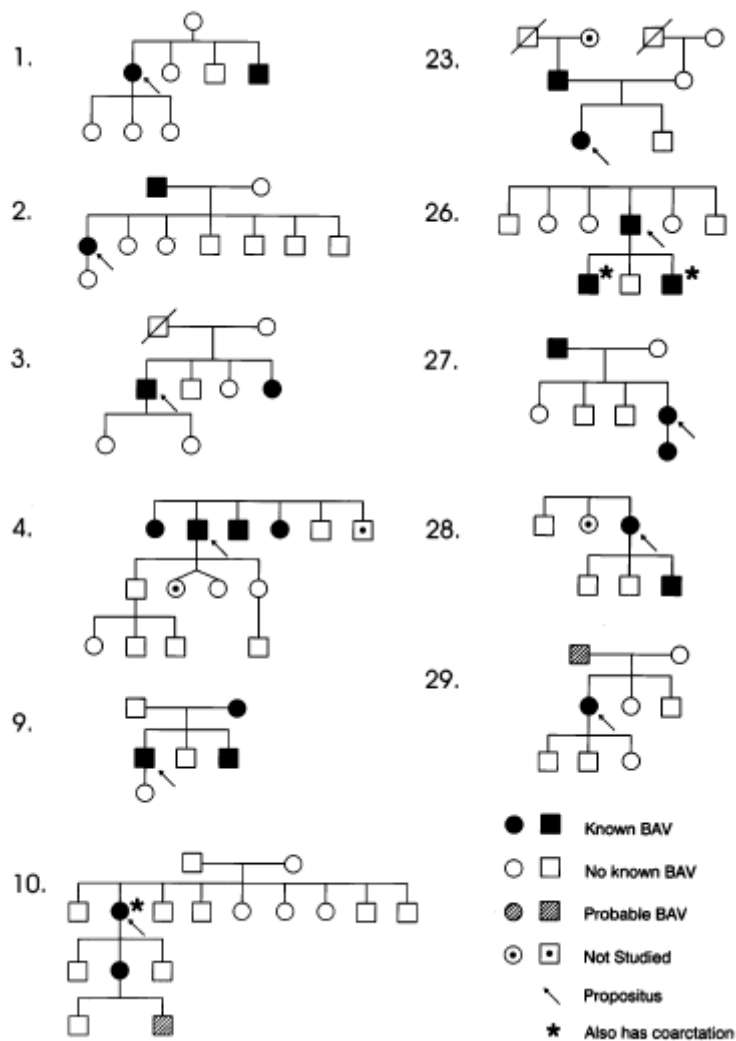


Figura 9: pedigrís de las 11 familias con más de 1 miembro con VAB del estudio de K. Huntington et al.²³

Años más tarde, la doctora Cindy Brown publicó en el 2003 el primer caso de gemelas monozigóticas que presentaban ambas una VAB de idéntica morfología y afección leve, destacando el papel del ecocardiograma como herramienta esencial para su diagnóstico.²⁶

El carácter hereditario de la enfermedad quedó plenamente establecido con el trabajo de la doctora Linda Cripe et al del Cincinnati Children's Hospital.²⁷ Estudió a 50 familias con VAB con el objetivo de analizar estadísticamente si el patrón de distribución de la misma es concordante con un patrón de herencia genética, así como el de obtener un estimador de la cuantía/importancia del efecto genético, factor al que llamó "heritability" (heredabilidad). 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. Demostró que el coeficiente de heredabilidad de la VAB era de 0,89 sobre 1, lo que sugirió que la causa de la misma es en su gran mayoría genética. Analizaron un total de 309 individuos (incluidos los probandos), de los que el 48% eran varones. Entre los 259 familiares de primer grado estudiados, encontraron 24 individuos con VAB, por lo que el riesgo de recurrencia detectado fue del 9,3%. Todos estos nuevos casos encontrados pertenecían a 16 familias, por lo que el 32% de las familias tenían al menos 2 miembros con VAB (Figura 10). Hallazgos que son similares a los encontrados por la doctora Huntington. 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 misma.²⁷

Por otro lado, la doctora Melissa Loscalzo de la Universidad de Florida, publicó en el año 2007 un estudio sobre 13 familias de pacientes remitidos a

un centro especializado en patología de la aorta por presentar disección de aorta, ruptura y/o muerte en edad temprana con algún afecto de aneurisma de aorta torácica y VAB, con un patrón de herencia descrito como autosómico-dominante.²⁸ Se trataba por ello de un grupo muy especial de familias seleccionadas por presentar una aortopatía familiar con elevado número de complicaciones graves. Estudiaron 110 familiares, encontrando múltiples afectos de aneurisma de aorta torácica y algunos de VAB con o sin dilatación de aorta asociada. Concluyeron que la VAB y el aneurisma de aorta son manifestaciones independientes de un único defecto genético que a su vez tiene penetrancia variable, por

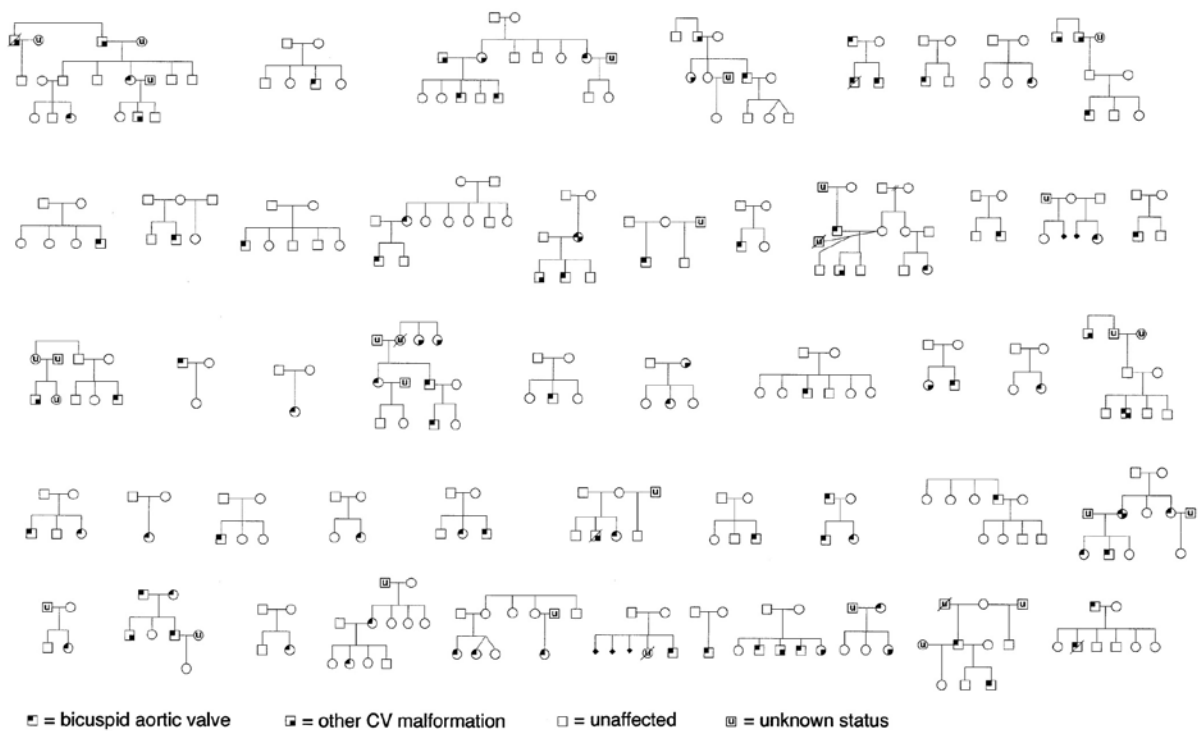


Figura 10: pedigrís de las 50 familias del estudio de la Dra. Cripe.²⁷
 □ = varón, ○ = mujer.

lo que sugirieron que se debería hacer un seguimiento de la aorta proximal mediante técnicas de imagen, de todos los familiares, incluidos los que tienen la VAT (Figura 11). Realmente este estudio no se puede considerar un estudio de la recurrencia de la VAB puesto que existe un importante sesgo de selección que limita los resultados obtenidos.

La VAB se considera una anomalía cardiovascular congénita con varias manifestaciones posibles, que tiene un perfil de herencia autosómico-dominante con penetrancia incompleta y expresión variable.³

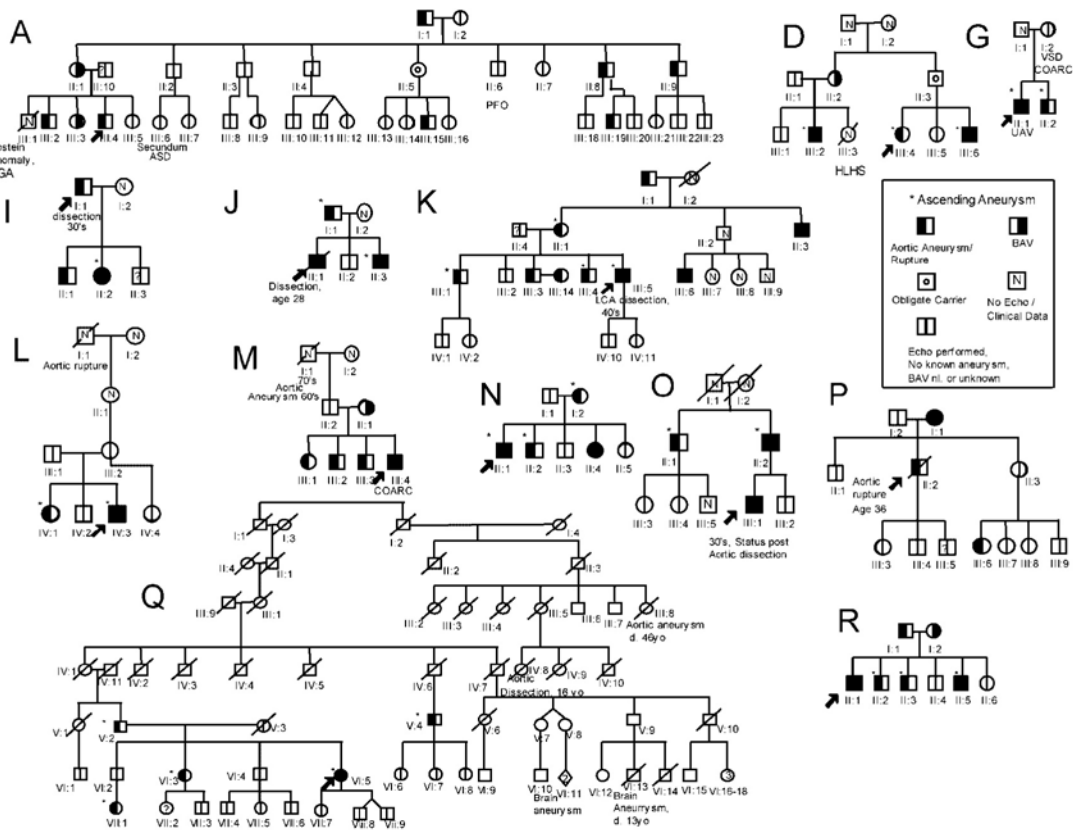


FIG. . Pedigrees for the 13 families studied with BAV/TAA. Aortic aneurysm/rupture denotes both aortic root and ascending aortic aneurysms. ASD, atrial septal defect; COARC, coarctation of the aorta; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; LCA, left cerebral artery; PFO, patent foramen ovale; TGA, transposition of the great arteries; VSD, ventricular septal defect; UAV, unicommissural aortic valve.

Figura 11: tomada de Loscalzo et al.²⁸

Respecto a la herencia de los distintos tipos morfológicos, estudios realizados en la Universidad de Málaga y publicados en JACC por el profesor Fernández et al¹⁹, realizados con hámster Syriam concluyeron que los tipos morfológicos A y B corresponden a entidades etiológicamente diferentes. La tipo B encuentran que es producto de un defecto morfogenético que ocurre antes de la septación del tracto de salida ventricular que probablemente dependa de una exacerbada transformación epitelial a mesenquimal y la tipo A resulta de una septación anómala de la porción proximal del tracto de salida ventricular, probablemente causada por un comportamiento alterado de las células de la cresta neural. Por ello plantean que se debería tener en cuenta en estudios posteriores que ambos tipos podrían depender de distintos genotipos.¹⁹

Calloway et al, siguiendo la línea de la doctora Cripe, estudiaron la posible "heredabilidad" de la morfología valvular de la VAB y también del desarrollo de disfunción valvular en estos pacientes.²⁹ Encontraron que no existía una evidencia significativa de que la presencia o desarrollo de enfermedad valvular aórtica en pacientes con VAB tuviera un patrón de herencia genético. En lo que se refiere a la heredabilidad de la morfología valvular, analizando 29 parejas de familiares de primer grado con VAB, encontraron una concordancia del 76%, concluyendo que podría haber una base genética significativa pero incompleta que determinase el tipo morfológico valvular. Plantean la posibilidad de que factores epigenéticos y ambientales

jugasen un papel significativo en la génesis del tipo morfológico valvular, así como en el desarrollo de enfermedad valvular.

En resumen, diversos estudios sobre la heredabilidad de la VAB (tabla 1) permiten concluir que efectivamente, es heredable, con carácter probablemente autosómico-dominante y penetrancia variable.

Aceptado el carácter hereditario, el siguiente punto será identificar el gen o genes responsables.

Estudios recientes han demostrado que la VAB se debe probablemente a mutaciones en diferentes genes con diferente patrón hereditario.²⁷

Mutaciones en los genes reguladores de señal y de transcripción NOTCH1 (locus 9q34.3) dan lugar a un desarrollo anormal de la válvula aórtica y favorecen un depósito tardío de calcio.^{30:31} Este importante hallazgo aporta conexión entre las alteraciones genéticas, anomalías morfogénicas y la subsecuente progresión de la enfermedad. Se ha publicado que las regiones 18q, 5q y 13q contienen genes responsables de la VAB y/o malformaciones cardiovasculares asociadas.³²

Mutaciones en el gen ACTA2 (cromosoma 10q), que codifica la alfa-actina de la musculatura lisa, se asocia con el desarrollo de aneurismas torácicos y en algunos casos VAB.³³ Otros estudios en roedores han mostrado que los ratones que carecen del gen que codifica la enzima óxido nítrico sintetasa derivada del endotelio están predispuestos al desarrollo de VAB. A pesar de

todo se requieren más estudios antes de que el screening genético familiar pueda ser incorporado a la práctica clínica.

	Año	familias	Familiares estudiados	Familias encontradas (% recurrencia familiar)	Familiares encontrados (% recurrencia individual)	Método
EMANUEL	1978	41	188	6	7	Clínico, radiológico, ecocardiograma M ocasional
GLICK y ROBERTS	1994	-	-	6 (-)	17 (-)	Anatomía patológica
K. HUNTINGTON	1997	30	186	11 (36,7%)	17 (9,1%)	Ecocardiograma
L. CRIPE	2004	50	259	16 (32%)	24 (9,3%)	Ecocardiograma
LOSCALZO	2007	13	110	No valorable	44 (40%) con VAB y/o AAT	Ecocardiograma
CALLOWAY	2011	226	902	No valorable	55 (6,09%)	Ecocardiograma

Tabla 1: características básicas de los distintos estudios publicados que analizan la heredabilidad familiar de la VAB.

G. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En las primeras descripciones de casos y las primeras series publicadas, el diagnóstico se hizo por inspección visual directa en necropsias o en piezas quirúrgicas. La eclosión de las técnicas de imagen en los años ochenta del siglo XX, empezando por la ecocardiografía y continuando con la tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética, ha

posibilitado el diagnóstico no invasivo aplicable a grandes grupos de población. Ello ha permitido el crecimiento exponencial del número de estudios sobre la VAB como puede observarse en la bibliografía médica.

Actualmente pueden considerarse cuatro métodos posibles: inspección directa de la anatomía, ecocardiografía, cardio-resonancia nuclear magnética y tomografía axial computarizada. El análisis de la anatomía identifica por inspección directa el número de comisuras, la fusión de éstas y la presencia de rafe como datos identificativos. También el menor tamaño del triángulo intervalvar de la comisura fusionada y la posición caudal de ésta con respecto a las no fusionadas son datos útiles en la identificación. 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 ecocardiografía fue la primera técnica de imagen que intentó abordar el diagnóstico. En sus inicios, con la modalidad de M-modo, en 1974 se publicó un trabajo que identificaba las VAB por el cierre excéntrico de las mismas.⁷ Pero fue la aparición del ecocardiograma bidimensional y las mejoras progresivas en la definición de la imagen lo que posibilitó el análisis anatómico detallado de la válvula aórtica y de la aorta proximal. Actualmente, la ecocardiografía es la técnica de elección para el diagnóstico incruento de la VAB.³⁴ (Figura 12) El diagnóstico ecocardiográfico se realiza por identificación de rasgos anatómicos: el principal es la identificación del orificio de apertura en forma oval (por

ausencia de una de las comisuras) en lugar de la forma triangular de las válvulas trivalvas. Además es posible identificar la presencia o no de rafe, el grosor, movilidad, fibrosis o calcificación de los velos. También es posible analizar las dimensiones del anillo aórtico y de la aorta proximal. Por otro lado, con el estudio Doppler es factible analizar la función valvular en términos de gradiente, área, presencia y grado de regurgitación. Cuando la calidad de imagen ecocardiográfica es adecuada, la sensibilidad y la especificidad superan el 90%.³⁴

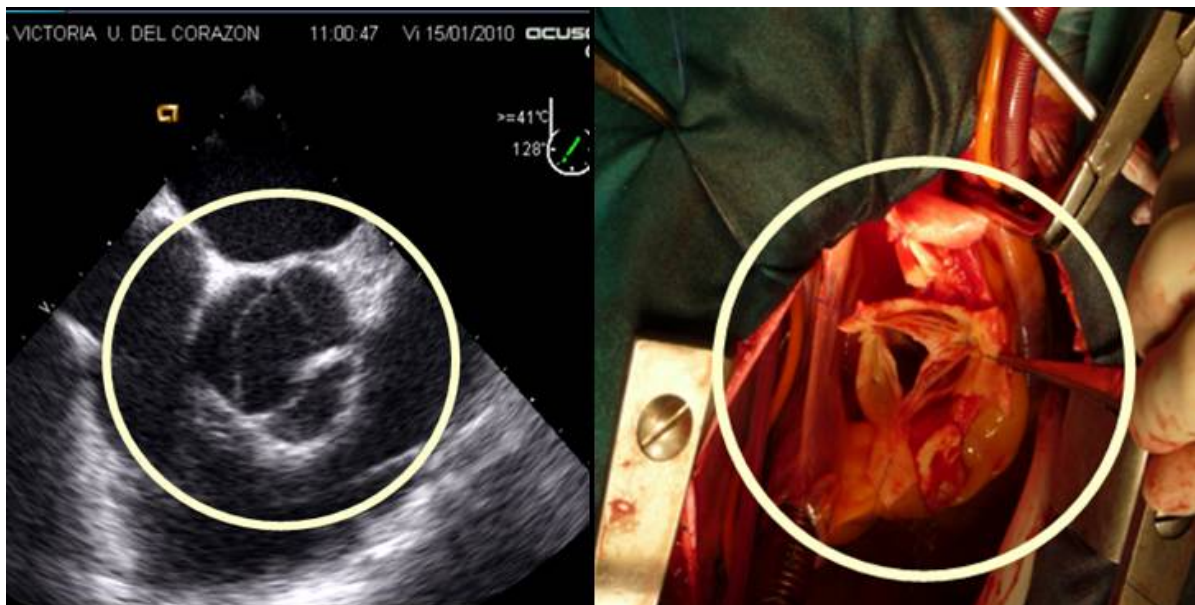


Figura 12: véase la correspondencia anatómica entre las imágenes ecocardiográficas y las anatómicas intraoperatorias del mismo paciente.

En situaciones especiales de tórax inadecuados para el estudio con ultrasonidos (“mala ventana acústica”) por enfisema u obesidad y en las válvulas calcificadas la precisión diagnóstica es menor y puede ser necesaria

la realización de un eco por vía trans-esofágico o de otra técnica de imagen.

La cardio-resonancia magnética nuclear se ha incorporado con fuerza a las técnicas diagnósticas por su excelente definición de imagen y la posibilidad de analizar la aorta en toda su extensión. Sin embargo, la presencia de calcio que dificulta la definición, las condiciones de aislamiento y quietud necesarias para la obtención de imágenes, junto a su elevado coste, hacen que sus indicaciones sean limitadas.

Algo parecido ocurre con la tomografía axial computarizada, en la que sería posible estudiar las arterias coronarias además de la aorta, pero tiene el inconveniente de la radiación y el coste. Por esta razón, la gran mayoría de los estudios publicados actualmente se han realizado con ecocardiografía-Doppler y en una minoría de ellos se añade TAC o resonancia. Así lo refiere una revisión recientemente publicada por Lee¹⁴ y que puede verse en la figura 5.

H. HISTORIA NATURAL

No es fácil conocer la historia natural de una entidad de tan amplio espectro, donde muchos casos pueden no tener complicaciones ni dar manifestaciones clínicas, por lo que podrían pasar desapercibidos durante una vida larga. Por el contrario, los casos con complicaciones más

dramáticas serán más probablemente identificados y contribuirán a dibujar un perfil de la enfermedad quizá demasiado alarmante.

Afortunadamente, la disponibilidad de técnicas de imagen inocuas y reproducibles ha permitido identificar a muchos casos sin disfunción valvular, lo que posibilita hacer seguimientos a largo plazo y tener así una información realista de la historia natural.

En el año 2008 se han publicado dos grandes estudios sobre historia natural.^{35:36} Uno de ellos realizado en la Universidad de Toronto (Canadá)³⁶ ha seguido a 642 adultos con VAB durante una media de 9 ± 5 años. El resultado indica que la supervivencia a 10 años es del 96%, similar a la de la población general, si bien el 25% de ellos presentaron eventos con necesidad de atención médica o quirúrgica y al final del seguimiento, el 45% de ellos tenían algún grado de dilatación aórtica.

El otro estudio de historia natural³⁵ se realizó en la Mayo Clinic sobre 212 portadores de VAB del área geográfica del condado de Olmsted (Minnesota). Fueron seguidos durante 15 ± 6 años, con supervivencia también similar a la población general (figura 13) y una incidencia de eventos del 33% a 20 años, casi siempre consistentes en cirugía por disfunción valvular. Es interesante señalar que en esa población la incidencia de endocarditis fue sólo del 2% y no detectaron ninguna disección de aorta.

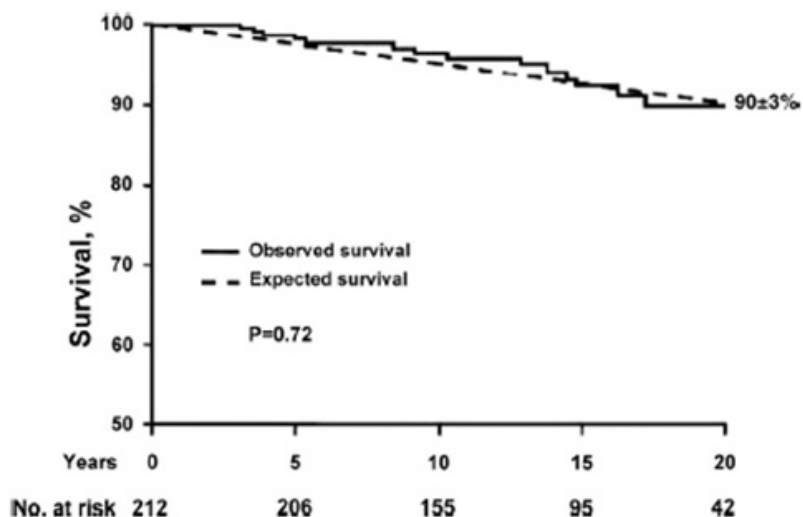


Figura 13: supervivencia observada en el tiempo (años) de los adultos asintomáticos con VAB sin disfunción valvular significativa (línea continua) en comparación con un grupo control de similares características en género y edad de la misma población (línea discontinua). Tomado de Michelena et al.³⁵

I. COMPLICACIONES

Las complicaciones asociadas a la VAB son la disfunción valvular, la endocarditis, la dilatación de la aorta proximal y la disección de aorta, de las que las más frecuentes son la disfunción valvular y la dilatación de aorta proximal, siendo infrecuentes la endocarditis y la disección de aorta.

La disfunción valvular puede generar estenosis, insuficiencia o ambas. La afectación valvular en la infancia no suele asociarse a calcificación, sin embargo los depósitos de calcio y el desarrollo de fibrosis en la VAB aumenta con la edad y están confinados fundamentalmente al rafe y base de las cúspides. Este proceso de calcificación es similar en sus mecanismos celulares y moleculares al proceso de degeneración de las válvulas tricúspides, sin embargo en los pacientes con VAB ocurre de forma más

acelerada y se presenta en edades más jóvenes que la estenosis degenerativa del anciano. 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. Por ello muchos pacientes con VAB requerirán cirugía valvular a lo largo de su vida.³ Estudios longitudinales en adultos jóvenes con VAB han mostrado que más del 20% de los mismos desarrollan disfunción valvular que finalmente requiere ser intervenida.³⁶

Al menos el 50% de pacientes adultos con estenosis aórtica tienen VAB.⁹ Esta proporción es mayor cuanto menor es la edad del paciente, de forma que en pacientes pediátricos del 70 al 80% de las válvulas aórticas estenóticas son bicúspides.³⁷ La mayoría de los casos de enfermedad valvular aórtica a cualquier edad se origina sobre una VAB.

Calloway et al encontraron que los dos factores predictores del desarrollo de enfermedad valvular aórtica son la edad y el tipo morfológico.²⁹ Vieron que los dos tipos morfológicos más frecuentes (A y B) 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 un tipo B. El tipo A presenta un aumento significativo del riesgo conforme pasan los años, presentando en torno a los 40 años un riesgo similar en ambos tipos, disminuyendo seguidamente el riesgo en el tipo B y aumentando en el A.^{29;36;38} (Fig. 14). Similares hallazgos

han sido demostrados en pacientes con síndrome de Turner, que teniendo un mayor porcentaje de VAB tipo A, presentan un bajo riesgo de enfermedad valvular en la infancia.³⁹ Esto se puede tener en cuenta a la hora de programar el seguimiento de los niños con VAB.

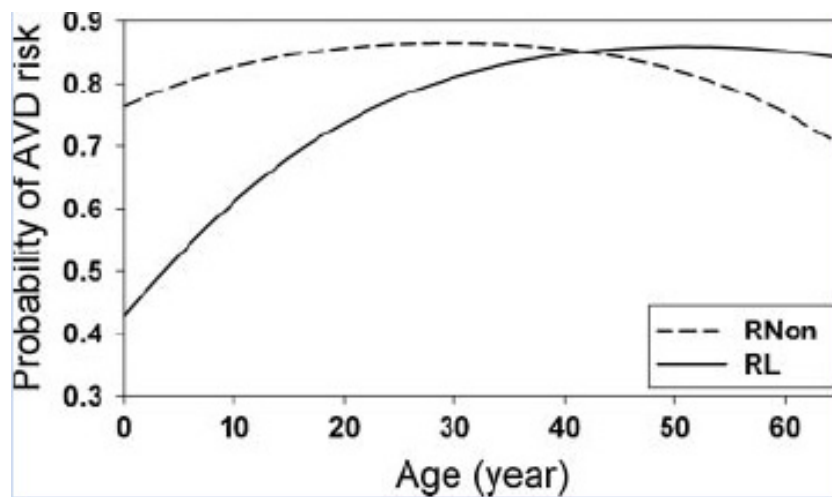
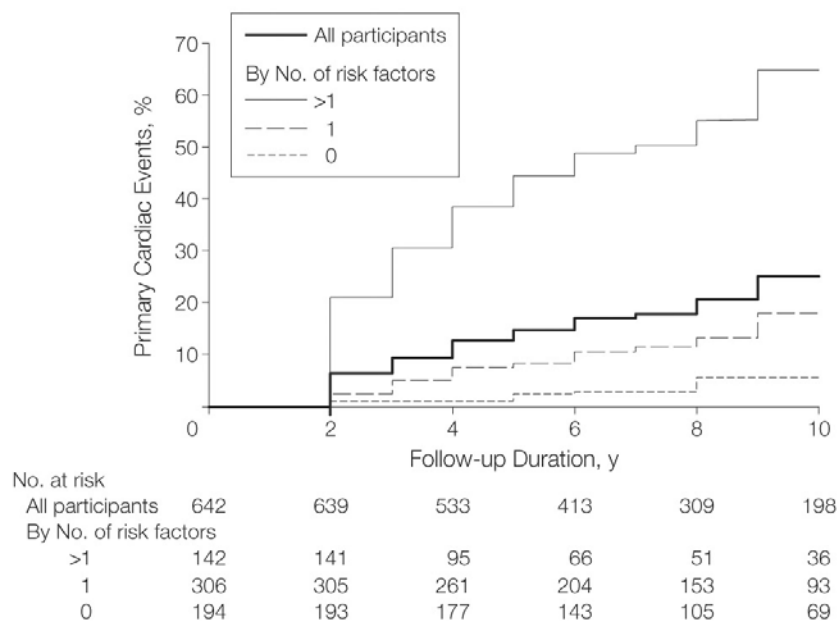


Figura 14: impacto de la morfología de VAB en el desarrollo de enfermedad valvular con el paso del tiempo. Mayor riesgo de desarrollo de disfunción valvular en edades tempranas en el tipo B (RNon) y en edades tardías en el tipo A (RL), igualándose el riesgo entre ambos tipos valvulares sobre los 40 años.²⁹

También se ha descrito que hay más riesgo de desarrollar estenosis aórtica si las cúspides aórticas son asimétricas o son del tipo A.⁹

La regurgitación valvular es frecuente y suele predominar en adolescentes y adultos jóvenes, pudiendo estar motivada por fibrosis y retracción de los márgenes comisurales de los velos, prolapso de las cúspides, dilatación aneurismática de la raíz aórtica y destrucción valvular o del anillo por endocarditis. Algún grado de prolapso ocurre en aproximadamente el 85% de los pacientes, siendo el grado de prolapso mayor en los que presentan regurgitación.

La estimación de eventos cardíacos tardíos (complicaciones médicas o quirúrgicas) fue aproximadamente del 25% a una edad media de 44 años en el estudio de Tzemos³⁶ (Fig. 15) y del 40% a una edad media de 52 años en el de Michelena³⁵. La frecuencia de eventos cardíacos era mayor si uno o más de los siguientes factores de riesgo estaba presente: edad mayor de 30 años, estenosis aórtica moderada o severa, e insuficiencia aórtica moderada o severa. Sin embargo no encontraron que el tipo de VAB fuese factor de riesgo de eventos adversos tardíos. Un importante detalle es que en ambas series fueron raros los eventos fatales.



The frequency of primary cardiac events in patients with more than 1 risk factor at baseline (n=142) was 65% (SD, 5%); in all participants (N=642), 25% (SD, 2%); in patients with 1 risk factor at baseline (n=306), 18% (SD, 3%); and in patients with no risk factors at baseline (n=194), 6% (SD, 2%). The risk factors for primary cardiac events were age older than 30 years, moderate or severe aortic regurgitation, and moderate or severe aortic stenosis.

Figura 15: frecuencia de eventos cardíacos primarios adversos a lo largo del tiempo en función del número de factores de riesgo del paciente.

El porcentaje de pacientes con VAB libre de eventos cardiacos primarios es dependiente de cuántos de estos factores predictores presenta el paciente (Fig. 16) . En ausencia de factores predictores de eventos el 94% ($\pm 2\%$) estaba libre de eventos a los 10 años, mientras que si tenían un factor predictor era el 82% ($\pm 3\%$) y si tenía más de un predictor era el 35% ($\pm 5\%$).³⁶

Candidate Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Baseline age >30 y	2.11 (1.56-2.87)	<.001	3.01 (2.15-4.19)	<.001
Male sex	1.82 (1.27-2.62)	.002		
Hypertension	1.65 (1.24-2.20)	.002		
Hyperlipidemia	2.66 (1.70-4.18)	<.001		
Diabetes mellitus	1.00 (0.35-2.84)	.95		
Smoking	5.36 (1.89-15.24)	.004		
Family history of coronary artery disease	0.52 (0.21-1.29)	.20		
Body mass index ^a	1.00 (0.97-1.04)	.91		
Prior diagnosis of aortic coarctation	0.30 (0.19-0.48)	<.001		
Prior aortic valvuloplasty or valvotomy	1.92 (1.29-2.85)	.004		
Prior pregnancy	0.38 (0.13-1.08)	.10		
Right-left leaflet orientation	1.57 (1.11-2.21)	.02		
Moderate or severe aortic stenosis	5.31 (3.98-7.09)	<.001	5.67 (4.16-7.80)	<.001
Moderate or severe aortic regurgitation	2.61 (1.96-3.48)	<.001	2.68 (1.93-3.76)	<.001
Left ventricular ejection fraction <55%	3.22 (1.98-5.24)	<.001		
Aortic sinus >35 mm	1.93 (1.45-2.58)	<.001		

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^aCalculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

Figura 16: Factores de riesgo predictores de eventos cardiacos primarios. Tomado de Tzemos et al.³⁶

Respecto a la progresión de la enfermedad valvular aórtica, se ha visto que los pacientes con estenosis o regurgitación leve o ausente en el momento del diagnóstico, ésta persiste en su gran mayoría con mínima progresión a los 10 años.³⁶ Como se muestra en la Figura 17, existe una importante diferencia

evolutiva en la aparición de eventos médicos y/o quirúrgicos en el seguimiento de estos pacientes a lo largo de los años, dependiendo todo ello del deterioro funcional que presente la válvula en el momento del diagnóstico.

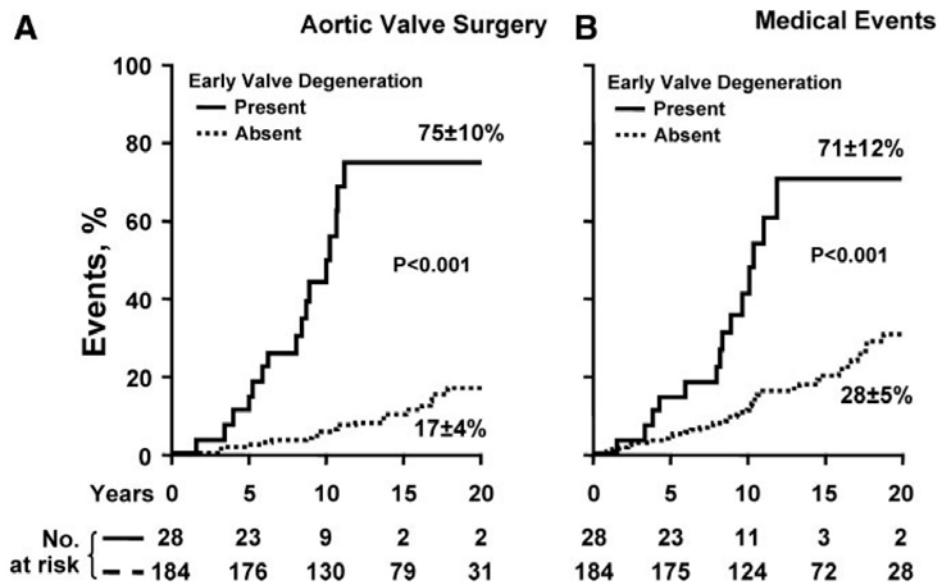


Figura 17: porcentaje de eventos durante los años de seguimiento en función del deterioro valvular en el momento del diagnóstico. A. cirugía valvular. B. Eventos médicos.³⁵

Los pacientes con VAB tienen mayor riesgo de desarrollar una endocarditis, la cual es la responsable de aproximadamente el 50% de los casos de insuficiencia aórtica severa. El riesgo de endocarditis, según las primeras series publicadas, se estimó entre el 10% y el 30%.⁹ Sin embargo, probablemente estas tasas elevadas sean debidas a un sesgo de información de los primeros estudios. Publicaciones más recientes estiman una incidencia de endocarditis mucho menor, en torno al 0,3%-2% anual.^{35;36} La mayoría de los pacientes que han tenido una endocarditis aórtica

desconocían que tuvieran una VAB. Dado que se considera que el riesgo de endocarditis es bajo, las "Guidelines" no ven necesaria la profilaxis de endocarditis en estos pacientes salvo si tienen historia de endocarditis previa.⁴⁰

J. ANOMALÍAS ASOCIADAS

La VAB se asocia también a otras malformaciones cardiovasculares, aunque lo más frecuente es que se manifieste de forma aislada. Entre el 20% y posiblemente hasta el 50% de los pacientes con VAB tienen malformaciones congénitas cardiovasculares asociadas.³ Entre las malformaciones asociadas más frecuentes destacan la coartación de aorta, interrupción del arco aórtico y la comunicación interventricular.^{41:42} Aproximadamente el 50% de los pacientes con coartación de aorta tienen una VAB, pudiendo alcanzar hasta el 80%; así como el 36% de los pacientes con interrupción del arco aórtico y el 20% de los pacientes con CIV aislada tienen VAB.^{37:41} La coartación de aorta puede ser "simple", como defecto aislado o "compleja", asociada a otros defectos intra o extracardíacos. La coartación de aorta "compleja" se asocia con VAB en la mayoría de los casos. Un análisis morfológico de la VAB observó una mayor frecuencia de la VAB tipo A asociada a coartación.³⁸ La presencia de VAB en pacientes con coartación confiere un aumento sustancial del riesgo de disección de aorta.

Antes de que se llevase a cabo la cirugía de reparación de la coartación, la disección de aorta era la causa de muerte del 19-27% de estos pacientes. Sin embargo, cuando estos pacientes tenían además la VAB, la disección de aorta aumentaba de forma significativa, teniendo lugar hasta en el 50% de los mismos.⁹ La presencia de VAB es el predictor clínico más importante de complicaciones de la pared aórtica en pacientes con coartación, independientemente de si están operados, la edad de operación, tipo de reparación realizada o presencia de hipertensión.⁴³ En las series publicadas, la prevalencia de complicaciones aórticas en los pacientes con coartación de aorta aumentaba del 2,8% en pacientes menores de 20 años sin VAB, hasta el 50% en pacientes mayores de 39 años con VAB.⁴³ Los pacientes con VAB y coartación tienen más probabilidad de desarrollar estenosis y/o regurgitación aórtica, así como de desarrollar aneurisma de aorta.^{43;44} Hasta el 14% de los pacientes con coartación y VAB intervenidos de coartación de aorta en la infancia tendrán que ser reintervenidos en la edad adulta, de los que casi la mitad lo son principalmente por indicación valvular.⁴⁵

Un número significativo de pacientes con estenosis aórtica supravalvular tienen válvulas aórticas anormales, siendo la anomalía más frecuente la VAB en un 30%. Se ha descrito una mayor frecuencia de reintervención quirúrgica en pacientes con estenosis aórtica supravalvular y VAB frente a válvula aórtica tricúspide (56% vs 19%).⁴⁶

Sin embargo la VAB se asocia de forma infrecuente con otras malformaciones cardiovasculares como por ejemplo la D-transposición de los

grandes vasos, en la que tiene la misma incidencia que en la población general.⁴¹

En el estudio familiar de 309 individuos pertenecientes a 50 familias de pacientes con VAB, la doctora L. Cripe encontró que al menos el 46% de las familias tenían dos o más miembros con alguna anomalía cardiaca (con o sin VAB asociada), que correspondían a anomalías de la válvula mitral (10), coartación de aorta (11), CIV (9), estenosis subaórtica (4), anomalías mitrales asociadas a CIV (2), corazón izquierdo hipoplásico (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).²⁷

Una 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 se encuentra presente hasta en un 30% de estos pacientes, siendo probablemente la malformación cardiovascular más común. También es frecuente en estos pacientes la coartación de aorta y el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Suelen tener menor expectativas de vida que la población general a expensas de muertes cardiovasculares.⁴⁷

Finalmente algunos trabajos han sugerido la presencia de anomalías anatómicas coronarias potencialmente vinculadas a la VAB, incluida la dominancia izquierda, así como el tronco coronario único.⁴⁸⁻⁵¹

K. AORTOPATÍA

La VAB se asocia con frecuencia a alteraciones de la pared arterial de la aorta, que conducen a dilatación de aorta que puede derivar en la formación de aneurismas o disección.

La dilatación de la aorta ascendente proximal es frecuente en la VAB, incluso en ausencia de disfunción valvular.^{52;53} Esta asociación fue descrita por primera vez por Reid en 1952 en el estudio necrópsico de un varón de 44 años con VAB y dilatación de la aorta ascendente.⁵⁴ Hallazgos similares se describieron los años siguientes.^{55;56} En las series quirúrgicas y necropsias publicadas se ha encontrado dilatación o aneurisma de aorta torácica proximal entre el 10 y el 35% de los pacientes.^{17;57} Sin embargo, más del 50% de los pacientes adultos con VAB y en ausencia de disfunción valvular significativa, presentan dilatación de aorta en el estudio ecocardiográfico.^{52;58-61} También se ha observado, comparando pacientes con VAB y VAT sometidos a implante de prótesis valvular aórtica, que para un mismo grado de estenosis valvular, aquellos con VAB tenían una dilatación de aorta más manifiesta.⁶²

Se han publicado diferentes prevalencias de dilatación de aorta torácica ascendente en función de la población estudiada, del umbral usado para definir dilatación y la región de la aorta valorada. La prevalencia aumenta con la edad, comenzando en la infancia y continuando su crecimiento a lo

largo de la vida.³⁴ Según la serie de Michelena, hasta 4 de cada 10 pacientes con VAB normofuncionante o con disfunción leve desarrollaron una notable dilatación de la aorta ascendente durante los 20 años de seguimiento.³⁵ Un diámetro de aorta ascendente ≥ 40 mm en el momento del diagnóstico predice una futura cirugía de aorta en el seguimiento, independientemente de la edad y sexo.³⁵ La dilatación aórtica observada más frecuentemente es la de la aorta ascendente media con una porción sinusal relativamente normal, siendo menos frecuente la de la aorta desde su raíz.⁶³ Por el contrario, la afectación del arco aórtico proximal es muy rara. Cecconi et al en el año 2005 publica un estudio sobre 162 pacientes consecutivos con VAB normofuncionantes o con disfunción leve, en el que analiza su arteria aorta a distintos niveles. Observó que la dilatación de aorta tiene lugar en su raíz y aorta ascendente, no presentando dilatación la aorta descendente ni abdominal, así como que el diámetro de la aorta ascendente y la extensión de la dilatación de aorta estaban significativamente correlacionados con la edad, pero no encontraron asociación entre las dimensiones de aorta y la morfología de la VAB.⁵⁸ Como la dilatación de la aorta suele ser más pronunciada en la aorta ascendente distal a la unión sinotubular, debe evaluarse periódicamente el tamaño aórtico a este nivel.

La patogenia de la dilatación aórtica en estos pacientes mantiene una continua controversia entre dos grandes teorías, una hemodinámica y otra congénita.

Inicialmente se planteó que el desarrollo de aneurisma de aorta torácica en pacientes con VAB era secundario a las alteraciones hemodinámicas resultantes de una válvula aórtica anormal. La morfología propia de la VAB influye en la dinámica del flujo sanguíneo, como se ha podido comprobar en estudios *in vitro* y mediante simulación con computadora, comportándose la VAB como una válvula intrínsecamente estenótica con un flujo turbulento. Se ha descrito la presencia de mayores velocidades pico de flujo aórtico y algún grado de flujo turbulento en la raíz aórtica y aorta ascendente, incluso en ausencia de gradiente de presión transvalvular, generando este flujo sanguíneo turbulento diferentes grados de degeneración aórtica inducida por el estrés.^{59:61:63} Mediante resonancia de cuatro dimensiones se ha podido observar un flujo sistólico helicoidal anormal en la aorta torácica ascendente del 75% de los pacientes con VAB y en ninguno con VAT.⁶⁴ La intensidad y la dirección del jet de flujo excéntrico puede ser crucial para determinar el riesgo de formación de aneurismas en estos pacientes. Según los velos fusionados generan jets de diferente orientación y esto se puede asociar a diferentes tipos de dilatación de aorta en función de la distribución del estrés de cizallamiento sobre la pared de la aorta.⁶⁵ La dilatación aórtica estaría causada más por el tipo de turbulencia que por la severidad de la afectación valvular. Aunque hay estudios que no han demostrado una asociación específica entre el tipo de VAB y el grado o tipo de dilatación aórtica.⁶⁶ A pesar de esto algunos estudios señalan que las alteraciones hemodinámicas por sí solas no serían la única causa de la dilatación.

Por otro lado hay estudios que aportan información sobre otros factores que favorecen la dilatación de manera independiente a las alteraciones del flujo sosteniendo la presencia de un defecto congénito inherente a la estructura aórtica.⁶³ Keane et al. publicaron que las dimensiones de aorta proximal son significativamente mayores en los pacientes con VAB comparados con controles tricúspides y con equiparable grado de disfunción valvular. Estudios adicionales han mostrado que la dilatación de la aorta es independiente del grado de disfunción valvular aórtica.^{52;53;60;67} McKusick describe la necrosis quística de la media de Erdheim en un padre e hijo con aorta dilatada y VAB.⁴ Russo et al realizaron un seguimiento de diez años de 50 pacientes con VAB sometidos a recambio valvular y los compararon con pacientes intervenidos, de similares características, pero con VAT.⁶⁸ Ninguno de los pacientes tenía aneurisma de aorta en el momento de la intervención. Observaron un mayor número de complicaciones en los pacientes con VAB (5 muertes por disección de aorta, 3 reoperaciones por aneurisma de aorta ascendente), no existiendo estas complicaciones en los pacientes con VAT. A su vez la aorta proximal era significativamente mayor en los pacientes con VAB al final del estudio (48 mm vs 37 mm). Otro estudio ha demostrado que el recambio valvular aórtico en pacientes con VAB no detiene la potencialmente progresiva dilatación aórtica, observándose una progresión similar del crecimiento de la aorta en los pacientes con prótesis respecto a los no intervenidos.⁶⁹ Un estudio basado en el análisis histológico arterial de pacientes con y sin VAB sometidos a la técnica de Ross encontró cambios

degenerativos más severos en el tejido de la aorta de los pacientes que tenían VAB respecto a los que tenían la VAT.⁷⁰ Analizando histológicamente la arteria pulmonar y aórtica de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico, comparando los que tenían VAB con VAT, se observó que la presencia de necrosis quística de la media, tanto en la aorta como en la pulmonar era mucho más severa en los pacientes con VAB. De hecho el 45% de los pacientes con VAB tenían una necrosis quística de la media severa, comparada con el 9% de los pacientes con VAT.⁷¹ Por ello se piensa que probablemente sea una apoptosis prematura de las células musculares lisas de la capa media determinada genéticamente, en pacientes con VAB, la causa de la enfermedad aórtica y formación de aneurismas. En las aortas de pacientes con VAB se ha observado un alto grado de apoptosis, incluso antes de que se dilaten.⁷² David et al observaron en pacientes con VAB disfuncionante sometidos a la técnica de Ross que el autoinjerto pulmonar tiende a dilatarse, sobre todo en los pacientes que tenían la raíz aórtica dilatada previa a la intervención.⁷³ También en pacientes con aneurisma de aorta torácica se ha encontrado un 30% de dilatación de la arteria pulmonar.²⁸ Si tenemos en cuenta que el tronco de la pulmonar comparte un origen embriológico común con la aorta, el conotruncus, supuestamente se deberían ver afectadas de la misma manera. Estos datos apoyan la hipótesis de que el responsable de la dilatación de la aorta es un daño primario en la integridad estructural de la pared de la arteria.

Las enzimas MMP (metaloproteinasas de la matriz) son endopeptidasas que actúan en la renovación de la matriz celular. Analizando muestras de aorta torácica proximal de pacientes con aneurisma de aorta y VAB, se ha demostrado que la actividad MMP está aumentada, por lo que se sospecha que debe tener un papel en su patogénesis. Se ha planteado la hipótesis de que las propiedades elásticas anormales, dilatación y fragmentación de los componentes elásticos de la pared aórtica de los pacientes con VAB pueden estar asociadas a un aumento de la expresividad de las MMP.⁷⁴

⁷⁷Fedak et al, estudiaron muestras de arteria pulmonar y aorta de pacientes con VAB y VAT y analizando los componentes de la matriz, encontraron una reducción del contenido en fibrilina-1 en los pacientes con VAB, independientemente de la función valvular y la edad, presentando un aumento de la actividad de la enzima MMP-2 hasta más del doble y de forma correlativa con el diámetro de la aorta.⁷⁵ 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 MMP. En las muestras tisulares de aneurismas de pacientes con VAB hay un aumento de la expresividad de MMP-2 y MMP-9, mientras que en las de los pacientes con VAT está aumentada la MMP-13 y en el del Marfan la MMP-12.³⁴

Todos estos estudios destacan la importancia del seguimiento periódico de la aorta proximal en los pacientes intervenidos. Es decir, la dilatación de la raíz aórtica en los pacientes con VAB es un proceso que comienza en edades

tempranas, ya en la infancia, de modo que el anillo aórtico, la zona sinusal y la aorta proximal son mayores que en los pacientes con VAT, persistiendo estas diferencias incluso después de ajustarlo en función de la tensión arterial, pico de velocidad de flujo transaórtico y tiempo de eyección ventricular izquierdo.⁶¹ Aunque hay una serie de factores de riesgo de dilatación de aorta ascendente, como son la tensión arterial sistólica, sexo masculino y enfermedad valvular significativa, el factor más importante es probablemente la edad.^{36;61;78} Aunque la aorta de estos pacientes tiende a dilatar independientemente de que haya o no disfunción valvular, hay estudios que asocian una mayor dilatación de la raíz aórtica la presencia de insuficiencia aórtica importante, dado que supone un aumento del volumen sistólico que genera un aumento del estrés de pared en una aorta enferma y la consiguiente dilatación.

La dilatación de aorta torácica asociada a la VAB se piensa que son manifestaciones diferentes de un mismo defecto genético.²⁸ Es decir, el mismo defecto genético se podría manifestar de distintas formas, por lo que podríamos ver pacientes con VAB y raíz aórtica dilatada, sólo con VAB o sólo con dilatación de la raíz aórtica, tratándose todos de distintas formas de presentación de la misma enfermedad y por consiguiente ser potencialmente transmisores de la carga genética causal. Aunque se han propuesto múltiples localizaciones genéticas posibles para la VAB y los aneurismas de aorta ascendente, ninguna se ha establecido definitivamente como causa de la dilatación aórtica en VAB.

La complicación más grave de los pacientes con VAB es la disección de aorta, dada su elevada mortalidad, sin embargo, su incidencia está debatida en la actualidad. Aunque la prevalencia de disección entre los pacientes con VAB varía en función de la cohorte estudiada, se estima que está en torno al 4%.¹⁶ Sin embargo, dos estudios recientes sugieren que el riesgo es algo menor. En la serie de Toronto³⁶ la prevalencia de la disección fue del 0,1% por paciente y año de seguimiento, y la serie de la Mayo Clinic³⁵ no hubo casos de disección. A pesar de esta baja incidencia de disección de aorta, la mayor prevalencia de la VAB comparada con el síndrome de Marfan hace que el número de disecciones asociadas a la VAB sea igual o más común que las debidas al síndrome de Marfan.⁷⁹ La disección de aorta en VAB afecta típicamente a la aorta ascendente, aunque ha sido descrita la afectación de la aorta descendente en personas ancianas.² La enfermedad de la aorta más distal puede estar asociada a la VAB o ser secundaria a otros factores de riesgo propios de personas de edad avanzada. Los aneurismas de aorta ascendente asociados a la VAB se disecan en un rango de dimensiones equiparable a los aneurismas de otras etiologías (60±12mm, 30-108mm).⁷⁹ Aunque la disección es más común en pacientes con aortas dilatadas, hay casos descritos de disección sobre raíces aórticas de tamaño normal, así como posteriores al recambio valvular.⁶⁸ Una comparación de pacientes con VAB y VAT demostró que, aunque los pacientes con VAB tenían mayor tasa de crecimiento aórtico, la incidencia de rotura y disección era similar.⁸⁰ Por lo tanto, a pesar de tasas

de crecimiento más rápido, los eventos adversos ocurren con una frecuencia similar y con diámetros aórticos parecidos. Además, la prevalencia de VAB observada entre los pacientes que han sufrido una disección de aorta es del 7 al 9%, aunque se ha descrito que hasta un 28% de los pacientes menores de 40 años con disección de aorta tenían VAB.^{55:81} Por ello en todo paciente con disección de aorta se debe buscar la presencia de válvula aórtica bicúspide, sobre todo si es joven y normotenso. La disección de aorta ocurre a edades más tempranas en pacientes con VAB comparados con los que tienen la válvula aórtica tricúspide.⁵⁶ Esto se debe a la mayor prevalencia y tasa de dilatación aórtica, que tiene lugar a una edad significativamente más temprana que los aneurismas idiopáticos.⁶³ Se han descrito como factores de riesgo de disección de aorta en pacientes con VAB al tamaño de la aorta⁸², su elasticidad⁸³, sexo masculino⁸⁴, historia familiar⁸⁵, así como la presencia de otras lesiones como la coartación de aorta⁸⁴ o el síndrome de Turner⁸⁶. También son considerados como tales la presencia de estenosis aórtica, disfunción valvular severa o hipertensión arterial sistémica.³⁴ Los valores indexados del tamaño de la aorta por la superficie corporal predicen mejor el riesgo de disección de aorta que utilizando valores absolutos.⁶⁶

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de los muchos estudios realizados sobre la VAB, existen todavía aspectos poco claros que se plantean en la práctica asistencial de las unidades de cardiopatías congénitas del adulto. se desconoce el riesgo de recurrencia de VAB en nuestra población, o dicho de otra forma, el riesgo que un portador de VAB tiene de engendrar hijos bicúspides. También se desconoce si los patrones A y B que pudieran tener origen e historia natural diferente, se heredan de forma indistinta o no. Se ha sugerido pero no confirmado que la dilatación aórtica pudiera ser un componente del “síndrome bicúspide” y que podría heredarse indistintamente de la válvula bicúspide, de forma que en una familia, unos miembros podrían heredar sólo la válvula bicúspide y otros la dilatación aórtica. Dado que la dilatación aórtica no aparece al nacer, sino con el transcurso de los años, esta posibilidad planteaba la conveniencia o no de vigilar la aorta de los familiares de pacientes bicúspides.⁸⁷ Tampoco se conocen predictores de aparición de la disfunción valvular o de la dilatación aórtica y por tanto, no hay datos objetivos para planificar la vigilancia de los portadores de VAB normofuncionante.

Por tanto, existen cuestiones no resueltas sobre los pacientes con VAB con relevancia clínica, social, familiar y económica.

El presente estudio pretende abordar algunas de ellas.

CAPÍTULO III:

OBJETIVOS

Este estudio se plantea los siguientes objetivos:

1. Conocer el riesgo de recurrencia de VAB entre los familiares de primer grado de pacientes afectados de VAB en nuestra población.
2. Calcular el riesgo de recurrencia entre los familiares de primer grado en función del sexo.
3. Determinar si los diferentes tipos morfológicos de VAB tienen igual o diferente patrón hereditario.
4. Analizar la dilatación aórtica entre los familiares de primer grado tricúspides de pacientes con VAB.

CAPÍTULO IV:

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudia de forma prospectiva y consecutiva a los familiares de primer grado de los pacientes con VAB documentada por ecocardiografía y/o inspección quirúrgica atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga entre los años 2009 y 2011.

Los pacientes o casos índice procedían de la consulta de cardiopatías congénitas del adulto, de la consulta de cardiología general, del servicio de cirugía cardíaca y también se incluyeron pacientes diagnosticados de forma casual en el laboratorio de ecocardiografía al haberle sido solicitado un ecocardiograma por otro motivo.

A los casos índice se les planteó participar en el estudio y a los que aceptaron se les realizó un ecocardiograma-Doppler protocolizado para tipificar la válvula aórtica, su funcionamiento y las dimensiones de la aorta proximal. A los que precisaron intervención quirúrgica se les hizo una inspección anatómica directa, también protocolizada, sobre las características anatómicas de la válvula, con especial énfasis en el número de comisuras y el grado de calcificación.

Se ofreció estudio ecocardiográfico también protocolizado a los familiares de primer grado.

Para tener valores de normalidad del tamaño de aorta proximal en una población del mismo área geográfica que los pacientes estudiados, incluimos en el estudio un grupo control constituido por voluntarios sanos y pacientes remitidos al laboratorio de ecocardiografía para descartar

cardiopatía que carecían de factores de riesgo cardiovascular, estaban asintomáticos y su exploración física y electrocardiográfica eran normales.

Todos los participantes recibieron información sobre el estudio y dieron el correspondiente consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes con cardiopatías congénitas complejas, síndromes Mendelianos, casos de tipificación dudosa por insuficiente definición de la imagen (salvo fueran confirmados en cirugía) o porque ya eran portadores de prótesis, casos en los que no fuera posible medir la aorta proximal por insuficiente definición de imagen y todos los que no desearon participar en el estudio.

Estudio clínico y familiar:

A todos los pacientes y sus familiares se les tomaron las medidas antropométricas como el peso y la talla, así como se calculó el índice de masa corporal y el área de superficie corporal, se recogieron los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y la clase funcional de la NYHA. Finalmente a todas las familias se les elaboró el árbol genealógico en el que estaba reflejado el sexo, grado de parentesco, la presencia o no de

valvulopatía y/o aortopatía, los éxitus, así como aquellos familiares que no habían querido o no habían podido participar en el estudio.

Para el análisis de la aorta proximal consideramos sólo a la población adulta de los distintos grupos, considerando como tal a todos los individuos de edad igual o mayor a 16 años, con vistas a excluir valores de aorta pequeños que pudieran generar un factor de confusión a la hora de analizar las medidas obtenidas.

Estudio ecocardiográfico:

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma-Doppler utilizando un equipo ecocardiográfico de alta resolución (Sequoia C512, Siemens Co, California o iE33, Philips Co, Andover, Massachusetts). El estudio fue realizado por dos cardiólogos experimentados en ecocardiografía (JRC, IRB), de acuerdo con las normas estándar establecidas.⁸⁸ Además, se obtuvieron imágenes específicas de válvula aórtica y aorta proximal con ajustes de la potencia ultrasónica, focalización y profundidad del campo, para optimizar la definición de las imágenes. La morfología valvular se valoró en el eje largo paraesternal o plano longitudinal del corazón y en el eje corto o plano transversal. El diagnóstico de VAB se basó en la imagen del corte transversal de la válvula aórtica cuando se evidencia la fusión total o parcial de una comisura, con o sin rafe y con orificio de apertura oval y apariencia de boca de pez durante la sístole.

De acuerdo con otros autores¹⁸, se han considerado tres tipos de VAB: el tipo A, debido a fusión entre el velo coronario derecho e izquierdo; el tipo B, por fusión del velo coronario derecho y no coronario; el tipo C, por fusión del velo coronario izquierdo y no coronario. (Figura 18)

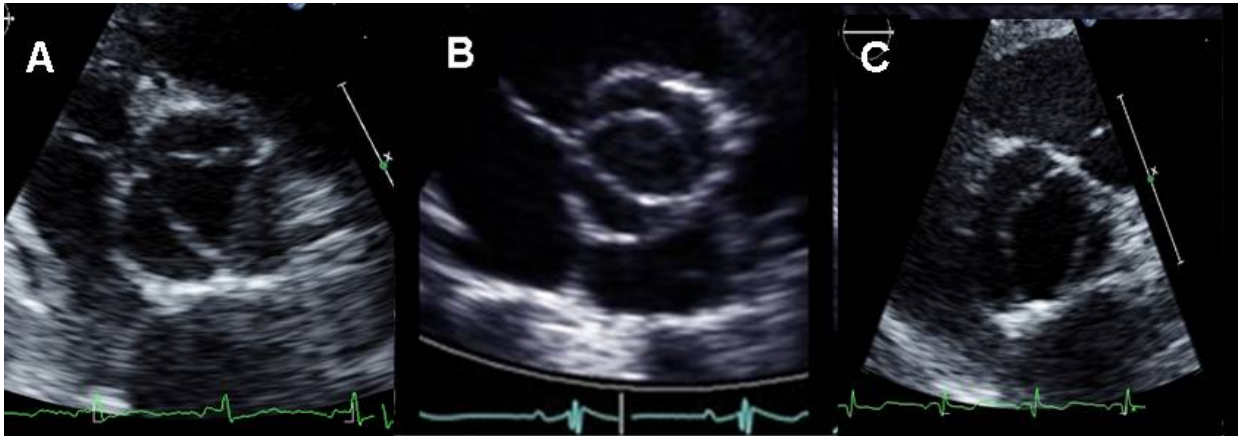


figura 18 Imágenes de VAT con orificio de apertura triangular y de VAB con orificio de apertura en forma de ojal; en el centro una VAB tipo A y a la derecha una VAB tipo B.

Se analizó la funcionalidad valvular y en los casos que presentaban disfunción se hizo una cuantificación de la misma siguiendo las normas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

La aorta ascendente se midió en el plano paraesternal eje largo. Se excluyeron todas aquellas aortas en las que no fue posible los diámetros de la zona sinusal, unión sinotubular y la aorta tubular hasta al menos 1,5 cm por encima de la zona de unión sinotubular. Se midieron las dimensiones del anillo, la aorta sinusal, la unión sinotubular y la aorta tubular medidas de borde interno a borde interno de la pared de aorta en telediástole. (figura

19) Todas estas medidas fueron indexadas de acuerdo con el área de superficie corporal de cada paciente o familiar.

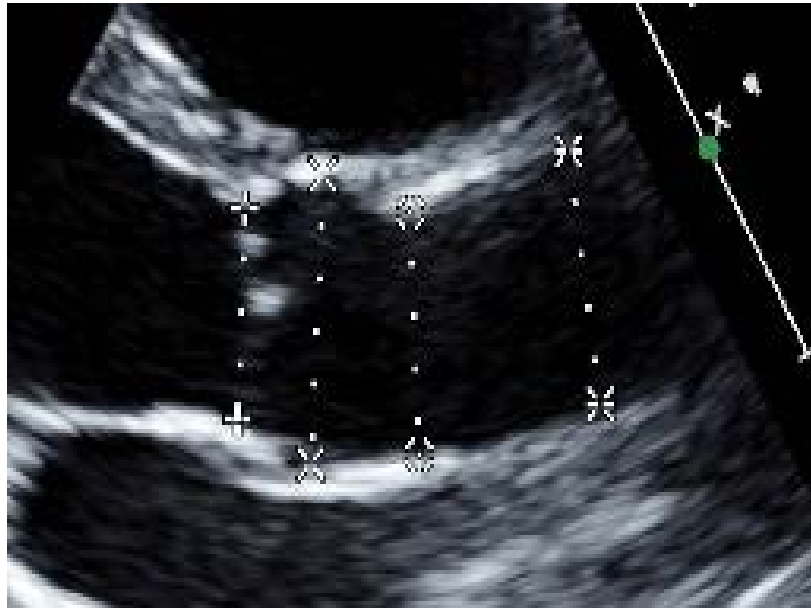


Figura 19: mediciones de los diámetros de aorta proximal.

Definición de dilatación de aorta:

De acuerdo con el trabajo de Roman⁸⁹ recogido en las guías de actuación de la aorta torácica⁹⁰, se ha definido la aorta dilatada cuando el diámetro indexado de aorta sinusal era $>2.1\text{cm}/\text{m}^2$ y/o el de la zona tubular era $> 2\text{cm}/\text{m}^2$.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las variables cuantitativas se expresaron como la media \pm SD. El análisis comparativo entre los grupos se realizó con el test de la t de Student para variables cuantitativas continuas y el de la χ^2 para variables cualitativas. Se calculó el 95% del intervalo de confianza, considerando significativo un valor de $p < 0.05$.

La variabilidad intra e inter-observador en las medidas de las dimensiones de aorta se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclass (ICC). Se estudió el posible error derivado de la variabilidad que pudiera haber habido en las mediciones llevadas a cabo por los dos observadores, teniendo en cuenta la variabilidad de medición de cada observador consigo mismo y la existente entre los dos observadores (variabilidad intra e interobservador). Un valor de ICC entre 0,61-0,80 significaría un grado de acuerdo alto y un valor entre 0,81-1 significaría un grado de acuerdo casi perfecto.

El procesado de datos y análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Se estudian 100 familias que comprenden un total de 844 individuos. Todos de raza blanca y origen latino. De ellos se excluyeron 107 familiares que habían fallecido. De los 737 restantes, 100 individuos correspondían a los casos índice y 637 a familiares de primer grado (FPG). Entre los familiares de primer grado vivos, 289 no participaron en el estudio por rechazo o por imposibilidad de acudir. Finalmente participaron en el estudio 348 familiares de primer grado, que equivale al 54,6% de los familiares vivos y los 100 casos índice. Por tanto se analizaron un total de 448 individuos pertenecientes a 100 familias consecutivas, con una media de $4,48 \pm 1,77(2-10)$ sujetos por familia (Fig. 20).

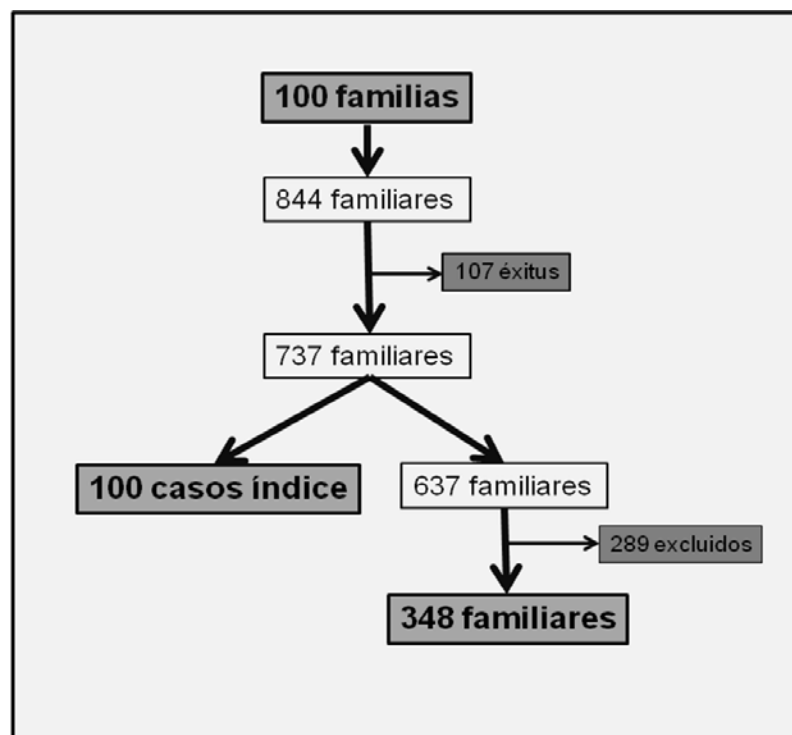


Figura 20: esquema de los familiares incluidos y excluidos pertenecientes a las 100 familias estudiadas.

Se utilizó un grupo control constituido por 105 individuos sanos.

Los datos antropométricos de los tres grupos se muestran en la tabla 2

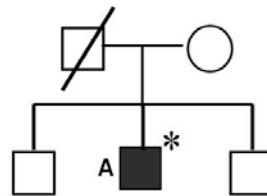
	Casos índice VAB N=100	Familiares VAT N=348	Controles N=105
Edad	45,39±16,77 (3-79)	38,39±18,76 (0,6-78)	40,25±10,95 (20-80)
Varones %	66%	44,8%	50,5%
Peso (Kg)	75,37±15,64 (16-105)	71,11±18,65 (9-131)	71,66±12,95 (49-106)
Talla (cm)	168,99±10,84 (145-195)	163,18±13,35 (71-195)	169,07±9,46 (148-188)
ASC (m²)	1,86±0,22 (1,33-2,31)	1,79±0,23 (1,01-2,45)	1,82±0,20 (1,47-2,30)

Tabla 2: análisis descriptivo antropométrico por grupos del total de la población estudiada

Los árboles genealógicos de cada una de las 100 familias se presentan en las siguientes páginas.

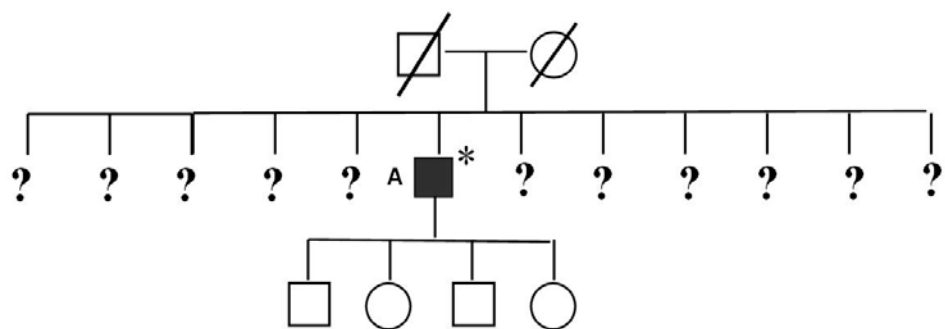
FAMILIA 1

Paciente índice: **S C O** (24 años, tipo A)



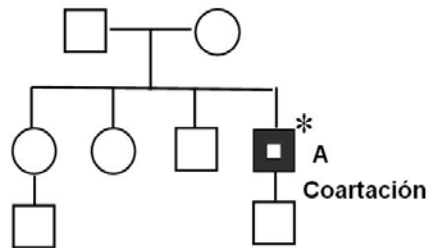
FAMILIA 2

Paciente índice: **J V** (43 años, tipo A)



FAMILIA 3

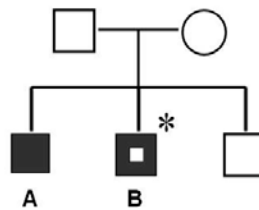
Paciente índice: **J F V** (30 años, tipo A)



FAMILIA 4

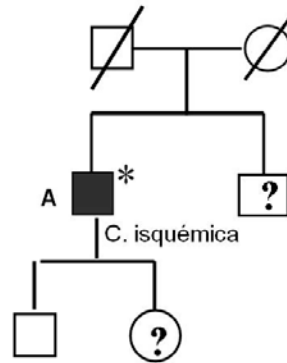
Paciente índice: **A S F** (27 años, tipo B)

Familiar afecto: **M S F** (32 años, tipo A)



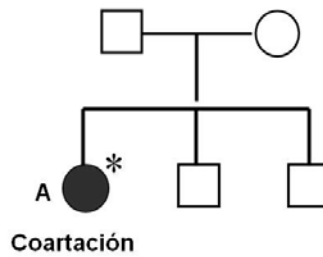
FAMILIA 5

Paciente índice: **B R S** (57 años, tipo A)



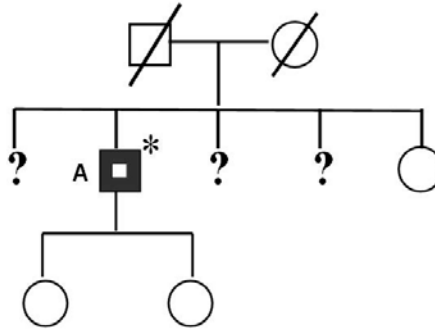
FAMILIA 6

Paciente índice: **I G S** (31 años, tipo A)



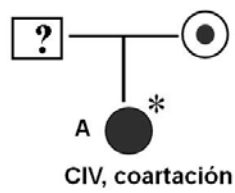
FAMILIA 7

Paciente índice: **M A M** (56 años, tipo A)



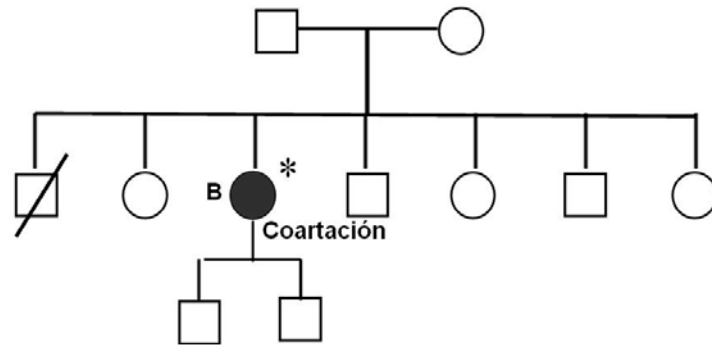
FAMILIA 8

Paciente índice: **M V B** (17 años, tipo B)



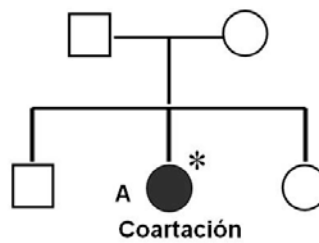
FAMILIA 9

Paciente índice: **F P R** (49 años, tipo B)



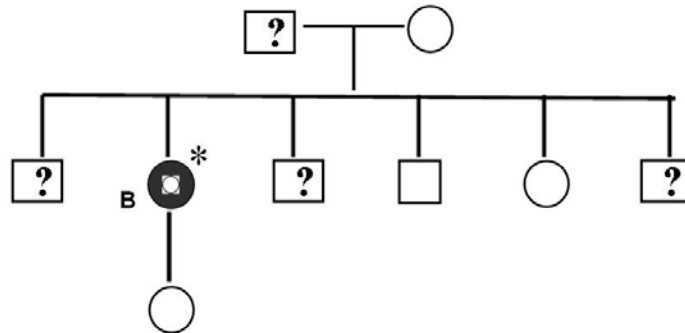
FAMILIA 10

Paciente índice: **J B V** (21 años, tipo A)



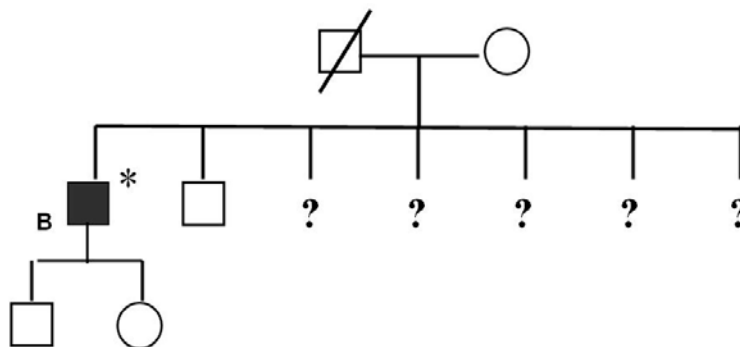
FAMILIA 11

Paciente índice: **C P C** (54 años, tipo B)



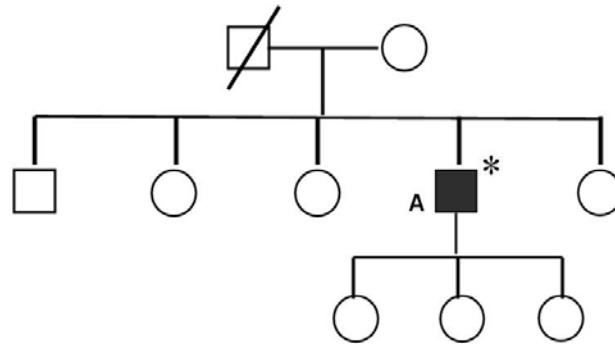
FAMILIA 12

Paciente índice: **M S M** (46 años, tipo B)



FAMILIA 13

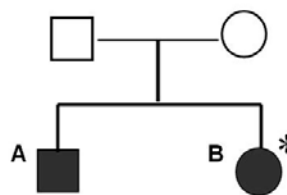
Paciente índice: **J A O** (44 años, tipo A)



FAMILIA 14

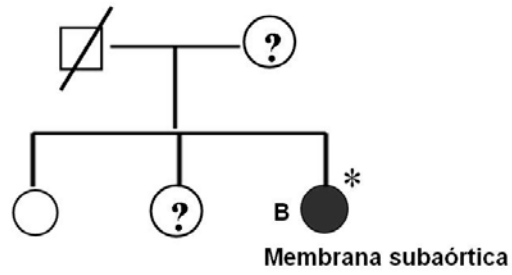
Paciente índice: **A M M** (19 años, tipo B)

Familiar afecto: F M M (23 años, tipo A)



FAMILIA 15

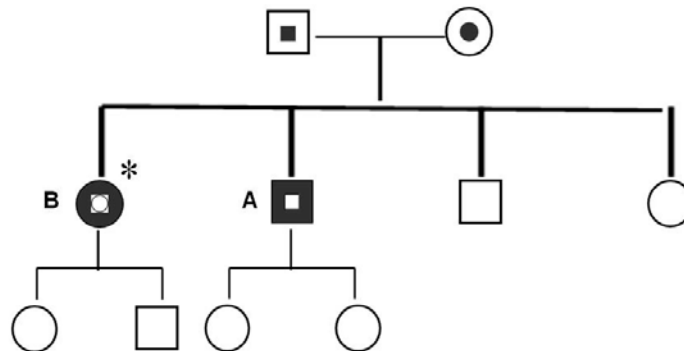
Paciente índice: **L B M** (28 años, tipo B)



FAMILIA 16

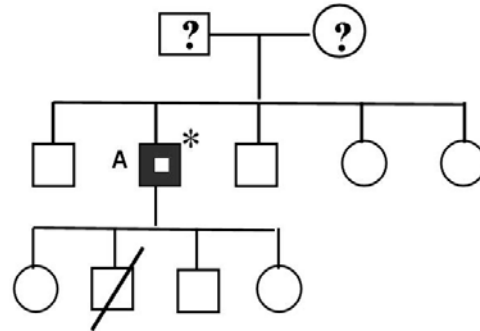
Paciente índice: **M R U** (38 años, tipo B)

Familiar afecto: J R U (37 años, tipo A)



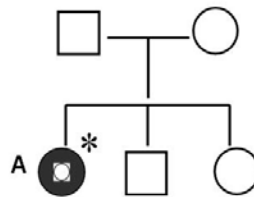
FAMILIA 17

Paciente índice: **J A A** (58 años, tipo A)



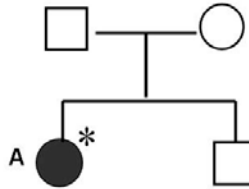
FAMILIA 18

Paciente índice: **M G D** (30 años, tipo A)



FAMILIA 19

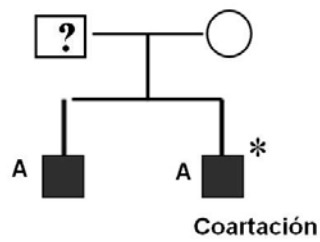
Paciente índice: **A M M** (17 años, tipo A)



FAMILIA 20

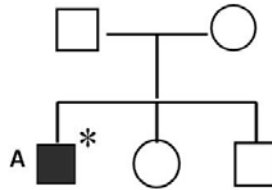
Paciente índice: **D M E** (14 años, tipo A)

Familiar afecto: J M E (19 años, tipo A)



FAMILIA 21

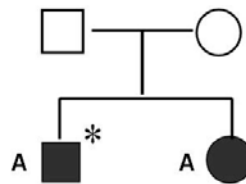
Paciente índice: **R F B** (17 años, tipo A)



FAMILIA 22

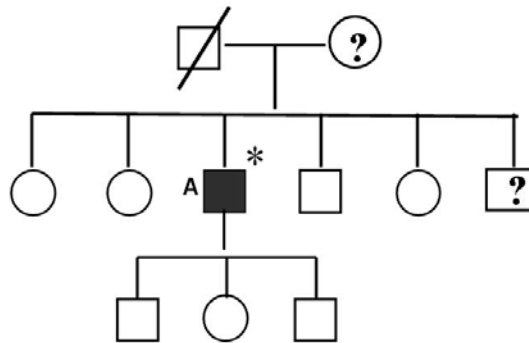
Paciente índice: **G O G** (41 años, tipo A)

Familiar afecto: **M O G** (39 años, tipo A)



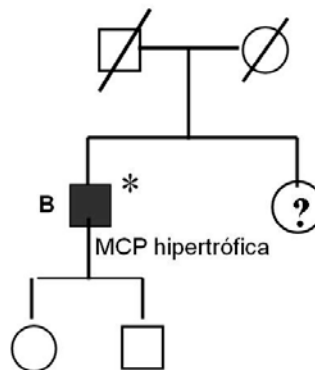
FAMILIA 23

Paciente índice: **M C H** (57 años, tipo A)



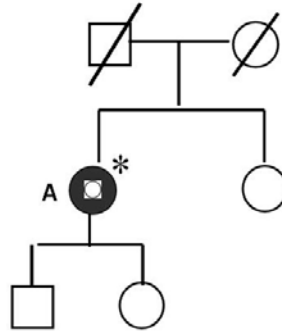
FAMILIA 24

Paciente índice: **M L O** (47 años, tipo B)



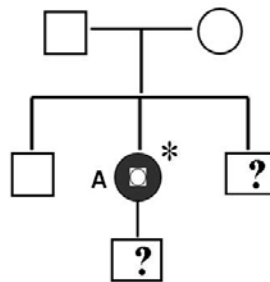
FAMILIA 25

Paciente índice: **M E C** (51 años, tipo A)



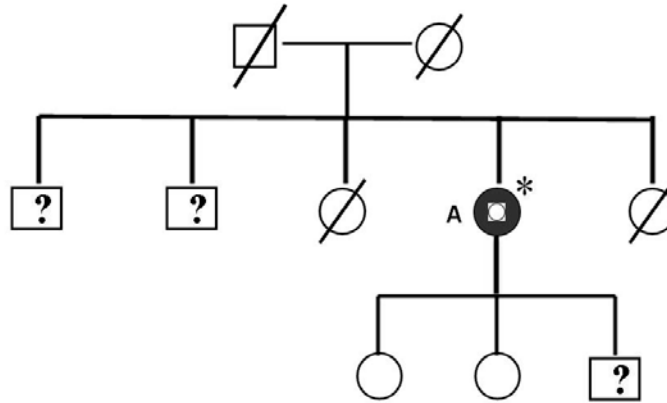
FAMILIA 26

Paciente índice: **P R D** (37 años, tipo A)



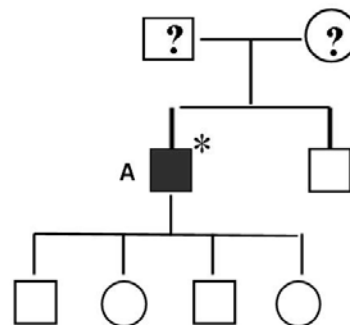
FAMILIA 27

Paciente índice: **S G B** (74 años, tipo A)



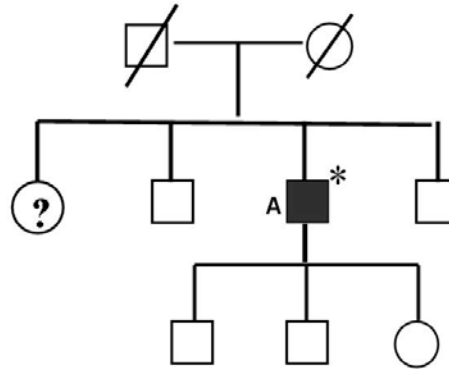
FAMILIA 28

Paciente índice: **F B M** (46 años, tipo A)



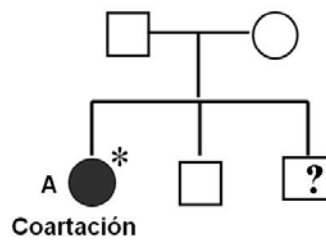
FAMILIA 29

Paciente índice: **S G S** (63 años, tipo A)



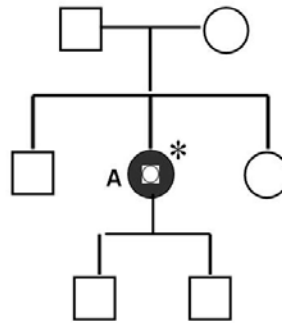
FAMILIA 30

Paciente índice: **A G T** (32 años, tipo A)



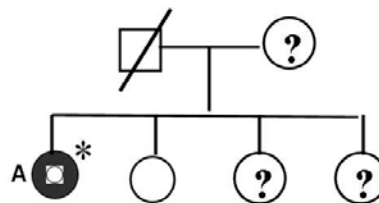
FAMILIA 31

Paciente índice: **T G M** (32 años, tipo A)



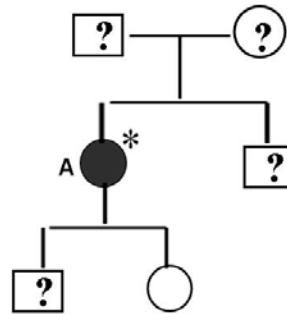
FAMILIA 32

Paciente índice: **M P S** (50 años, tipo A)



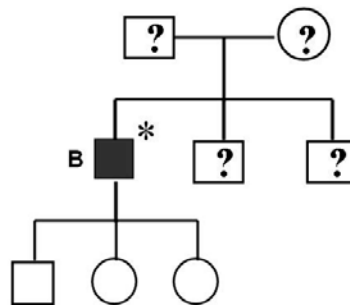
FAMILIA 33

Paciente índice: **M R M** (59 años, tipo A)



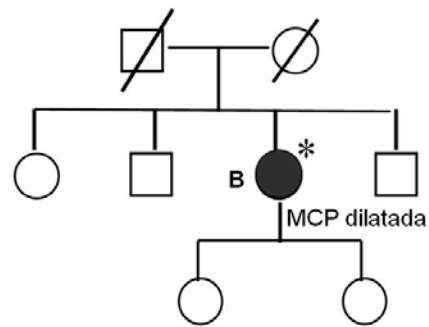
FAMILIA 34

Paciente índice: **E H N** (46 años, tipo B)



FAMILIA 35

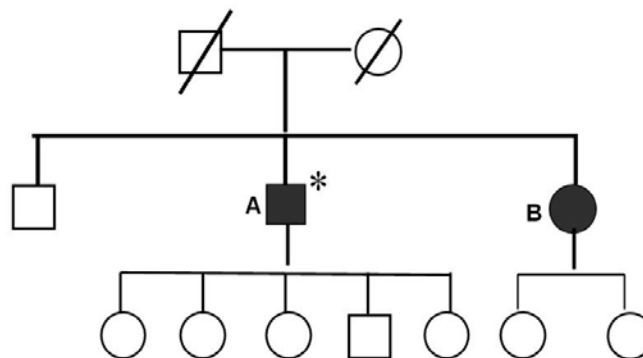
Paciente índice: **E N B** (52 años, tipo B)



FAMILIA 36

Paciente índice: **S E G** (52 años, tipo A)

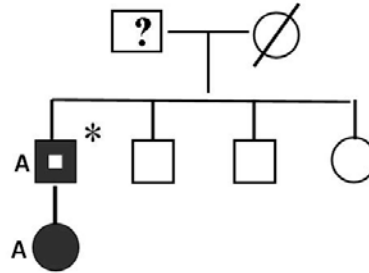
Familiar afecto: **F E G** (52 años, tipo B)



FAMILIA 37

Paciente índice: **C F A** (49 años, tipo A)

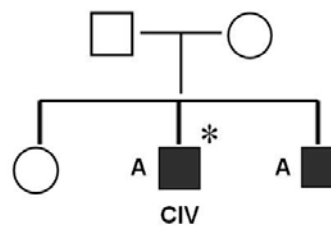
Familiar afecto: **O F G** (14 años, tipo A)



FAMILIA 38

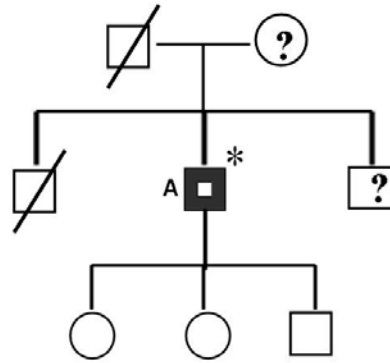
Paciente índice: **Y F G** (26 años, tipo A)

Familiar afecto: **A F G** (24 años, tipo A)



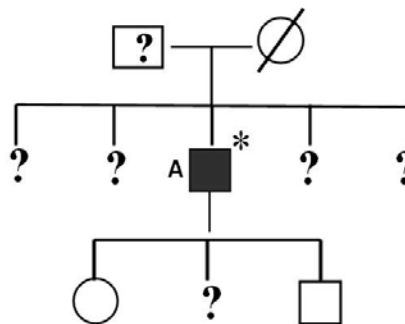
FAMILIA 39

Paciente índice: **R R V** (53 años, tipo A)



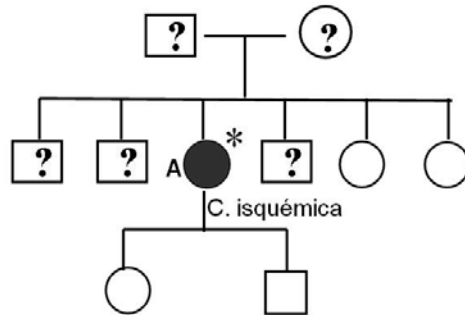
FAMILIA 40

Paciente índice: **J B Z** (52 años, tipo A)



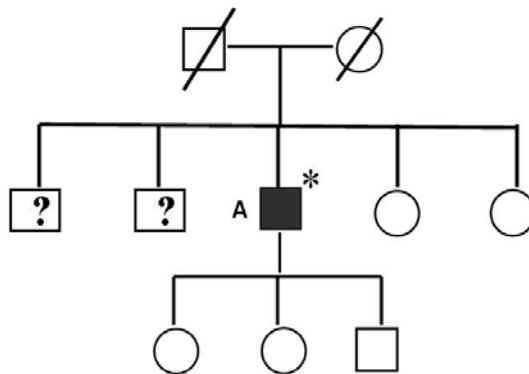
FAMILIA 41

Paciente índice: **R B R** (69 años, tipo A)



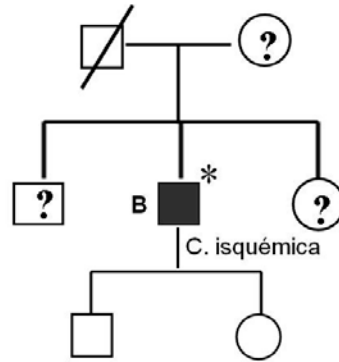
FAMILIA 42

Paciente índice: **V F G** (43 años, tipo A)



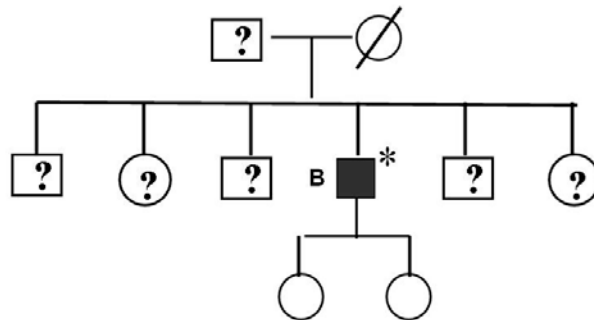
FAMILIA 43

Paciente índice: **J M B** (53 años, tipo B)



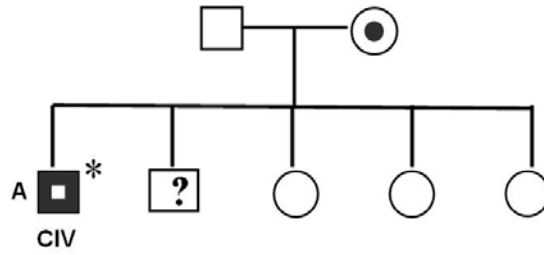
FAMILIA 44

Paciente índice: **J L V** (49 años, tipo B)



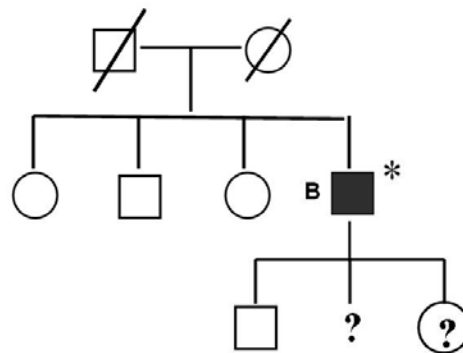
FAMILIA 45

Paciente índice: **J M M** (48 años, tipo A)



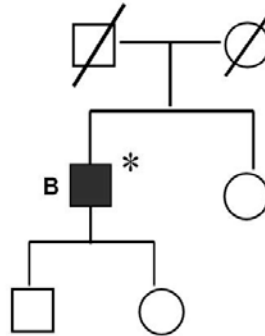
FAMILIA 46

Paciente índice: **J P A** (59 años, tipo B)



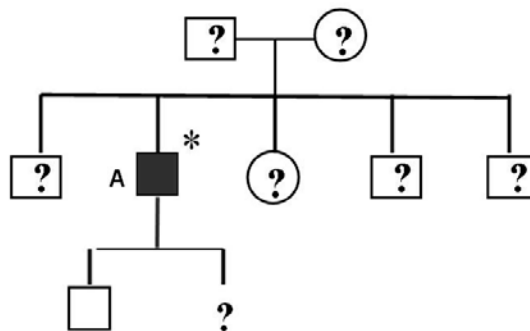
FAMILIA 47

Paciente índice: **A M M** (68 años, tipo B)



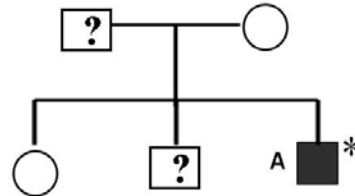
FAMILIA 48

Paciente índice: **J C P** (54 años, tipo A)



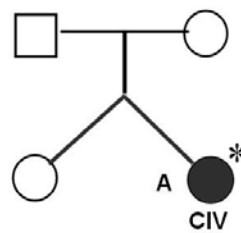
FAMILIA 49

Paciente índice: **P M M** (26 años, tipo A)



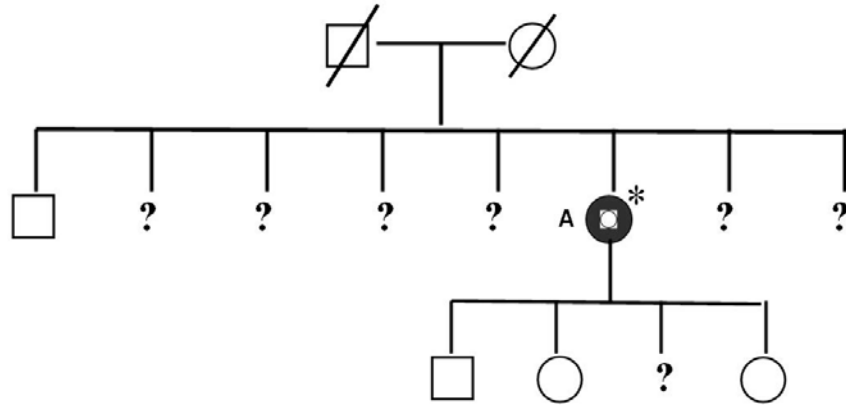
FAMILIA 50

Paciente índice: **L B M** (14 años, tipo A)



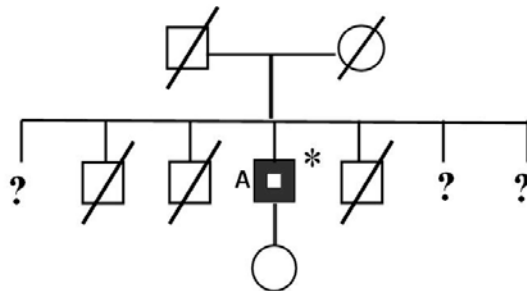
FAMILIA 51

Paciente índice: **C R H** (67 años, tipo A)



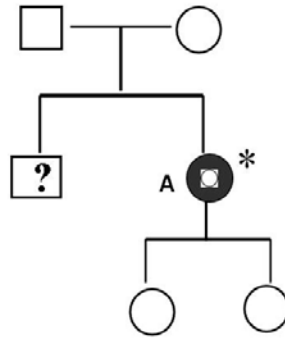
FAMILIA 52

Paciente índice: **B P P** (79 años, tipo A)



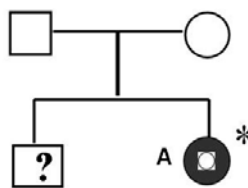
FAMILIA 53

Paciente índice: **M O I** (40 años, tipo A)



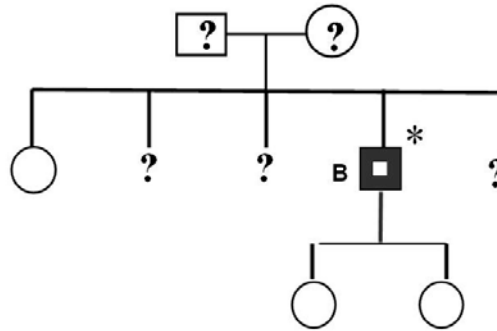
FAMILIA 54

Paciente índice: **G S J** (24 años, tipo A)



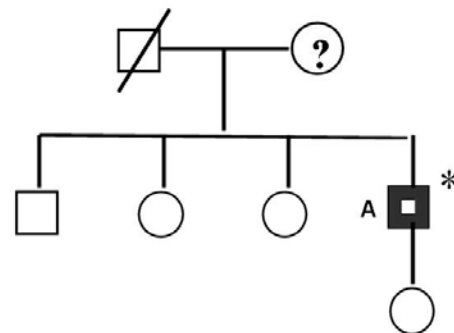
FAMILIA 55

Paciente índice: **F M T** (40 años, tipo B)



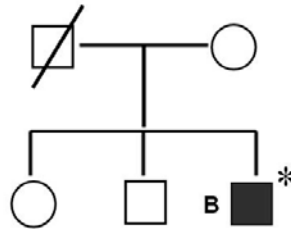
FAMILIA 56

Paciente índice: **J A F** (42 años, tipo A)



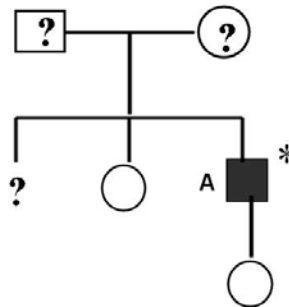
FAMILIA 57

Paciente índice: **G G G** (24 años, tipo B)



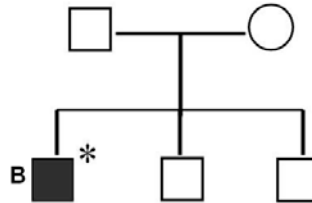
FAMILIA 58

Paciente índice: **J G F** (31 años, tipo A)



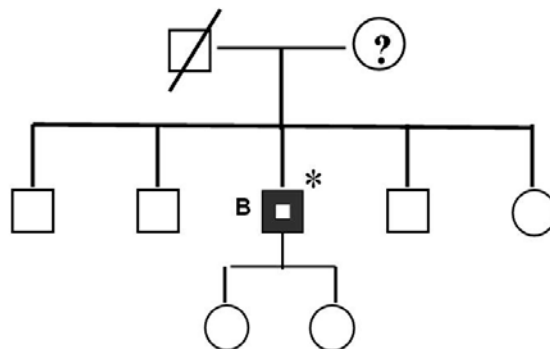
FAMILIA 59

Paciente índice: **D R T** (23 años, tipo B)



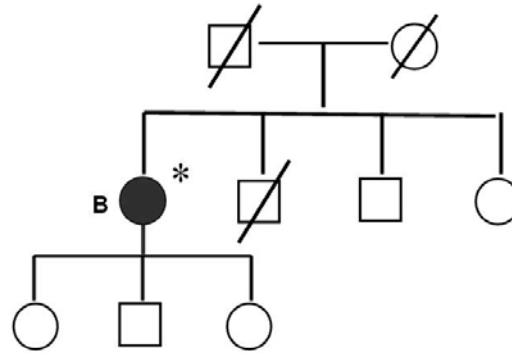
FAMILIA 60

Paciente índice: **J D C** (54 años, tipo B)



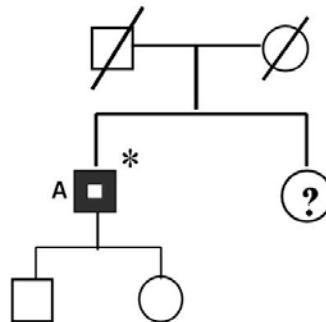
FAMILIA 61

Paciente índice: **C M V** (70 años, tipo B)



FAMILIA 62

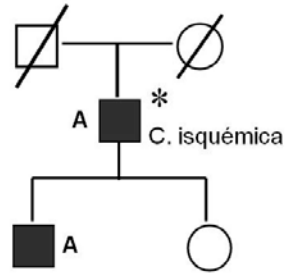
Paciente índice: **J D C** (60 años, tipo A)



FAMILIA 63

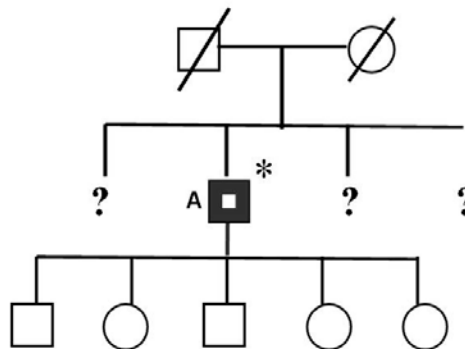
Paciente índice: **L G S** (56 años, tipo A)

Familiar afecto: L G L (25 años, tipo A)



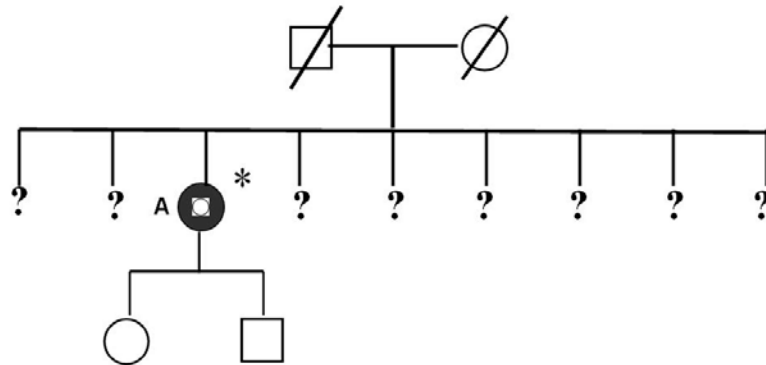
FAMILIA 64

Paciente índice: **M M G** (74 años, tipo A)



FAMILIA 65

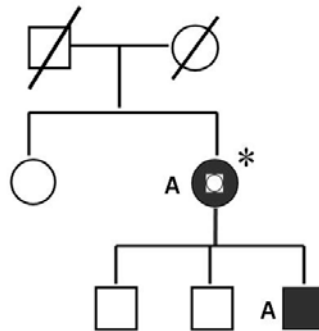
Paciente índice: **I M P** (75 años, tipo A)



FAMILIA 66

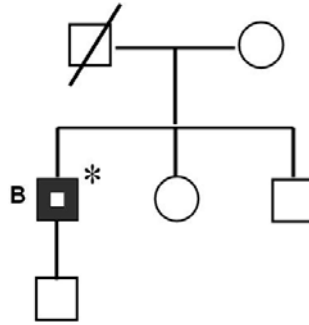
Paciente índice: **C L J** (66 años, tipo A)

Familiar afecto: **J S L** (36 años, tipo A)



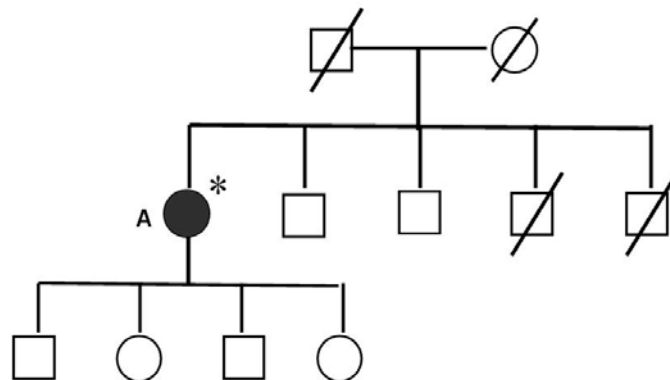
FAMILIA 67

Paciente índice: **A G B** (46 años, tipo B)



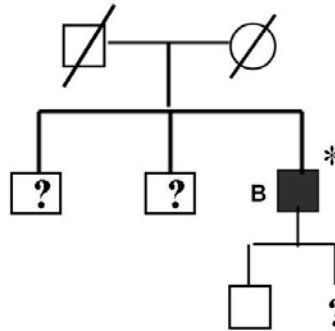
FAMILIA 68

Paciente índice: **M J O** (66 años, tipo A)



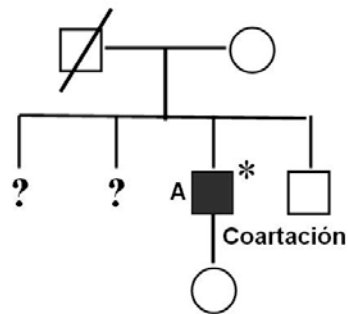
FAMILIA 69

Paciente índice: **J P R** (64 años, tipo B)



FAMILIA 70

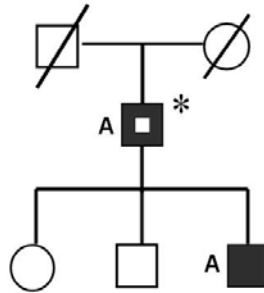
Paciente índice: **F E V** (38 años, tipo A)



FAMILIA 71

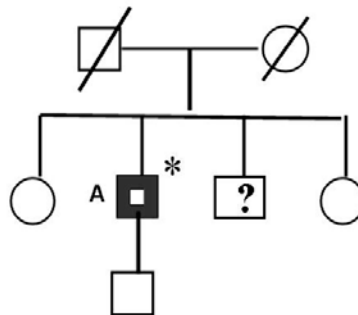
Paciente índice: **J V C** (60 años, tipo A)

Familiar afecto: **P V G** (17 años, tipo A)



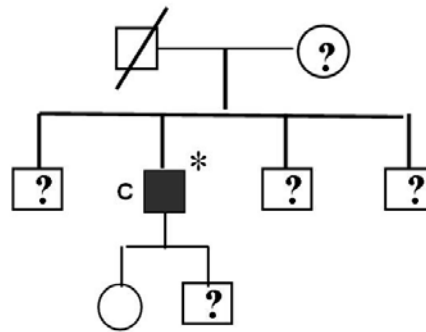
FAMILIA 72

Paciente índice: **J I M** (66 años, tipo A)



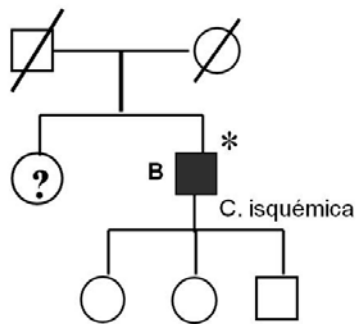
FAMILIA 73

Paciente índice: **J R C** (48 años, tipo C)



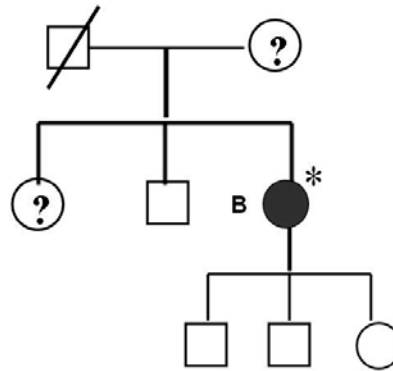
FAMILIA 74

Paciente índice: **J M V** (78 años, tipo B)



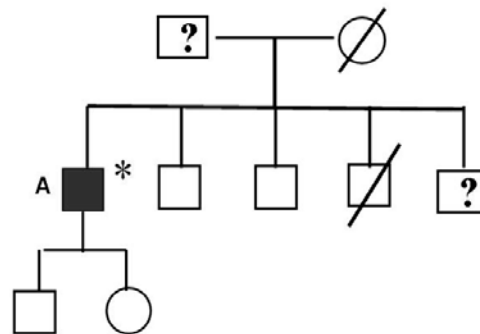
FAMILIA 75

Paciente índice: **M P F** (61 años, tipo B)



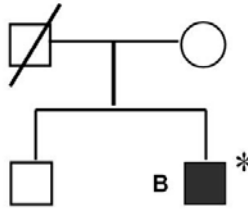
FAMILIA 76

Paciente índice: **E S C** (50 años, tipo A)



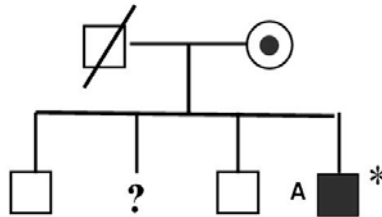
FAMILIA 77

Paciente índice: **R M R** (32 años, tipo B)



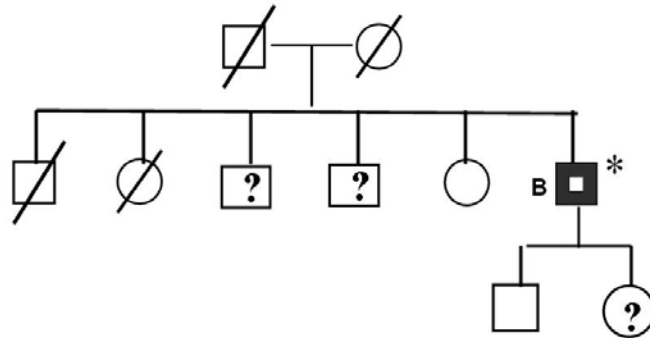
FAMILIA 78

Paciente índice: **M A M** (27 años, tipo A)



FAMILIA 79

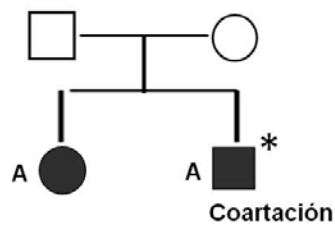
Paciente índice: **M M A** (63 años, tipo B)



FAMILIA 80

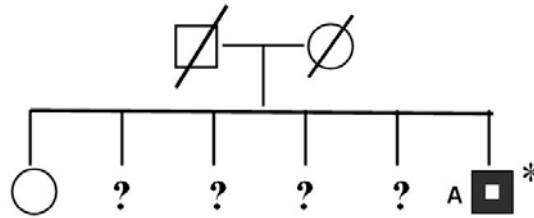
Paciente índice: **M C L** (3 años, tipo A)

Familiar afecto: **C C L** (6 años, tipo A)



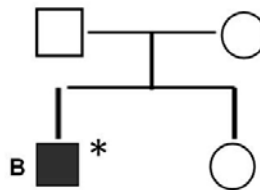
FAMILIA 81

Paciente índice: **P V R** (39 años, tipo A)



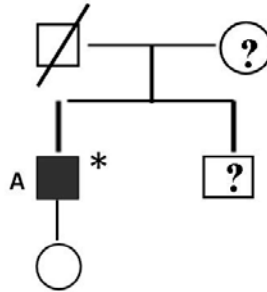
FAMILIA 82

Paciente índice: **D C I** (16 años, tipo B)



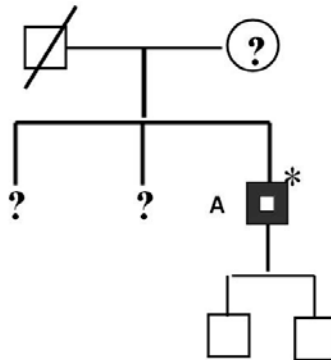
FAMILIA 83

Paciente índice: **J S B** (50 años, tipo A)



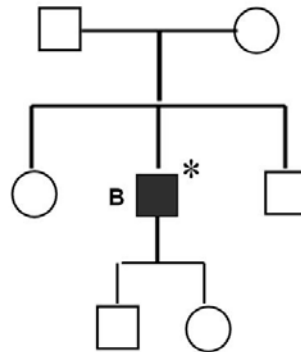
FAMILIA 84

Paciente índice: **M G M** (58 años, tipo A)



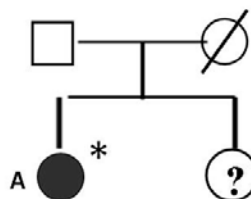
FAMILIA 85

Paciente índice: **J C C** (49 años, tipo B)



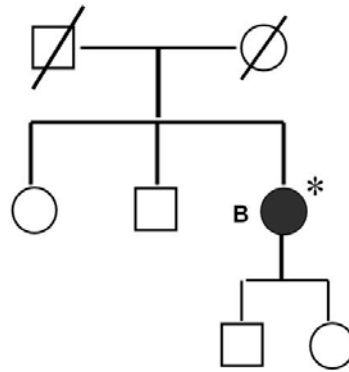
FAMILIA 86

Paciente índice: **R R R** (25 años, tipo A)



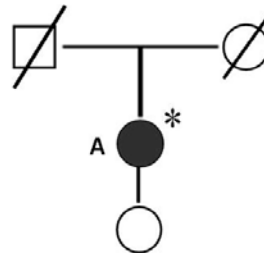
FAMILIA 87

Paciente índice: **A A G** (45 años, tipo B)



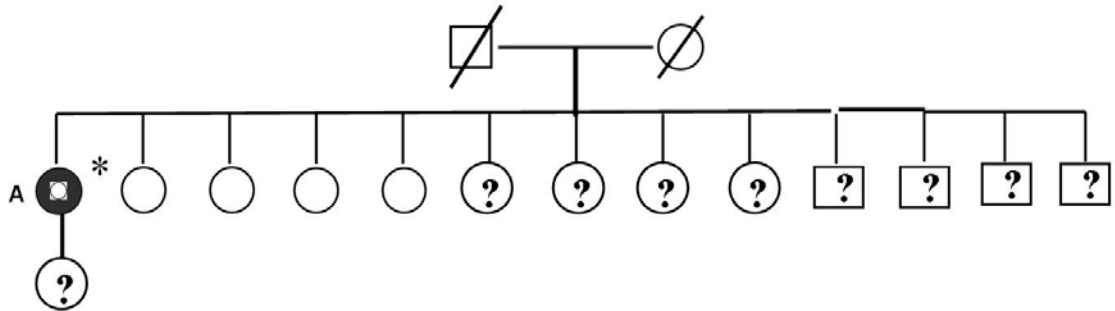
FAMILIA 88

Paciente índice: **I A S** (53 años, tipo A)



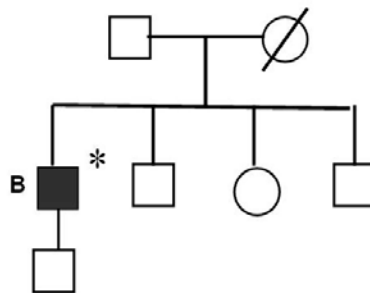
FAMILIA 89

Paciente índice: **K F A** (56 años, tipo A)



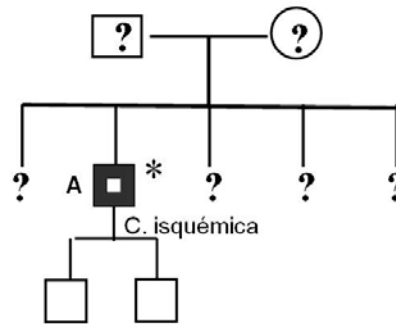
FAMILIA 90

Paciente índice: **G S L** (38 años, tipo B)



FAMILIA 91

Paciente índice: **P B G** (49 años, tipo A)

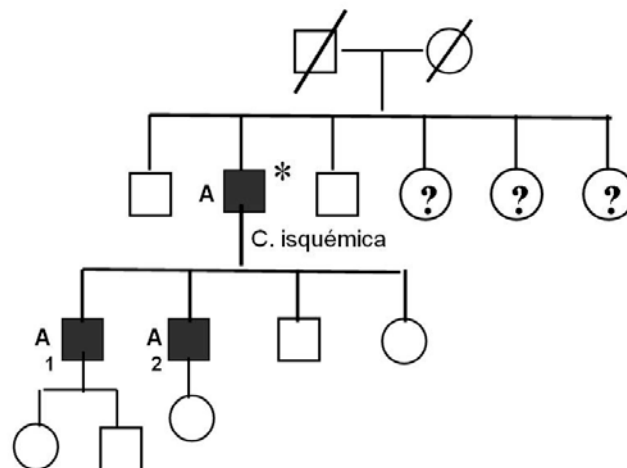


FAMILIA 92

Paciente índice: **J P C** (66 años, tipo A)

Familiar afecto 1: **J P C** (42 años, tipo A)

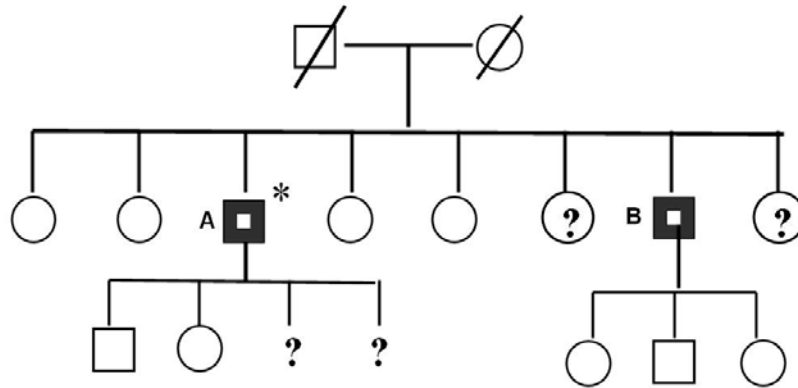
Familiar afecto 2: **D P C** (41 años, tipo A)



FAMILIA 93

Paciente índice: **J S S** (52 años, tipo A)

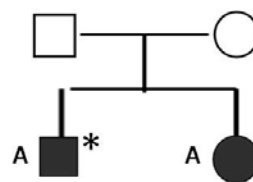
Familiar afecto: **F S S** (44 años, tipo B)



FAMILIA 94

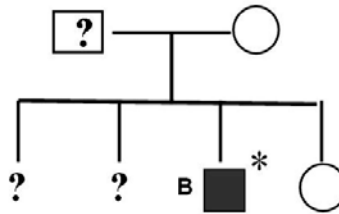
Paciente índice: **D M G** (15 años, tipo A)

Familiar afecto: **A M G** (12 años, tipo A)



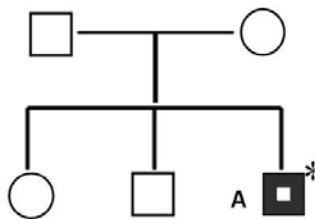
FAMILIA 95

Paciente índice: **J R S** (39 años, tipo B)



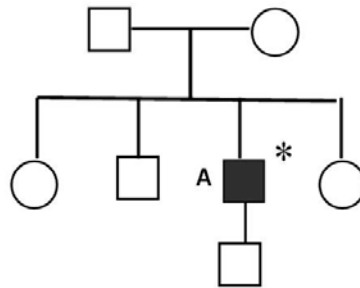
FAMILIA 96

Paciente índice: **F F N** (38 años, tipo A)



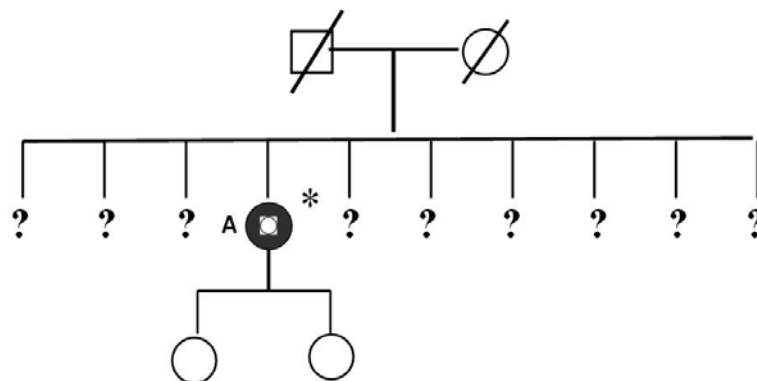
FAMILIA 97

Paciente índice: **J R V** (40 años, tipo A)



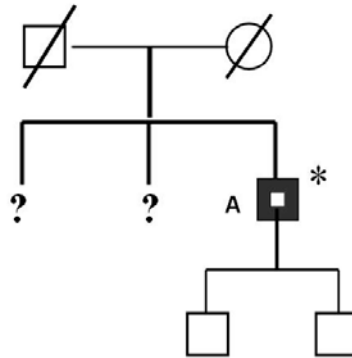
FAMILIA 98

Paciente índice: **M A C** (57 años, tipo A)



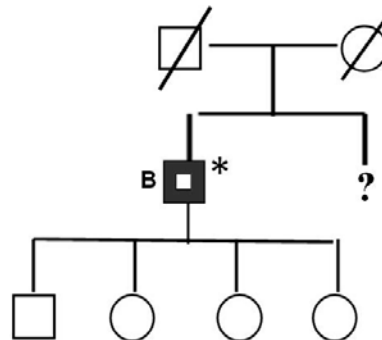
FAMILIA 99

Paciente índice: **A R S** (62 años, tipo A)



FAMILIA 100

Paciente índice: **M R C** (42 años, tipo B)



SIMBOLOGÍA

-  Mujer tricúspide aorta normal
-  Varón tricúspide aorta normal
-   Tricúspide aorta dilatada
-   No estudiados
-   Fallecidos
-   Bicúspides aorta normal
-   Bicúspides aorta dilatada

RESULTADOS

ANÁLISIS DE LOS CASOS ÍNDICE

Se incluyeron 100 pacientes que consecutivamente aceptaron participar en el estudio. Tenían una edad media de 45,39 años (3-79) y el 66% eran varones. Un total de 96 pacientes eran adultos, considerando como tal una edad igual o mayor de 16 años.

El análisis morfológico mostró que el fenotipo valvular predominante era el tipo A en un 67%, seguido del tipo B en un 32% y sólo un sujeto tenía el tipo C (Fig. 21).

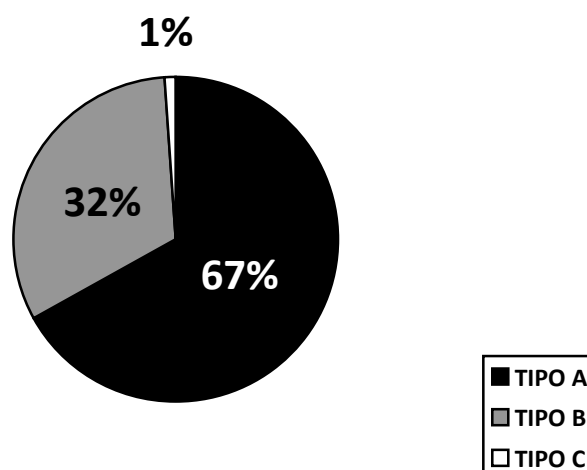


Figura 21: porcentaje de los distintos tipos morfológicos de VAB de los casos índice.

Cardiopatías asociadas:

Trece de los casos se asociaron a otro tipo de anomalía cardíaca congénita: 9 se acompañaron de coartación de aorta, 4 de comunicación interventricular (de los que uno se asoció también a coartación) y un caso de membrana subaórtica. Además 7 individuos tenían asociada enfermedad coronaria, había un caso de miocardiopatía hipertrófica y otro de miocardiopatía dilatada.

Afectación de la función valvular:

La función valvular aórtica era normal o estaba levemente afectada en el 39% de los pacientes, moderadamente afectada en el 19% y severamente afectada en el 42% de los pacientes (Fig. 22,23 y 24). La mitad

de los pacientes tenían algún grado de estenosis y el 61% tenían algún grado de regurgitación.

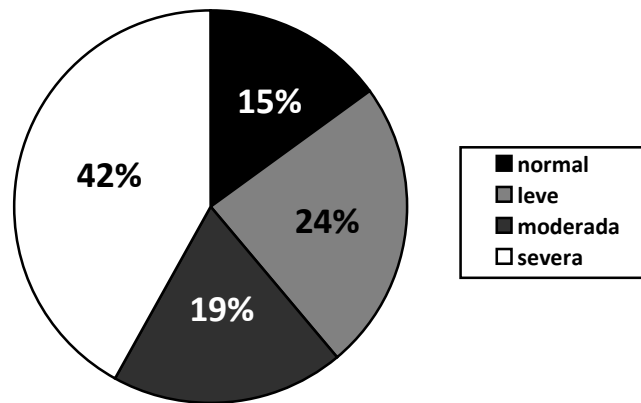


Figura 22: Análisis de función valvular de los casos índice

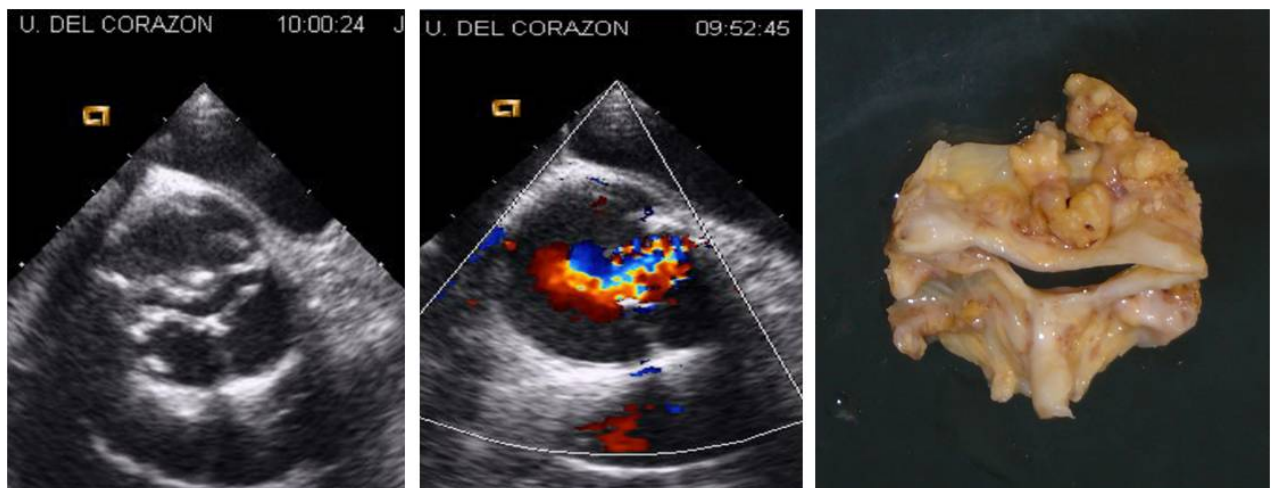


Figura 23: un caso de válvula aórtica bicúspide con estenosis severa. Imagen en eco bidimensional, a la izquierda, mostrando orificio en apertura en "boca de pez", el mismo orificio con imagen del flujo en Doppler color. A la derecha, imagen anatómica de la misma válvula una vez reseca.

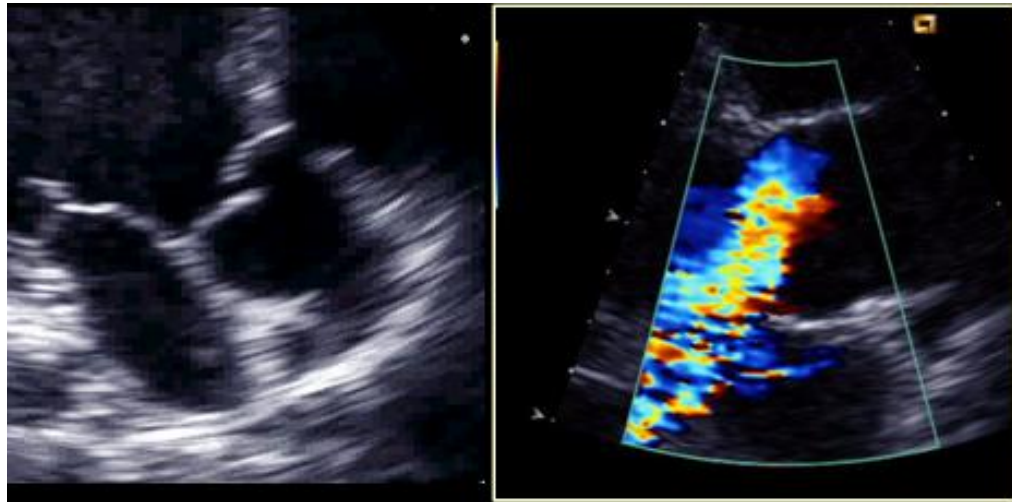


Figura 24: un caso de regurgitación aórtica severa por prolapso de valva fusionada. A la izquierda, imagen de eco bidimensional, corte longitudinal, mostrando el prolapso del velo anterior. A la derecha, el flujo de regurgitación con Doppler-color.

Considerando dos grupos de edad con punto de corte en los 50 años, se observó que casi la mitad de los pacientes menores de 50 años carece de disfunción valvular aórtica significativa y sin embargo esta cifra se reduce a menos de la tercera parte en los mayores de 50 años (tabla 3)

Por otro lado, la disfunción valvular predominante es la regurgitación en sujetos menores de 50 años (30,4% tenían regurgitación y 12% estenosis), mientras que la estenosis es la más frecuente en los mayores de 50 años (45,5% tenían estenosis y 18% regurgitación). (tabla 3)

DISFUNCIÓN VALVULAR MODERADA/SEVERA EN CASOS ÍNDICE			
MAYORES O IGUAL A 50 AÑOS			
	N (44 pacientes)	% de \geq 50 años	% disfunción significativa
ESTENOSIS AÓRTICA	20	45,5%	64,5%
INSUFICIENCIA AÓRTICA	8	18,2%	25,8%
DOBLE LESIÓN	3	6,8%	9,7%
NO SIGNIFICATIVA	13	29,5%	0%
MENORES DE 50 AÑOS			
	N (56 pacientes)	% de $<$ 50 años	% disfunción significativa
ESTENOSIS AÓRTICA	7	12,5%	23,3%
INSUFICIENCIA AÓRTICA	17	30,4%	56,7%
DOBLE LESIÓN	6	10,7%	20%
NO SIGNIFICATIVA	26	46,4%	0%

Tabla 3: afectación valvular de los casos índice agrupados en función de la edad.

Análisis de la aorta proximal:

En la tabla 7 se presentan las medidas antropométricas, edad y género de los casos índice adultos, así como los valores medios de aorta obtenidos en sus segmentos sinusal y tubular.

La reproducibilidad de las medidas de aorta se analizó calculando la variabilidad de las mismas mediante el coeficiente de correlación intraclase. Este mostró valores de concordancia intra-observador en los diámetros de aorta sinusal, sinotubular y tubular de 0.85 (95%: 0.68 a 0.94, $p < 0.001$), 0.93 (95%: 0.82 a 0.97, $p < 0.001$) y 0.91 (95%: 0.83 a 0.98, $p < 0.001$) para un observador y 0.90 (95%: 0.78 a 0.97, $p < 0.001$), 0.90 (95%: 0.79 a 0.98, $p < 0.001$) y 0.93 (95%: 0.85 a 0.98, $p < 0.001$) para el otro observador. Respecto a la variabilidad inter-observador, los valores de coeficiente de correlación intraclase fueron igualmente muy altos: en segmento sinusal 0.93 (95%

intervalo de confianza: 0.83-0.98, $p < 0.001$); en sinotubular 0.91 (95%: 0.76-0.97, $p < 0.001$) y en zona tubular 0.89 (95%: 0.89-0.98, $p < 0.001$).

Dilatación de aorta proximal:

El análisis de las dimensiones de la aorta proximal mostró que el 42% de los 96 sujetos adultos tenían algún tipo de dilatación (Fig. 25). La localización más frecuente fue la porción tubular, en un 26%. Sólo el 3% tenían dilatación exclusiva de la porción sinusal y el 12,5% tenía dilatación en ambas porciones, sinusal y tubular (Fig. 26). En la figura 27 se muestran casos con distinto tipo de dilatación.

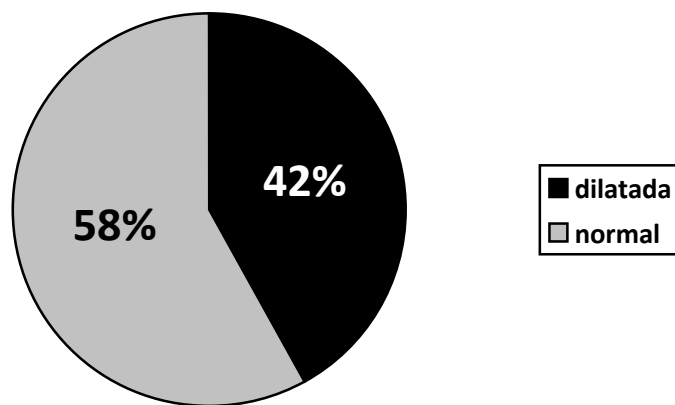


Figura 25: porcentajes de aortas proximales dilatadas a cualquier nivel.

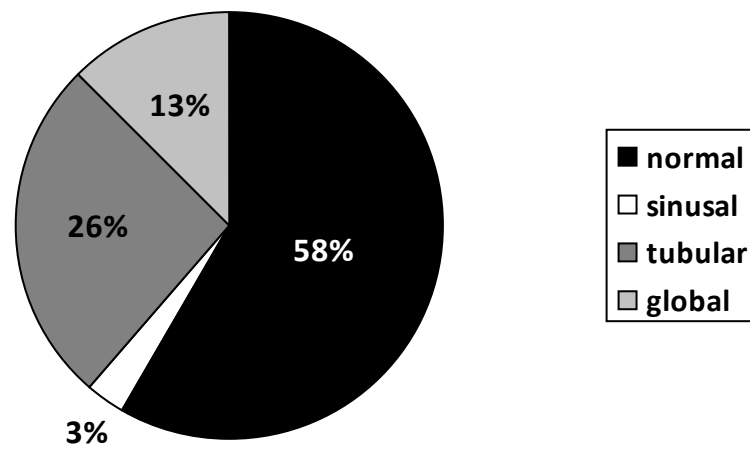


Figura 26: porcentaje de distribución de la dilatación de aorta entre los casos índice, agrupándola también en función de la región de aorta a considerar.



Figura 27: imágenes ecocardiográficas de dilatación tubular (izquierda), sinus (centro) y global (derecha).

Relación entre dilatación aórtica y disfunción valvular:

Entre los casos que presentaban dilatación aórtica, el 35% no tenían disfunción valvular significativa, es decir, tenían una válvula aórtica normofuncionante o con disfunción leve (tabla 4).

DILATACION CON DISFUNCION VALVULAR AORTICA		
Grado de disfunción valvular	N	%
Normofuncionante	6	15
Leve	8	20
Moderada	9	22,5
	2 estenosis pura 7 insuficiencia pura	
Severa	17	42,5
	6 estenosis pura 10 insuficiencia pura 1 doble lesión	
TOTAL	40	100%

Tabla 4: Estado de la función valvular en los casos índice con dilatación aórtica.

RESULTADOS

ANÁLISIS DE LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO

Los 348 familiares de primer grado estudiados tenían una edad media de 38,39 años oscilando entre 6 meses y 78 años. De ellos, el 44,8% eran varones y un total de 303 eran adultos. El tipo de parentesco se presenta en la tabla 5, donde puede apreciarse un predominio de los hijos y hermanos, como cabe esperar en población adulta.

Tipo de parentesco	N (%)	% varones
HERMANO	131 (37,6%)	47,3%
HIJO	148 (42,5%)	44,6%
PADRE	69 (19,8%)	42,0%
TOTAL	348 (100%)	45,1%

Tabla 5: distintos tipos de parentesco de los familiares de primer grado estudiados.

Recurrencia de válvula aórtica bicúspide:

Se encontraron un total de 16 familiares de primer grado con VAB, pertenecientes a 15 de las 100 familias estudiadas, por ello, el 15% de las familias tenían más de 1 sujeto con VAB. Por otro lado, la recurrencia individual de VAB encontrada (16 entre los 348 FPG) es del 4,6%. (Tabla 6).

BICUSPIDES DETECTADAS	VARONES	MUJERES	N (% DE FPG)
TIPO A	10	4	14 (4%)
TIPO B	1	1	2 (0,6%)
TIPO C	0	0	0
TOTAL	11	5	16 (4,6%)

Tabla 6: casos de VAB nuevos diagnosticados en el estudio, considerados en función del sexo y del tipo valvular.

El análisis de la recurrencia de VAB en función del sexo puso de manifiesto que 11 de los 156 familiares varones tenían la VAB, por lo que el riesgo de recurrencia entre los varones fue del 7,05%. Sin embargo sólo 5 de las 192 familiares mujeres tenían la VAB, por lo que el riesgo de recurrencia entre las mujeres fue notablemente inferior, alcanzando el 2,6%. (Fig. 28).

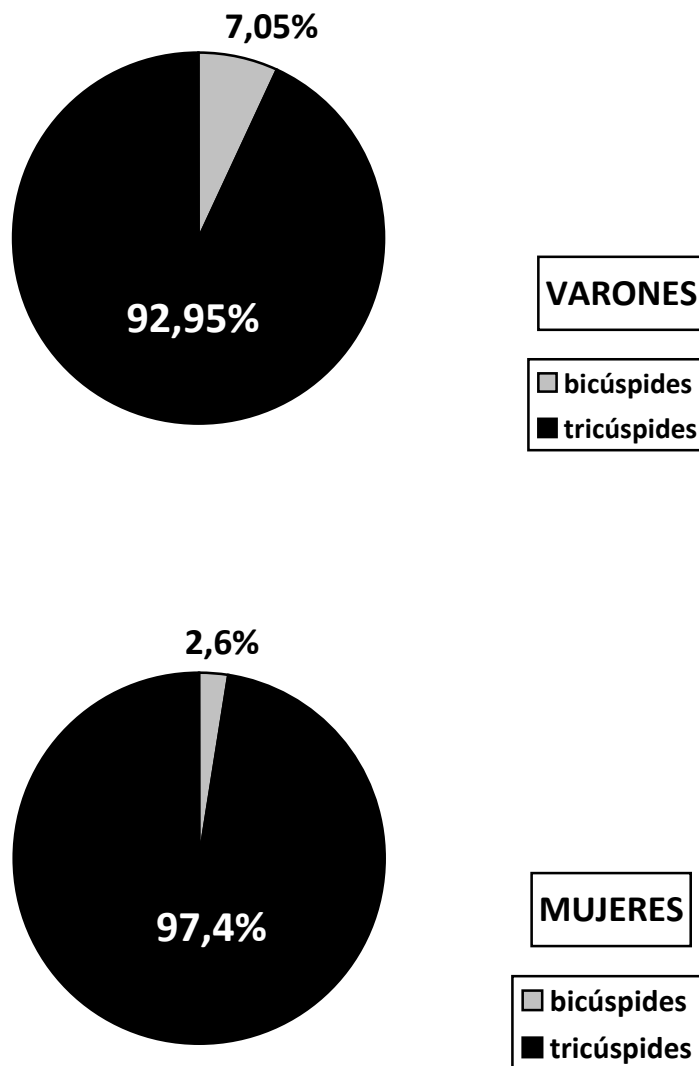


Figura 28: Porcentaje de recurrencia de VAB encontrado entre los FPG agrupados en función del sexo.

Heredabilidad del fenotipo:

Cuando se analizó el morfotipo valvular entre los 16 FPG con VAB, se observó que 14 (87,5%) tenían fenotipo A y 2 (12,5%) tenían fenotipo B. En la figura 29 se representa el fenotipo valvular entre estos sujetos y sus

respectivos casos índices con VAB. Se aprecia que los familiares bicúspides de todos los sujetos con fenotipo B tenían fenotipo A. Calculamos el índice de concordancia, que correspondería a la probabilidad de que dos FPG con VAB tuvieran el mismo fenotipo valvular, y el resultado obtenido fue 0,69, lo que indica que los fenotipos A y B se heredan indistintamente.

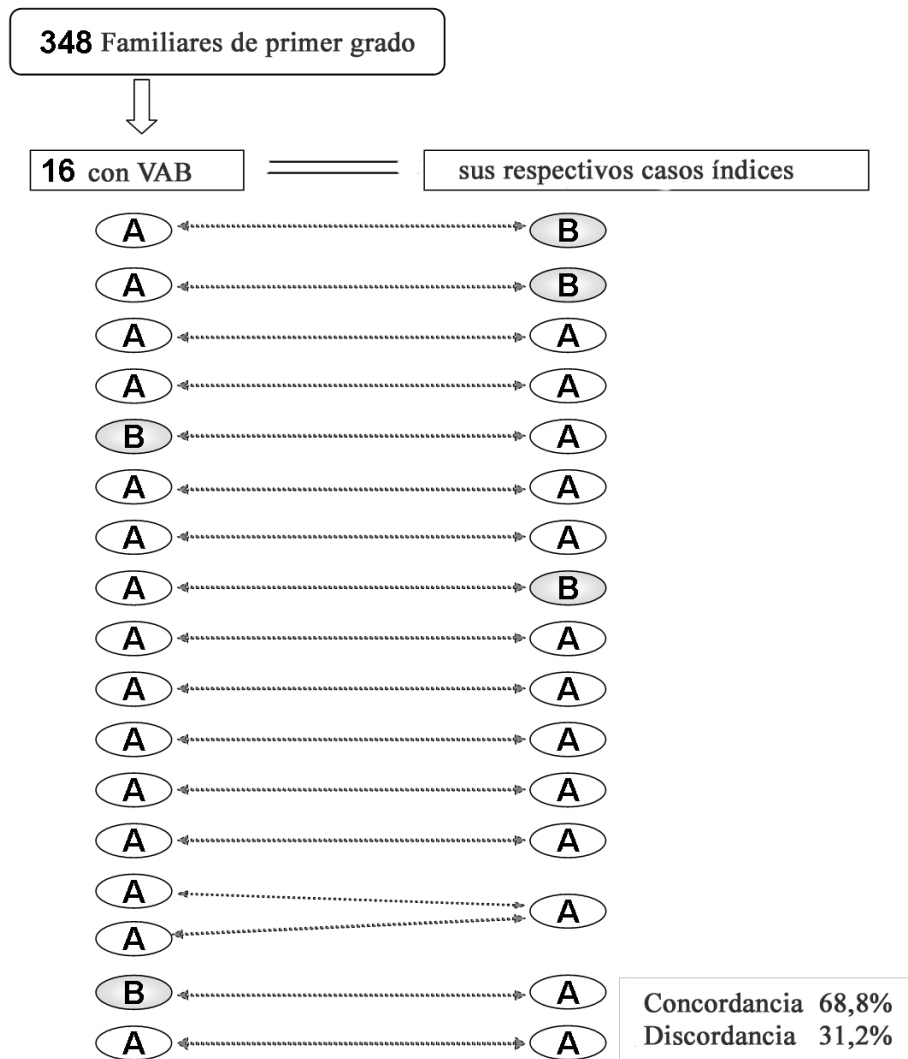


Figura 29: comparación entre la morfología valvular de cada uno de los 16 nuevos casos de VAB diagnosticados entre los familiares con VAB y la de su respectivo caso índice. El nivel de discordancia es alto.

Los pedigrís de estas 16 familias con más de un miembro afecto están recogidos en la figura 30.

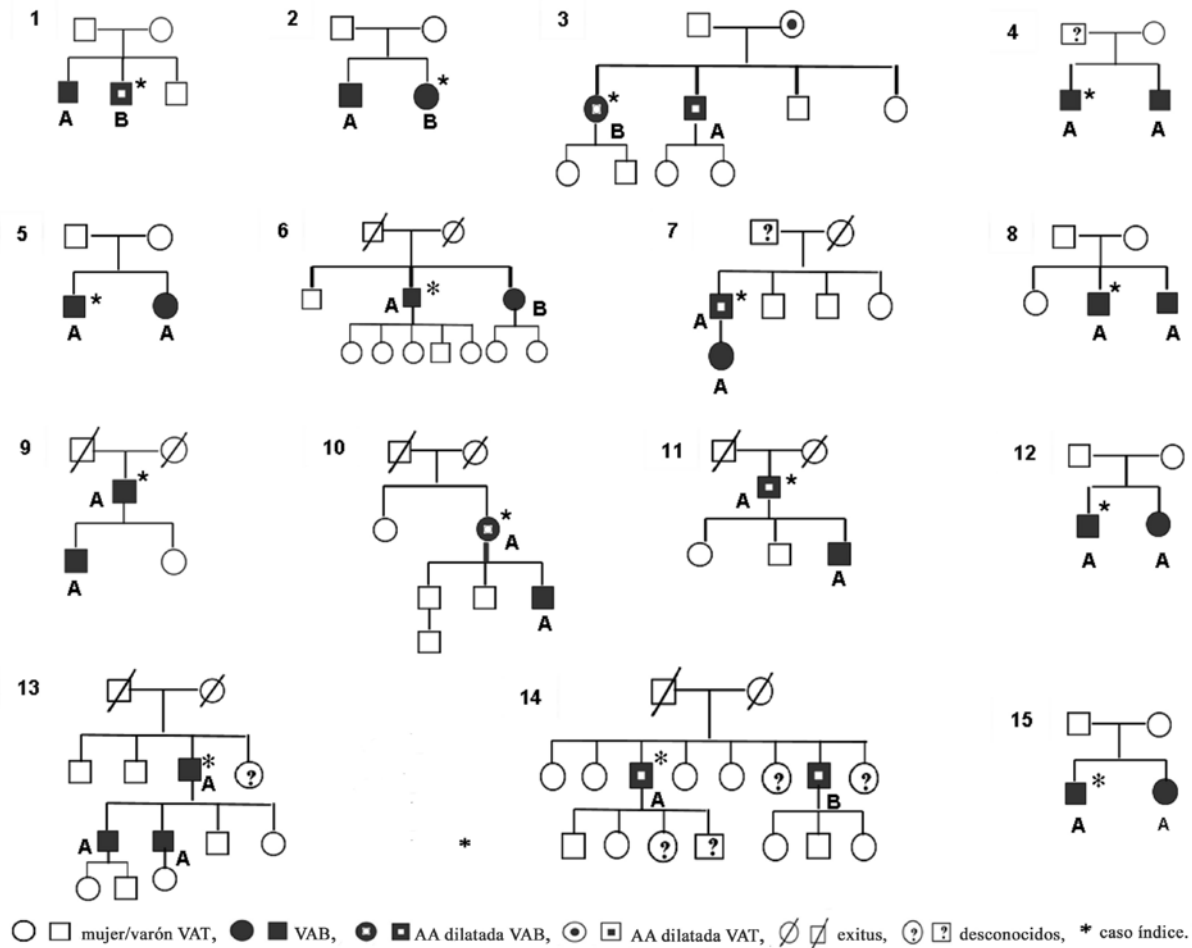


Figura 30: árboles genealógicos de las 15 familias con más de un miembro afecto de VAB

La aorta proximal en los familiares de primer grado:

Para el análisis de las dimensiones de la aorta proximal se excluyeron 65 de los 348 parientes por ser menores de 16 años (45 sujetos), o por insuficiente definición de la imagen ecocardiográfica de la aorta tubular (20 sujetos). De los 283 restantes se excluyeron 13 por corresponder a casos nuevos de VAB diagnosticados en el estudio. Dos de estos 13 adultos tenían dilatación de la aorta proximal (lo que suponía un 15,3%).

Así pues, se analizaron los diámetros aórticos de 270 FPG adultos con VAT (tabla 7). De ellos 9 (3,3%) tenían las dimensiones de la aorta proximal que superaba el límite considerado como normal. Todos ellos tenían entre 49 y 77 años de edad, 8 eran mujeres, 1 era hipertenso y ninguno de ellos tenía un diámetro de aorta tubular que superase los 4 cm (dilatación leve). En las figuras 31 y 32 pueden verse los diámetros aórticos absolutos e indexados en función de la edad. La función valvular aórtica de estos FPG con VAT y dilatación aórtica era normal o presentaba regurgitación leve.

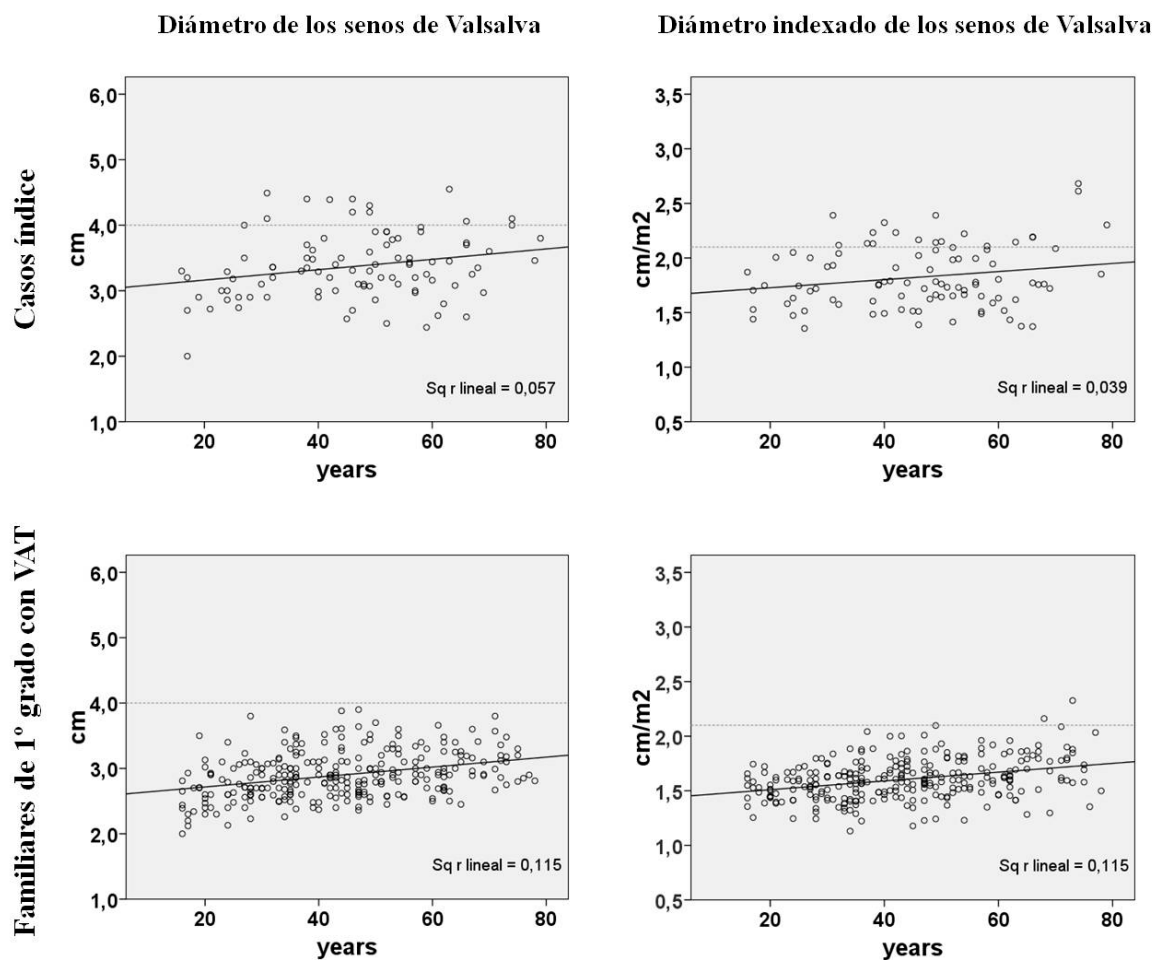


Figura 31: Dimensiones de la aorta a nivel de los senos de Valsalva en valores absolutos e indexados en función de la edad en los casos índice y los familiares de primer grado con VAT.

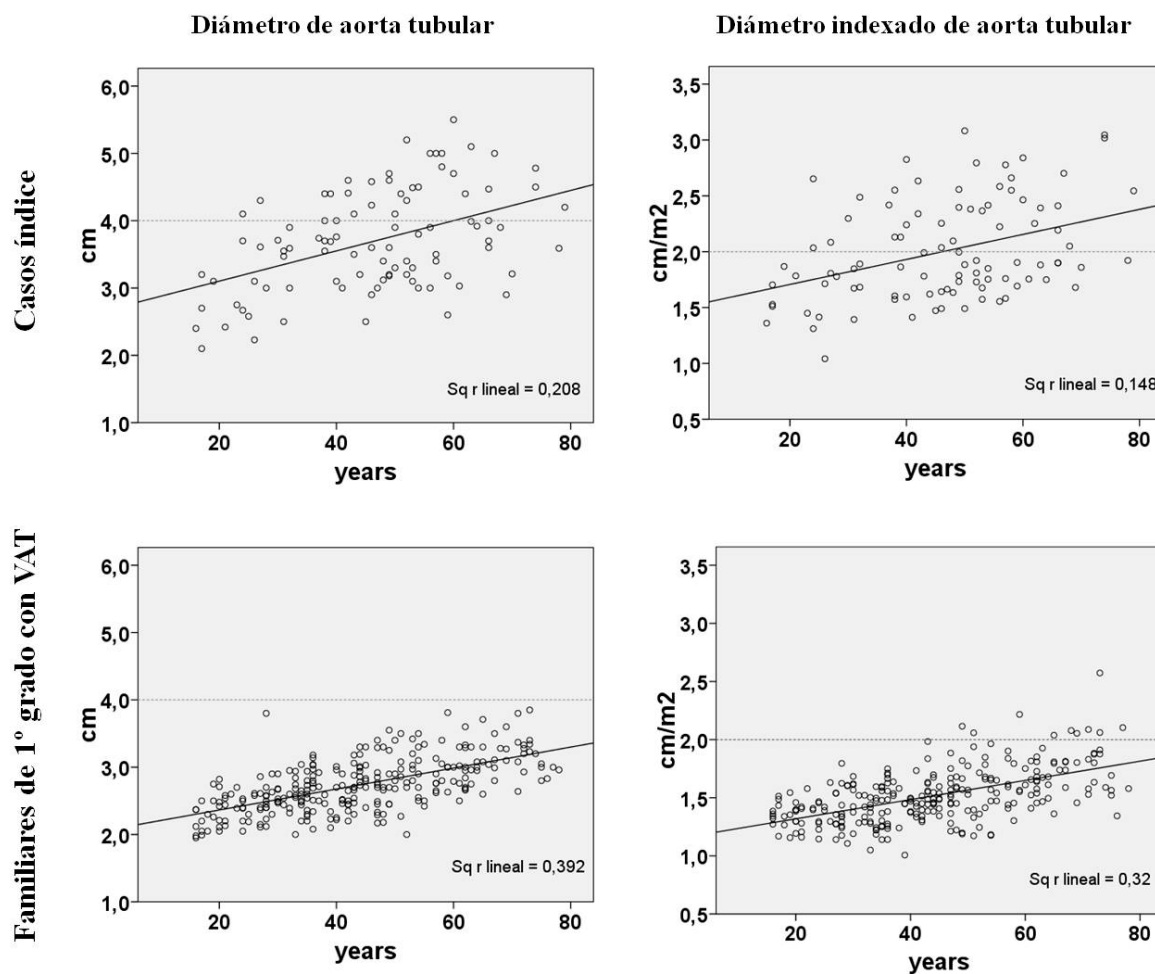


Figura 32: Dimensiones de la aorta a nivel tubular en valores absolutos e indexados en función de la edad en los casos índice y los familiares de primer grado con VAT.

El análisis cuantitativo de las dimensiones de aorta indican que los FPG con VAT tenían unos diámetros medios significativamente menores que los casos índice y en cambio no existían diferencias al compararlos con un grupo de controles sanos de la misma población (tabla 7).

	Casos índice VAB N=96	Familiares VAT N=270	Controles N=105	P Casos índice vs familiares VAT	P Familiares VAT vs controles
Edad	46,80±15,54 (16-79)	43,65±15,86 (16-78)	40,25±10,95 (20-80)	0,093	0,044
Varones %	65,6%	44,8%	50,5%	<0,001	0,324
Peso (Kg)	76,35±14,38 (43-105)	74,86±14,92 (44-131)	71,66±12,95 (49-106)	0,397	0,054
Talla (cm)	169,03±10,91 (145-195)	165,02±9,77 (134-195)	169,07±9,46 (148-188)	0,001	<0,001
ASC (m ²)	1,86±0,22 (1,33-2,31)	1,81±0,20 (1,39-2,45)	1,82±0,20 (1,47-2,30)	0,045	0,985
Anillo (cm)	2,23±0,25 (1,30-3)	1,99±0,19 (1,50-2,79)	2,07±1,78 (1,72-2,60)	<0,001	0,001
Anillo indexado (cm/m ²)	1,20±0,14 (0,94-1,58)	1,11±0,12 (0,83-1,52)	1,14±0,80 (0,95-1,32)	<0,001	0,032
Sinusal (cm)	3,37±0,51 (2-4,55)	2,89±0,35 (2-3,90)	2,88±0,33 (2,10-3,80)	<0,001	0,726
Sinusal indexada (cm/m ²)	1,82±0,29 (1,35-2,68)	1,60±0,19 (1,13-2,33)	1,59±0,17 (1,26-2,04)	<0,001	0,600
Unión sinotubular (cm)	3,09±0,45 (2-4,20)	2,56±0,34 (1,82-3,70)	2,69±0,31 (1,90-3,37)	<0,001	<0,001
Unión sinotubular indexada (cm/m ²)	1,68±0,29 (1,07-2,55)	1,42±0,19 (1-2,11)	1,49±0,15 (1,16-1,87)	<0,001	<0,001
Tubular (cm)	3,70±0,76 (2,10-5,50)	2,73±0,39 (1,95-4,83)	2,76±0,36 (1,90-3,61)	<0,001	0,431
Tubular indexada (cm/m ²)	2,00±0,45 (1,04-3,08)	1,51±0,23 (1,01-2,57)	1,53±0,18 (1,08-2,03)	<0,001	0,519

ASC = área de superficie corporal. Valores expresados como: Media [±SD] (rango)

Tabla 7: valores antropométricos y medidas de aorta de las tres poblaciones estudiadas, comparación entre los tres grupos.

Por otro lado el análisis cualitativo de la dilatación de aorta mostró una diferencia significativa entre los casos y los FPG con VAT (42% vs 3,3%, $p < 0,001$) con una edad media similar entre los dos grupos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al comparar el porcentaje de dilatación entre los FPG con VAT frente al grupo de controles sanos de la misma población (3,3% vs 0%, $p = 0,06$).

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo de corte transversal realizado en población mediterránea se detecta que el 15% de las familias de pacientes con VAB tenían más de un miembro afectado y que el riesgo de recurrencia individual es del 7.05% para los varones, del 2,6% para las mujeres y del 4,6% para la población general. Estos valores son claramente inferiores a los que previamente se han descrito en otros trabajos. Huntington²³ estudiando a 30 familias de pacientes con VAB en Ontario, Canadá, observó que el 36,7% de las familias tenían al menos dos miembros con VAB y que el riesgo de recurrencia individual era del 9%. Otro estudio llevado a cabo en Cincinnati, (Ohio, USA) por Cripe et al.²⁷ sobre 50 familias, encontró 16 familias (32%) con más de un miembro portador de VAB, y una recurrencia de la VAB del 9,3% entre los 259 familiares de primer grado estudiados. La definición de VAB así como los criterios diagnósticos utilizados son los mismos en los dichos estudios y en el nuestro. Independientemente de la baja recurrencia que hemos detectado en la población estudiada, el perfil epidemiológico de la población de VAB estudiada es similar al de la mayoría de las poblaciones estudiadas. Encontramos una mayor recurrencia en varones y una mayor frecuencia del fenotipo A. La disfunción valvular predominante es la regurgitación en los pacientes jóvenes y la estenosis en los sujetos mayores de 50 años de edad. La dilatación de la aorta proximal estaba presente en el 42% de los casos, predominando en la porción tubular y siendo independiente de la presencia de disfunción valvular.

Estudios experimentales en roedores han mostrado que los distintos tipos morfológicos de VAB corresponden a entidades etiológicamente diferentes porque se originan en diferentes momentos evolutivos de la embriogénesis.¹⁹ Esto sugiere que los diferentes fenotipos de VAB tendrían diferentes determinantes genéticos y quizá diferente historia natural. Sin embargo, los hallazgos de nuestro estudio ponen de manifiesto que los fenotipos A y B se heredan indistintamente. Esto es coincidente con Calloway et al²⁹ e indica que el desarrollo de VAB está determinado genéticamente, aunque los factores epigenéticos y /o ambientales deben jugar un papel significativo en la formación del fenotipo y que un único genotipo puede generar VAB tipo A o B.

Existen diversos trabajos sobre la relación entre el fenotipo de la VAB y el tipo o grado de disfunción valvular. Sus resultados han sido contradictorios^{38:91} y estudios más recientes²⁹ en humanos han identificado el papel de la edad como modulador de la disfunción valvular en los diferentes fenotipos. Así, en pacientes pediátricos, la disfunción valvular se asociaría al tipo B de VAB, mientras que el tipo A se asociaría más a la disfunción valvular en adultos.

La posibilidad de que la aparición de dilatación aórtica sea heredable como parte de un síndrome bicúspide, indistintamente de que la válvula sea bivalva o trivalva, tiene importantes implicaciones prácticas. Así lo han sugerido algunos estudios señalando que ambas condiciones no tendrían que manifestarse necesariamente de forma simultánea en el mismo individuo.^{28:87} Por esta razón sugerían la conveniencia de seguimiento

ecocardiográfico de forma regular a todos los familiares de primer grado tuviesen o no VAB, ya que aun teniendo la válvula trivalva, la dilatación de aorta podría aparecer con el paso del tiempo. Tan inquietante posibilidad podría ser apoyada por un estudio publicado por Biner⁸⁷ sobre distensibilidad de la aorta a nivel de los senos de Valsalva en los familiares de VAB, si bien, hasta la fecha no se ha confirmado con otros estudios.

Sin embargo en nuestra población, el diámetro medio aórtico a nivel de los segmentos sinusal y tubular de los familiares de primer grado con VAT fue significativamente menor que el de los casos índice y similar al grupo de controles sanos. Además, el análisis cualitativo mostró un número notablemente reducido de familiares de primer grado con VAT que presentaban dilatación aórtica comparada con el de los casos con VAB (3,3% vs 42%, $p < 0,001$), teniendo una expresión tardía, en edades superiores a 50 años y una cuantía leve con diámetros aórticos inferiores a 4 centímetros. Estos hallazgos pueden tener implicaciones prácticas sobre la necesidad o no de monitorizar las dimensiones de la aorta proximal en los familiares de primer grado con VAT de pacientes con VAB.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

De los resultados anteriormente expuestos se obtienen las siguientes conclusiones:

- 1- En nuestra población el 15% de las familias de pacientes con válvula aórtica bicúspide tienen más de un miembro afecto. El riesgo de recurrencia de válvula aórtica bicúspide individual entre los familiares de primer grado es del 4,6%
- 2- El riesgo de recurrencia difiere en función del sexo, siendo del 7,05% para varones y del 2,60% para mujeres.
- 3- El análisis de concordancia del fenotipo valvular de la válvula aórtica bicúspide indica que los fenotipos A y B se heredan indistintamente en una misma familia. Esto soporta la hipótesis de que un único genotipo puede dar lugar al desarrollo de ambos tipos de válvula aórtica bicúspide.
- 4- La dilatación aórtica es frecuente entre los pacientes con válvula aórtica bicúspide y puede existir sin disfunción valvular significativa, pero, los familiares de primer grado con válvula aórtica tricúspide tienen dimensiones de aorta normal y similar a los del grupo control sano de la misma población.

CAPÍTULO VIII

LIMITACIONES

Este estudio se realizó sobre familias de pacientes que fueron atendidos en medio hospitalario, por ello nuestra población puede presentar cierto sesgo de selección, lo que daría lugar a que no fuese completamente representativa de la población general.

Se pudo estudiar el 54,6% de todos los familiares vivos de primer grado de los pacientes afectados. Esto supone cierta limitación a la hora de interpretar los resultados obtenidos, puesto que a pesar de ser un volumen de población grande, no corresponde al total de los candidatos potenciales a estudiar.

Las dimensiones de aorta tubular no pudieron ser medidas ecocardiográficamente en 20 de los 290 familiares adultos y por ello sólo el 93% de los datos pudieron ser analizados.

La distensibilidad de la aorta y el índice de rigidez aórtico podrían ser indicadores precoces de enfermedad aórtica y no han sido medidos en este estudio.

ABREVIATURAS:

AA: aorta ascendente.

CIV: Comunicación interventricular.

FPG: Familiares de primer grado.

ICC: coeficiente de correlación intraclase.

MMP: Metaloproteasas de la matriz.

SD: Desviación típica (standard deviation).

VAB: Válvula aórtica bicúspide

VAT: Válvula aórtica tricúspide.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) 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;98:362-367.
- (2) Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
- (3) Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470-522.
- (4) McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;1:1026-1027.
- (5) Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, Gott VL. Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm. *Chest* 1977;72:668-670.
- (6) Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53:849-855.
- (7) Nanda NC, Gramiak R, Manning J, Mahoney EB, Lipchik EO, DeWeese JA. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1974;49:870-875.
- (8) Basso C, Boschello M, Perrone C et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-663.
- (9) Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-85.
- (10) Pauperio HM, Azevedo AC, Ferreira CS. The aortic valve with two leaflets--a study in 2,000 autopsies. *Cardiol Young* 1999;9:488-498.
- (11) 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;15:48-52.
- (12) Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150:513-515.
- (13) Khan W, Milsevic M, Saliccioli L, Lazar J. Low prevalence of bicuspid aortic valve in African Americans. *Am Heart J* 2008;156:e25.
- (14) 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* 2012.
- (15) Ellis ME, Smith CC, Moffat MA. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967-80). *Q J Med* 1983;52:54-66.

- (16) Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-2800.
- (17) 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;74:14-26.
- (18) 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;136:937-942.
- (19) 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;54:2312-2318.
- (20) Emanuel R, Withers R, O'Brien K, Ross P, Feizi O. Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families. *Br Heart J* 1978;40:1402-1407.
- (21) Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73:400-404.
- (22) Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996;62:336-338.
- (23) 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;30:1809-1812.
- (24) Lindsay J, Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988;61:182-184.
- (25) Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995;26:1935-1940.
- (26) Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in monozygotic twins. *Echocardiography* 2003;20:183-184.
- (27) Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-143.
- (28) Loscalzo ML, Goh DL, Loeys 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:1960-1967.
- (29) 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:1015-1020.
- (30) Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-274.
- (31) 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;345:1460-1465.

- (32) 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;121:275-284.
- (33) 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;39:1488-1493.
- (34) Evangelista A. Bicuspid aortic valve and aortic root disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:234-241.
- (35) 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;117:2776-2784.
- (36) Tzemos N, Therrien J, Yip J et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317-1325.
- (37) Mack G, Silberbach M. Aortic and pulmonary stenosis. *Pediatr Rev* 2000;21:79-85.
- (38) Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-1651.
- (39) Sachdev V, Matura LA, Sidenko S et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1904-1909.
- (40) Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:676-685.
- (41) 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;4:581-590.
- (42) 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;102:830-836.
- (43) 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;44:1641-1647.
- (44) 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;104:1001-1006.
- (45) 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;77:646-653.
- (46) 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;66:1337-1342.

- (47) 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;40:97-102.
- (48) Higgins CB, Wexler L. Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation* 1975;52:292-296.
- (49) Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1978;42:57-59.
- (50) Rashid A, Saucedo JF, Hennebry TA. Association of single coronary artery and congenital bicuspid aortic valve with review of literature. *J Interv Cardiol* 2005;18:389-391.
- (51) Fernandez MC, Duran AC, Real R et al. Coronary artery anomalies and aortic valve morphology in the Syrian hamster. *Lab Anim* 2000;34:145-154.
- (52) 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;19:283-288.
- (53) Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991;67:781-782.
- (54) REID RT. Bicuspid aortic valve associated with aneurysmal dilatation of the ascending aorta. *Med J Aust* 1952;2:628-629.
- (55) Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978;57:1022-1025.
- (56) Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:712-716.
- (57) Bauer M, Pasic M, Schaffarzyk R et al. Reduction aortoplasty for dilatation of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2002;73:720-723.
- (58) Cecconi M, Manfrin M, Moraca A et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;95:292-294.
- (59) 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;92:43-46.
- (60) 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;82:19-22.
- (61) 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;23:351-356.
- (62) Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. Dilatation of the aorta in pure, severe, bicuspid aortic valve stenosis. *Am Heart J* 2004;147:736-740.
- (63) Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:977-981.

- (64) Hope MD, Hope TA, Meadows AK et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255:53-61.
- (65) 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;99:686-690.
- (66) Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97:506-513.
- (67) 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:III35-III39.
- (68) Russo CF, Mazzetti S, Garatti A et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1773-S1776.
- (69) Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II291-II294.
- (70) Schmid FX, Bielenberg K, Holmer S et al. Structural and biomolecular changes in aorta and pulmonary trunk of patients with aortic aneurysm and valve disease: implications for the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:748-753.
- (71) 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;118:588-594.
- (72) Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99:2138-2143.
- (73) David TE, Omran A, Ivanov J et al. Dilatation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:210-220.
- (74) 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;127:686-691.
- (75) 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;126:797-806.
- (76) LeMaire SA, Wang X, Wilks JA et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J Surg Res* 2005;123:40-48.
- (77) 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.

- (78) 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;31:397-404.
- (79) 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;116:1120-1127.
- (80) 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;83:1338-1344.
- (81) GORE I. Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age. *AMA Arch Pathol* 1953;55:1-13.
- (82) Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:892-893.
- (83) Nistri S, Grande-Allen J, Noale M et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472-479.
- (84) Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:235-248.
- (85) Boyer JK, Gutierrez F, Braverman AC. Approach to the dilated aortic root. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:563-569.
- (86) Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-1670.
- (87) 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;53:2288-2295.
- (88) 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;18:1440-1463.
- (89) 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;64:507-512.
- (90) 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. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e27-e129.

- (91) Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2211-2214.

ANEXO 1

COMUNICACIONES A CONGRESOS

A- Comunicación oral al congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología 2010

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

4

SAC 2010 - XLV Congreso Andaluz de Cardiología

Objetivos: Analizar los resultados a corto y medio plazo tras la implantación percutánea de una prótesis aórtica (IPPA) con el sistema CoreValve, en una serie de 58 pacientes con estenosis aórtica severa y un riesgo quirúrgico elevado.

Métodos: Entre abril 2008 y febrero 2010, 58 pacientes (pts) con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico fueron tratados mediante la IPPA. La edad media de la serie fue de 77 ± 4 años; 32 pts eran mujeres (55%); 18 pts tenían enfermedad coronaria asociada (31%) que previamente había sido tratada de forma percutánea. La media del EuroSCORE logístico fue de $16 \pm 12\%$ y del STS-score 9 ± 9 .

Resultados: El éxito primario (gradiente residual menor de 20 mmHg, no regurgitación aórtica significativa, ausencia de complicaciones mayores) se obtuvo en 55 pts (95%). Se produjo una reducción significativa del gradiente transvalvular (77 ± 33 a 4 ± 5 mmHg); la mortalidad hospitalaria fue del 3% (2 pts). La implantación de marcapasos definitivo fue necesaria en 19 pacientes (32,7%). Al mes, la tasa del combinado muerte, ictus, infarto agudo de miocardio o necesidad de cirugía fue del 5% (3 pts). En un seguimiento medio de 11 ± 7 meses (rango 1-22), hubo una mejoría significativa en la clase funcional de la NYHA (se redujo de $2,5 \pm 6$ en situación basal a $1,2 \pm 3$, $p < 0,001$). La mortalidad en el seguimiento fue del 7% (4 pts; 3 de causa no cardíaca). Los 52 pts restantes tienen un gradiente transaórtico medio de 15 ± 7 mmHg y no tienen regurgitación aórtica significativa. La tasa de supervivencia al año de seguimiento usando el método de Kaplan-Meier fue del 90% (seguimiento medio de 11 ± 7 meses).

Conclusión: La implantación percutánea de una prótesis aórtica CoreValve es una técnica factible y segura que aporta una mejoría clínica y hemodinámica en pacientes con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico, con una alta tasa de éxito inicial y a medio plazo.

C033. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DILATACIÓN AÓRTICA: UNA ASOCIACIÓN FRECUENTE EN NUESTRO ENTORNO

I. Rodríguez Bailón, J. Robledo Carmona, M.F. Jiménez-Navarro, E. Morillo Velarde, C. Porrás Martínez, A. Montiel Trujillo, J.M. García Pinilla, G. Isasti Aizpurúa, E. Rueda Pérez, L. Morcillo, J.J. Gómez Doblas y E. de Teresa Galván

Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la cardiopatía congénita más frecuente. Datos recientes indican que el 20% de ellas tendrán eventos relacionados con la disfunción valvular o con dilatación de aorta ascendente. Por ello en 2009 iniciamos un programa de estudio y seguimiento de la VAB.

Objetivo: Conocer la dimensión de este problema en nuestro medio.

Métodos. Incluimos los pacientes (P) remitidos para ecocardiografía que presentan VAB en los que es factible individualizar sigmoideas y medir diámetros (D) aórticos. Tipificamos las BAV como A (fusión de sigmoidea derecha e izquierda), B (derecha y no coronaria) o C (izquierda y no coronaria). Se midieron los diámetros de zona sinusal (DS), unión sinotubular y aorta tubular (DT), indexados en relación a la superficie corporal. Comparamos los DS y DT de estos P con los de una serie de 103 controles sanos. Investigamos factores predictores de dilatación. Se consideraron dilatados valores de $DS > 2,1$ cms/m² y de $DT > 2$ cms/m².

Resultados: Se identificaron 64 P con VAB (53 tipo A, 9 tipo B y 2 tipo C) con edad 42 ± 17 años, 34% mujeres, antecedentes de coartación en 10 (corregida en 9), HTA en 8 y presencia de valvulopatía aórtica mayor que leve en 35 (53,8%). En los pacientes con VAB, el DS y DT fueron significativamente mayores que en los controles.

	Controles	P con VAB	P
DS cms/m ²	1,59 ± 0,17	1,88 ± 0,38	< 0,001
DT cms/m ²	1,52 ± 0,18	2,05 ± 0,53	< 0,001

El 40% de los P con BAV presentó dilatación de zona tubular, con afectación simultánea de zona sinusal en 9 casos y exclusiva de sinusal en 2 P (3%). De los posibles predictores de dilatación analizados (edad, sexo, historia de coartación, HTA y valvulopatía mayor que leve) sólo la edad predice dilatación en zona tubular ($1,006-1,086$) $P = 0,025$. Y considerando una edad > 60 años como predictor de dilatación se obtiene OR 6,334 (1,328-30,2) $P = 0,0021$.

Conclusiones: 1. Encontramos dilatación de aorta en el 43% de los P de nuestra serie, con localización preferente en zona tubular (40%). 2. Sólo la edad parece ser factor predictor de dilatación, lo que puede ser útil para plantear estrategias de seguimiento en estos P.

C034. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA SINTOMÁTICA SOMETIDOS A REEMPLAZO VALVULAR AÓRTICO PERCUTÁNEO MEDIANTE PRÓTESIS COREVALVE

A. Flores Marín, A. Muñoz García, J.H. Alonso Briales, M.F. Jiménez-Navarro, A. Domínguez Franco, J. Caballero Borrego, J.M. Hernández García y E. de Teresa Galván

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

El implante de prótesis percutánea aórtica ha surgido recientemente como una opción terapéutica para pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con contraindicación para reemplazo valvular quirúrgico por alto riesgo perioperatorio. Describimos las características clínicas de una población de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática tratados con reemplazo valvular aórtico percutáneo con implante de prótesis tipo Corevalve.

Métodos: Desde abril del 2008 a enero del 2010, 102 pacientes fueron derivados a nuestro centro para valorar reemplazo valvular aórtico percutáneo. De ellos 81 pacientes se sometieron al reemplazo valvular percutáneo con prótesis CoreValve. 7 pacientes murieron durante el proceso de evaluación. 5 pacientes fueron desestimados para implante de prótesis percutánea por anatomía vascular y/o medidas de válvula aórtica desfavorables. El riesgo quirúrgico basal de la población a estudio fue estimado por EuroSCORE logístico. Se incluyeron pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico (si los criterios de inclusión eran confirmados de forma independiente por cardiólogo y cirujano cardíaco) y pacientes que rechazaron la cirugía convencional.

Resultados: La edad media fue de $79 \pm 7,9$ años, 46 pacientes (57%) tenían edad ≥ 80 años, y el 64,2% eran mujeres. El EuroSCORE logístico medio fue de $21,4 \pm 16\%$. El índice de Charlson fue $3,6 \pm 1,9$ y el índice de Barthel fue 72 ± 21 . El EuroSCORE logístico fue mayor en los pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico frente a los pacientes tratados de forma percutánea por rechazar cirugía convencional ($26,2 \pm 17,2$ vs. $11,9 \pm 4,6$; $p = 0,008$). El índice de masa corporal indexado fue $28,9 \pm 5,5$, siendo 30 pacientes obesos ($IMC \geq 30$). La fracción de eyección media fue $61,8 \pm 15,6\%$. Hubo 14 pacientes (17,3%) con disfunción ventricular severa y el 96,3% de los pacientes se encontraban en clase funcional III o IV de

I. Rodríguez Bailón, J. Robledo Carmona, M.F. Jiménez-Navarro, E. Morillo Velarde, C. Porrás Martínez, A. Montiel Trujillo, J.M. García Pinilla, G. Isasti Aizpurúa, E. Rueda Pérez, L. Morcillo, J.J. Gómez Doblas y E. de Teresa Galván. Válvula aórtica bicúspide y dilatación aórtica: una asociación frecuente en nuestro entorno. *CardiCore*. 2010; 45(Espec Congr):4.

B- Comunicación oral al congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2010

SEC 2010 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares

338. CÁLCULO DE LAS RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO COMO MÉTODO SENCILLO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Antonio J. Ortiz Carrellán, María Ronquillo Japón, Francisco García Hernández, José E. López Haldón, Celia Ocaña Medina, Julio Sánchez Román, Ángel Martínez Martínez, Área del Corazón, Servicios de Cardiología, Medicina Interna y Unidad de Hipertensión Pulmonar y Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Antecedentes y objetivos: La hipertensión pulmonar (HAP) es un mal factor pronóstico en pacientes con esclerodermia (ES) y su detección en fases tempranas mejora la supervivencia. Nuestro objetivo es determinar qué parámetros clínicos y de la ecocardiografía de esfuerzo predicen el desarrollo precoz de HAP en un seguimiento a largo plazo.

Métodos: Pacientes con ES y disnea de esfuerzo sin HAP en ecocardiograma basal. La HAP basal se definió como gradiente pico de insuficiencia tricúspide (IT) ≥ 35 mmHg. Se definió HAP con el esfuerzo a la desarrollada como consecuencia del incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), expresado con el cociente velocidad máxima IT/integral tiempo-velocidad de flujo en tracto de salida del ventrículo derecho $> 0,2$. Se realizó ecocardiograma de control cada 6 meses y cateterismo derecho confirmatorio.

Resultados: Se estudiaron 33 pacientes con ES sin HAP en reposo, 90% mujeres. Edad media 52 ± 12 años. Seguimiento $24 \pm 4,6$ meses. El 33,3% de los pacientes desarrollaron HAP. Estos pacientes tenían mayor edad media ($60,6 \pm 6,3$ vs $50,5 \pm 4,9$ años; $p = 0,03$) y alcanzaron valores más elevados de presión sistólica pulmonar (PAPs) con el esfuerzo ($60,5 \pm 10$ vs $42,9 \pm 13$ mmHg; $p = 0,001$) a expensas de un incremento de las RVP (cociente RVP $= 0,22 \pm 0,04$ vs $0,13 \pm 0,02$; $p = 0,00001$) frente a los pacientes que no desarrollaron HAP. El incremento de RVP al esfuerzo medida por ecocardiografía se correlacionó con el desarrollo de HAP con un riesgo 90 veces superior (OR = 88 IC [6,9; 1.108,2]; $p = 0,001$).

Conclusiones: La edad > 60 años y la elevación de la PAPs al esfuerzo por incremento de las RVP son factores independientes que predicen el desarrollo precoz de HAP.

Circulación vascular

339. LA DISTENSIBILIDAD CAROTÍDEA ES MENOR EN LOS PACIENTES CON MARFAN Y AORTA DILATADA COMPARADO CON LOS PACIENTES CON AORTA NO DILATADA

Laura Gutiérrez García-Moreno, Gisela Teixidó i Turá, Arturo Evangelista Massip, M. Teresa González Alujas, Patricia Mahía Casado, José Fernando Rodríguez Palomares, Ana Laynez Carnicero, David García-Dorado García, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Antecedentes y objetivos: Los pacientes con Síndrome de Marfan (SM) presentan un riesgo elevado de afectación de la aorta ascendente (AA). El objetivo del estudio fue determinar la relación entre la distensibilidad carotídea (DC) y la dilatación aórtica en pacientes con SM.

Métodos: Se valoraron 50 pacientes con SM, realizando eco carotídeo con una sonda de 10 MHz con tracking automático de la ímima y medida simultánea de la presión arterial braquial. Se determinó el diámetro de la aorta ascendente con ecocardiograma. Se calcularon los siguientes parámetros de distensibilidad carotídea: rigidez (β), modulus elástico (Ep), complianza arterial (CA), índice de aumento (AIx%) y la velocidad de la onda de pulso local (PWV, m/s). La AA se consideró dilatada para valores ≥ 37 mm.

Resultados: El análisis univariado entre el grupo con y sin dilatación aórtica mostró diferencias significativas en β (media $5,9$ vs $4,3$, $p = 0,02$), Ep ($80,5$ vs $50,5$, $p = 0,04$) y la PWV ($5,2$ vs $4,3$, $p = 0,044$). En el análisis multivariado con regresión logística, el mejor modelo para predecir dilatación aórtica incluyó la presión de pulso, AC y β (tabla).

	PP	β	AC
Coefficiente β	0,09	0,79	3,02
p	0,03	0,08	0,03
Odds ratio (IC95%)	1,1 (1,0-1,2)	2,2 (1,2-4,0)	20,4 (1,4-304,2)

Conclusiones: La medida de la DC es factible y precisa con ecografía. Los pacientes con SM y dilatación aórtica presentan una menor distensibilidad carotídea en comparación con los pacientes sin afectación aórtica.

340. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DILATACIÓN DE AORTA ASCENDENTE: ASOCIACIÓN FRECUENTE TAMBIÉN EN NUESTRA POBLACIÓN

M. Isabel Rodríguez Bailón, Juan Robledo Carmona, Manuel Jiménez Navarro, Ángel Montiel Trujillo, Eduardo Morillo Velarde Pérez, José Manuel García Pinilla, Eloy Carlos Rueda Calle, Eduardo de Teresa Galván, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Antecedentes y objetivos: La asociación de válvula aórtica bicúspide (VAB) con dilatación de aorta ascendente (DAA) es conocida pero no bien definida. Para conocer la realidad de este problema en nuestro medio, en 2009 iniciamos un programa de estudio y seguimiento de la VAB.

Métodos: En los pacientes (p) remitidos para ecocardiografía que presentan VAB se tomaron imágenes específicas de aorta y se midieron diámetros de zona sinusal (DS), unión sinotubular y aorta tubular (DT), indexados en relación a la superficie corporal. Comparamos los DS y DT de estos P con los de 103 controles sanos. Investigamos factores predictores de dilatación, definiendo ésta como $DS > 2,1$ cm/m² y $DT > 2$ cm/m².

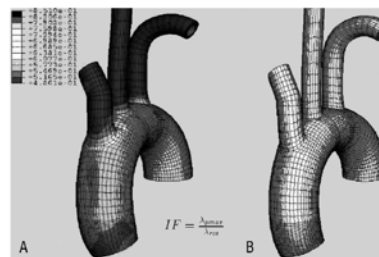
Resultados: Se identificaron 77 p con VAB con edad 43 ± 17 años, 38% mujeres, antecedentes de coartación en 10 (corregida en 9), HTA en 10 y presencia de valvulopatía aórtica mayor que leve en 47 (57%). En los pacientes con VAB, los DS y DT fueron significativamente mayores que en los controles: DS $1,85 \pm 0,37$ vs $1,58 \pm 0,17$ cm/m², $p < 0,0001$ y DT $2,01 \pm 0,52$ vs $1,52$ cm/m², $p < 0,0001$. El 39% de los p con BAV presentó dilatación tubular, con afectación simultánea de zona sinusal en 12 casos (15,6%) y exclusiva de sinusal en 4 p (5,2%). De los posibles predictores de dilatación analizadas (edad, sexo, historia de coartación, HTA y valvulopatía mayor que leve) sólo la edad predice dilatación del DT con OR 1,056 (1,006-1,108); $p = 0,027$ y considerando una edad > 60 años como predictor de dilatación se obtiene una OR de 4,29.

Conclusiones: 1) Encontramos dilatación de aorta en el 44,2% de los p de nuestra serie, con localización preferente en zona tubular. 2) Sólo la edad parece ser factor predictor de dilatación, lo que puede ser útil para plantear estrategias de seguimiento en estos pacientes.

341. ÍNDICE DE ROTURA. UN NUEVO ÍNDICE PARA PREDECIR LA ROTURA AÓRTICA

Ana Muñoz Lozano, José Goicolea Ruigómez, Francisco Javier Goicolea Ruigómez, Raúl Burgos Lázaro, Carlos García Montero, Claudio García Herrera, José Manuel Atienza Riera, Gustavo Guinea Tortuero, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid) y Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos (UPM).

El diámetro aórtico se utiliza para la predicción de rotura, en presencia de patología aórtica. Sin embargo dicho índice adolece de falta de sensibilidad y especificidad. Se precisaría un modelo que predijera el riesgo de rotura en base a las circunstancias clínicas y anatómicas individuales. Por ello, tras haber estudiado "ex vivo" el comportamiento mecánico de la pared aórtica en todo el rango de tensión/deformación hasta el punto de rotura en controles sanos (donantes de corazón), hemos derivado las constantes y la elongación de rotura (λ_r) y la hemos aplicado mediante un modelo no lineal sobre una configuración anatómica estándar. El análisis (ver imagen) se realizó mediante el método de elementos finitos y el índice de rotura se definió como la elongación máxima (λ_{max})/elongación de rotura (λ_r). La imagen a continuación compara la predicción punto a punto para un paciente joven y sano normotenso (120/80 mmHg) (A) con un hipertenso (160/80) (B).



Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3:1-217 37

M. Isabel Rodríguez Bailón, Juan Robledo Carmona, Manuel Jiménez Navarro, Ángel Montiel Trujillo, Eduardo Morillo Velarde Pérez, José Manuel García Pinilla, Eloy Carlos Rueda Calle, Eduardo de Teresa Galván. Válvula aórtica bicúspide y dilatación de aorta ascendente: asociación frecuente también en nuestra población. Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3: 37

C- Comunicación oral al congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2010

SEC 2010 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares

342. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME AÓRTICO AGUDO TIPO B

Carlos García Alonso, Miquel Espriu Simón, Ángel Caballero Parrilla, Jordi López Ayerbe, Elena Ferrer Sistach, Carolina Bosch Carabante, Francisco Gual Capllonch, Antonio Bayés Genís, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Antecedentes: El síndrome aórtico agudo (SAA) tipo B tiene una tasa de mortalidad menor que la A, pero sigue siendo elevada.

Objetivos y resultados: Revisar SAA tipo B y evaluar los factores predictivos de mortalidad. Hemos recogido 96 pacientes con SAA desde 2000 a 2009. De estos, 26 pacientes fueron tipo B (27% del total). Diseccción clásica fue del 65%, hematoma intramural 31% y 4% úlcera penetrante. Etiología: 88% idiopática, 12% traumática, iatrogénica 0%. La media de edad 60,4 ± 14 años (rango 21-85), 85% hombres, 73% hipertensión, 31% dislipémicos y 14% diabetes, 42% fumadores. 31% síndrome de apnea del sueño, 23% obesidad mórbida, 8% Marfan. El dolor estaba presente en el 92% de los casos, disnea un 20% y en un 6% compromiso vascular. El diagnóstico se realizó con TC en el 95% de los casos, mediante ecocardiografía en el 5%. Todos recibieron tratamiento médico, 5 pacientes requirieron tratamiento intervencionista (1 cirugía y 4 endoprótesis). En total, 5 de los 26 pacientes (19%) fallecieron durante el ingreso. Se realizó un análisis univariado entre los pacientes que murieron y los que no: no había diferencias significativas salvo en que los pacientes que murieron tenían más edad (59 los supervivientes vs 67 años p = 0,05), proporción superior de pacientes hipertensos 83% vs 100% (p = 0,05) y el síndrome de apnea del sueño 28% frente al 40%. Con un análisis de regresión logística el único predictor de mortalidad es la edad y la presencia de apneas del sueño.

Conclusiones: La SAA tipo B no tiene una mortalidad despreciable. En nuestra serie es del 19%. Las variables asociadas con la muerte fueron la edad y la presencia de Síndrome de apneas del sueño.

343. TRATAMIENTO AGRESIVO DE LA DILATACIÓN DE AORTA ASCENDENTE EN LA CIRUGÍA DE SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA

José Alborn Martín, Arnaldo Javier Estigarribia, Rafael Lloréns León, Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Rambla, Santa Cruz de Tenerife.

Antecedentes y objetivos: La enfermedad valvular aórtica se asocia en ocasiones a una aorta ascendente dilatada. El cirujano se encuentra ante la disyuntiva de actuar sobre la aorta ascendente pudiendo incrementar el riesgo quirúrgico o tomar una actitud conservadora con el consiguiente futuro riesgo de reoperación por progresiva dilatación o por rotura de la aorta. En nuestro caso hemos tomado una actitud agresiva ante las aortas dilatadas (> 40-45 mm), suponiendo que el riesgo añadido es mínimo o inexistente.

Métodos: Desde enero del 2006 hasta diciembre del 2009 se han intervenido en nuestro centro 154 pacientes de sustitución valvular aórtica aislada (SVA) y 45 pacientes de sustitución valvular aórtica y sustitución de aorta ascendente (SVA + SAA). La edad del grupo de SVA (68,5 años) fue ligeramente superior al grupo de SVA + SAA (60,2 años, p < 0,001). El resto de comorbilidades fue similar entre los dos grupos. Sin embargo el Euroscore logístico fue superior en el grupo de SVA + SAA (5,9 vs 10,8, p < 0,001). El número de válvulas bicúspides era sensiblemente superior en el grupo de SVA + SAA (33,3% vs 12,3%, p < 0,001). Comparamos los dos grupos en cuanto a variables intraoperatorias y en cuanto a mortalidad y complicaciones hospitalarias.

Resultados: La mortalidad hospitalaria fue similar entre los dos grupos (5,8% en el grupo de SVA y 2,2% en el grupo de SVA + SAA, p = 0,3). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al resto de complicaciones quirúrgicas. En el modelo de regresión logística empleado no se identificó la sustitución de la aorta ascendente como un riesgo quirúrgico adicional.

Conclusiones: La sustitución de la aorta ascendente no supone un riesgo añadido en el paciente valvular aórtico. Se pueden abordar las aortas moderadamente dilatadas de forma segura, evitando así riesgos y reintervenciones futuras.

344. CAUSAS DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME AÓRTICO AGUDO TIPO A: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Ángel Caballero Parrilla, Miquel Espriu Simón, Carlos García Alonso, Jorge López Ayerbe, Elena Ferrer Sistach, Carolina Bosch Carabante, Nuria Vallejo Camazón, Antonio Bayés Genís, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Introducción: El síndrome aórtico agudo (SAA) tipo A es una patología con alta mortalidad. Nuestro objetivo es analizar las causas de muerte en nuestro hospital en los últimos 10 años.

Resultados: Durante este período, tenemos 68 pacientes consecutivos con SAA tipo A. Edad 61 ± 10 años. 71% de hombres. 78% hipertensión, 34% dislipémicos y 11% diabéticos, 53% fumadores. Síndrome de apnea del sueño diagnosticada en un 16%. Síndrome de Marfan 4%. En un 6% había antecedentes de cirugía cardíaca. Presentación: 86% de diseccción elástica, el 13 de hematoma intramural y úlcera penetrante aórtica 1%. Etiología: idiopática 91%, traumática 5% e iatrogénica 4%. La mortalidad total fue del 45%. Un 20% murió antes de la cirugía (10% rechazados por comorbilidad), el 3% murió durante la cirugía y el 22% durante el período postoperatorio. Antes de la cirugía predomina el taponamiento y el shock como causa de muerte (100%). Los pacientes que murieron durante la intervención quirúrgica fueron debidos a imposibilidad de reparación. Sin embargo, durante el período postoperatorio la mortalidad está dominado por diversas causas, pero derivados de complicaciones de la cirugía más que del SAA: 33% accidente cerebrovascular, un 25% shock cardiogénico, un 16% isquemia intestinal, un 16% hipoxemia grave y un 8% por fracaso multiorgánico.

Conclusiones: La tasa de mortalidad de AAS tipo A día de hoy sigue siendo alta. Las diferencias en la causa de mortalidad del síndrome aórtico agudo, antes (relacionada con la SAA) y después de la cirugía, más relacionada con complicaciones de la técnica quirúrgica.

345. FENOTIPOS DE AORTA ASCENDENTE EN PACIENTES ADULTOS CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

M. Isabel Rodríguez Bailón, Juan Robledo Carmona, Manuel Jiménez Navarro, Borja Fernández Corujo, Miguel Such Martínez, Luis Morcillo Hidalgo, Juan José Gómez Doblás, Eduardo de Teresa Galván, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga y Universidad de Málaga, Málaga.

Antecedentes: La válvula aórtica bicúspide (VAB) se asocia a diversas anomalías cardíacas y de la aorta torácica. El estudio de esta asociación permitirá establecer estrategias diagnósticas terapéuticas adecuadas.

Objetivos: Definir anomalías de aorta ascendente (AA) asociadas a VAB en una población adulta, su incidencia y características.

Métodos: Estudio prospectivo de la morfología de VAB y AA en una población de pacientes (p) adultos remitidos para ecocardiografía. Se incluyen p en que es factible definir sigmoideas y medir diámetros aórticos. Tipificamos las BAVs como A (fusión de sigmoidea derecha e izquierda), B (derecha y no coronaria) y C (izquierda y no coronaria). Se miden diámetros de zona sinusal, unión sinotubular y aorta tubular indexados en relación a la superficie corporal en planos específicos para AA. Tomando como límites de normalidad los valores publicados, se establecen cinco fenotipos de AA: F1 normal, F2 pequeña, F3 dilatación tubular, F4 dilatación sinusal, F5 dilatación global.

Resultados: Se pudo tipificar con claridad el tipo de VAB y medir AA en 77 de 81 p con edad 43 ± 17 años, 38% mujeres, antecedentes de coartación en 10, HTA en 10 y valvulopatía aórtica mayor que leve en 47 (57%). Los porcentajes de cada fenotipo de AA se presentan en la tabla.

	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
VAB grupo total n = 77	40 (52)	3 (3,9)	18 (23,4)	4 (5,2)	12 (15,6)
VAB tipo A n = 63	29 (46)	3 (4,8)	15 (23,8)	4 (6,3)	12 (19)
VAB B (n = 12) y C (n = 2)	11 (77)	0	3 (23)	0	0

Conclusiones: 1) El 48% de nuestros p con BAV presentan algún tipo de anomalía en aorta ascendente. 2) La más frecuente pero no la única es la dilatación tubular. Se detecta también dilatación global, dilatación sinusal aislada y una minoría (3,9%) con aorta pequeña.

38 Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3:1-217

M. Isabel Rodríguez Bailón, Juan Robledo Carmona, Manuel Jiménez Navarro, Borja Fernández Corujo, Miguel Such Martínez, Luis Morcillo Hidalgo, Juan José Gómez Doblás, Eduardo de Teresa Galván. Fenotipos de aorta ascendente en pacientes adultos con válvula aórtica bicúspide. Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3:38

D- Pósters al congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2011

Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

SEC 2011 – El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares

195

precisa, en los lactantes más pequeños se abren nuevas expectativas para evitar el tratamiento quirúrgico.

P812. RECURRENCIA DE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE EN PARIENTES DE PRIMER GRADO

Juan Robledo Carmona¹, Isabel Rodríguez-Bailón¹, Valentín Sans-Coma², Borja Fernández³, Carlos Porras-Martín⁴, Eloy Rueda-Calle¹, Ángel Montiel-Trujillo¹ y Eduardo de Teresa Galván¹ del ¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga y ²Universidad de Málaga.

Introducción: La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía cardíaca congénita más frecuente. Afecta al 0,5-2% de la población general y puede condicionar disfunción valvular y/o dilatación de aorta ascendente. Tiene carácter hereditario, con asociación familiar, aún no bien conocida.

Objetivos: Determinar la recurrencia de VAB en los parientes de primer grado de pacientes con VAB.

Métodos: Examinamos prospectivamente con ecocardiograma-Doppler a los parientes de primer grado de pacientes con VAB, atendidos en nuestra unidad de cardiopatías congénitas del adulto, que aceptaron participar en el estudio. Analizamos la anatomía y función valvular aórtica, así como el porcentaje de parientes con VAB.

Resultados: Entre enero de 2010 y marzo de 2011 se estudiaron 281 parientes de primer grado de 80 pacientes afectados de VAB, con una media de 3,5 sujetos por familia. Su edad media era de 37,9 (+18,7) años. El 44,8% (126) eran varones. Su relación de parentesco con el paciente afecto y el número de casos con VAB se muestra en la tabla. La diferencia entre hermanos (7,7%) e hijos (3,3%) no es significativa desde el punto de vista estadístico (test chi²; p > 0,10). De las 80 familias, 12 (15%) tenían más de un miembro afecto de VAB.

Relación de parentesco y número de casos con VAB

Tipo de parentesco	N	Número afectos encontrados	% de recurrencia
Padres	55	0	0%
Hermanos	104	8	7,7%
Hijos	122	4	3,3%
Total	281	12	4,2%

Conclusiones: En nuestra población, los parientes de primer grado de pacientes con VAB presentan mayor riesgo que la población general de presentar VAB, pero dicho riesgo es relativamente bajo: 4,2% de recurrencia en parientes de primer grado.

P813. ¿TIENEN LOS PARIENTES DE PRIMER GRADO CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE LA MISMA MORFOLOGÍA VALVULAR?

Juan Robledo Carmona¹, Isabel Rodríguez-Bailón¹, Valentín Sans-Coma², Manuel Jiménez-Navarro³, Borja Fernández³, Miguel Such-Martínez⁴, José M. García-Pinilla¹ y Eduardo de Teresa Galván¹ del ¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga y ²Universidad de Málaga.

Introducción: Hay claras evidencias de que la válvula aórtica bicúspide (VAB) es heredable. Estudios previos en modelos animales indican que las VABs con fusión de las cúspides coronarias derecha e izquierda (tipo A) y las VABs con fusión de las cúspides derecha y no coronaria (tipo B) son fruto de procesos morfogénicos diferentes. Este hallazgo dio lugar a la hipótesis de que ambos tipos valvulares pudieran deberse a genotipos distintos.

Objetivos: Estudio morfológico de la VAB en parientes de primer grado, para contrastar si en una misma familia se hereda el mismo morfotipo de VAB, y ello bajo la suposición de que la mayoría de pa-

rientes de primer grado, si no todos, debieran presentar igual diseño valvular.

Material y métodos: Estudio prospectivo, mediante ecocardiografía-doppler de la válvula aórtica, realizado en parientes de primer grado de pacientes con VAB (probandos) y morfotipo conocido (A o B), atendidos en nuestra unidad de cardiopatías congénitas del adulto. Se identificaron los parientes con VAB y se estudió el morfotipo de sus respectivas válvulas.

Resultados: La muestra examinada consistió en 74 probandos y 258 parientes de primer grado. De los 74 probandos, la VAB era de tipo A en 48 (64,9%) y de tipo B en 26 (35,1%). De los 258 parientes de primer grado, 11 (4,3%) tenían una VAB, cada uno perteneciente a una familia distinta, por lo que solo el 14,9% de las familias tenían más de un afecto. Se analizaron comparativamente estas 11 parejas de afectados de VAB, como se recoge en la tabla. En 8 (72,7%) de estas parejas, los tipos morfológicos eran concordantes (A/A). En las otras 3 (27,3%) la morfología era discordante (A/B).

	CHADS 0-1	CHADS ≥ 2 anticoagulados	CHADS ≥ 2 no anticoagulados
No ictus	68 (100,0%)	122 (98,4%)	28 (87,5%)
Ictus	0 (0,0%)	2 (1,6%)	4 (12,5%)

Incidencia de ictus en función de score CHADS-VASC y anticoagulación.

Conclusiones: La frecuencia elevada de casos discordantes sugiere que un mismo genotipo puede dar lugar a ambos tipos, A y B, de válvula aórtica bicúspide.

P814. HIPERTROFIA IDIOPÁTICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y MUTACIONES SARCOMÉRICAS

María Sabater Molina¹, Juan Pedro Hernández del Rincón², Francisco Pastor³, Beatriz Aguilera⁴, Mari Paz Suárez⁵, María José Oliva⁶, Esperanza García-Molina⁷ y Francisco Ruiz Espejo¹ del ¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, ²Instituto de Medicina Forense, Murcia y ³Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid.

Antecedentes y objetivos: La hipertrofia idiopática del ventrículo izquierdo (ILVH) es diagnosticada post-mortem en un porcentaje significativo de los casos de muerte súbita (15%). Normalmente, consiste en una hipertrofia concéntrica sin causa aparente. El desorden fibrilar debe ser ausente para descartar el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica (MH). Nuestro objetivo es informar de dos casos de ILVH en los que se han identificado mutaciones sarcoméricas típicas de MH.

Material y métodos: Caso 1: varón aparentemente sano de 22 años muere súbitamente mientras juega al fútbol. Corazón de 525 g. El estudio post-mortem demostró una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con un grosor máximo de 18 mm y fibrosis leve localizada a nivel subendocárdico. No se observó desorden fibrilar ni enfermedad valvular en las muestras de los ventrículos. Resto de pruebas cardíacas normales. Caso 2: varón de 68 años murió inesperadamente mientras caminaba por la calle. Tenía una historia de angioplastia descendente anterior izquierda por angina de pecho a los 58 años con una angiografía repetida a los 4 años que no mostró una estenosis significativa. Se observó una hipertrofia ventricular izquierda moderada (13 mm) y fibrilación auricular. Antecedentes de diabetes pero no HTA. Tras la autopsia, corazón de 600 g, hipertrofia biventricular concéntrica grave con un máximo de 32 mm y mucha fibrosis difusa. No se observó desorden fibrilar. Con ateroma difuso en la arteria descendente anterior izquierda y en la parte proximal de la arteria izquierda circunfleja. Se descartó amiloide. El análisis genético en muestra de tejido del caso 1 se identificó una nueva mutación en el gen MYBPC3 (V38AfsX42). Esta mutación provoca un cambio en el marco de lectura generando un codón de parada prematuro, lo que da lugar a una proteína truncada, que probablemente sea la causa de la enfermedad. En el caso 2 se encontró

- 1- Juan Robledo Carmona, Isabel Rodríguez-Bailón, Valentín Sans-Coma, Borja Fernández, Carlos Porras-Martín, Eloy Rueda-Calle, Ángel Montiel-Trujillo y Eduardo de Teresa Galván. Recurrencia de válvula aórtica bicúspide en parientes de primer grado. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64 Supl 3: 195.
- 2- Juan Robledo Carmona, Isabel Rodríguez-Bailón, Valentín Sans-Coma, Manuel Jiménez-Navarro, Borja Fernández, Miguel Such-Martínez, José M. García-Pinilla y Eduardo de Teresa Galván. Tienen los parientes de primer grado con válvula aórtica bicúspide la misma morfología valvular?. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64 Supl 3: 195.

E- Comunicación minioral del Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2012:

Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 20/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

SEC 2012 – El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares

39

te PCR cuantitativa para evaluar la expresión de TLRs (1-10). Mediante ensayos de "Western blot" se estudió la inducción, por agonistas de TLRs, de proteínas pro-inflamatorias como ciclooxigenasa 2 (COX-2), moléculas de adhesión intracelular como ICAM-1 y factores claves en la regulación de genes inflamatorios como NF- κ B.

Resultados: Todos los tipos celulares aislados de aneurismas presentaron una mayor expresión de los genes que codifican para los TLRs comparado con aortas sanas, especialmente de TLR4. Sin embargo, en aneurismas, existen diferencias según el tipo celular, siendo mayor la expresión de TLR4 y 3 en células endoteliales y de músculo liso, mientras que TLR6 y 9 están más expresados en fibroblastos. Además, se observó la inducción de moléculas pro-inflamatorias en células endoteliales de aortas en respuesta a estímulos de varios TLRs.

Conclusiones: Los resultados indican que la expresión de todos los TLRs está aumentada en tejido aórtico con AATA con respecto al control. Este es el primer trabajo que sugiere la implicación de los TLRs en AATA.

4012-7. EXISTENCIA DE UN METABOLISMO ANAEROBIO MAYOR EN ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE DE PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE RESPECTO A LOS DE TRICÚSPIDE

Javier Modrego, Javier Cobiella, Luis Maroto, Ali Ayaón, Jacobo Silva, Carlos Macaya, Antonio López Farré y Enrique Rodríguez de la Unidad de Investigación Cardiovascular y Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Los aneurismas aórticos torácicos de pacientes con válvula aórtica bicúspide se desarrollan con anterioridad que en pacientes con válvula aórtica tricúspide pero los mecanismos moleculares por los que sucede este hecho aún no están claramente establecidos. Nuestro objetivo fue analizar si existían diferencias en la expresión de proteínas relacionadas con el citoesqueleto y el metabolismo energético en el sitio del aneurisma aórtico torácico (AAT) entre pacientes con válvula aórtica bicúspide y tricúspide. Los AAT se obtuvieron de 12 pacientes con válvula aórtica bicúspide y 11 pacientes con válvula aórtica tricúspide durante la sustitución de la válvula aórtica con reconstitución de la aorta ascendente dilatada. Las proteínas fueron analizadas usando electroforesis bidimensional, espectrometría de masas y Western blotting. Los pacientes con válvula aórtica bicúspide fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con válvula aórtica tricúspide además de existir una mayor proporción de pacientes hipertensos en el grupo tricúspide. La vimentina fue la única proteína relacionada con el citoesqueleto cuya expresión fue diferente entre ambos grupos de pacientes. Se observó reducción en la expresión del transportador de glucosa (GLUT-1) y un incremento en la isoforma 1 de la triosafosfato isomerasa, isoforma 1 de la α -enolasa y en la piruvato quinasa en el grupo bicúspide respecto al tri-

cúspide. Sin embargo, las actividades enzimáticas tanto de la triosafosfato isomerasa como de la piruvato deshidrogenasa estaban reducidas en el grupo bicúspide respecto al tricúspide. Además, el contenido de piruvato, contenido de lactato, y actividad de la lactato deshidrogenasa fue mayor en el grupo bicúspide comparado con el tricúspide. Aunque en el aneurisma proveniente de pacientes con válvula aórtica bicúspide existía un mayor contenido de TGF- β 1, este hecho no se correlacionó mediante el test de Spearman con el aparente estado anaeróbico del aneurisma aórtico. Estos resultados sugieren que el metabolismo de la glucosa en aneurismas aórticos torácicos puede diferir entre pacientes con válvula aórtica bicúspide y pacientes con válvula aórtica tricúspide. Esto puede contribuir a la temprana formación del aneurisma en pacientes con válvula aórtica bicúspide.

4012-8. DIMENSIONES DE AORTA PROXIMAL EN LOS FAMILIARES TRICÚSPIDES DE PORTADORES DE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

Juan Robledo Carmona, Isabel Rodríguez-Bailón, Carlos Porras-Martín, José Manuel García-Pinilla, Ángel Montiel-Trujillo, Juan José Gómez-Doblas, Miguel Such-Martínez y Eduardo de Teresa Galván del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: La válvula aórtica bicúspide (VAB) se asocia a dilatación de la aorta proximal (DAP). Algunos estudios han planteado que los familiares de pacientes con VAB podrían tener DAP con válvula trivalva (VAT).

Objetivos: Comparar las dimensiones de la aorta proximal de los familiares de primer grado (FPG) con los de sus familiares VAB y con un grupo de controles sanos. Método: Estudiamos a 100 familias de pacientes con VAB atendidos en nuestro centro y a 105 controles sanos. Mediante ecocardiograma-Doppler se analiza la morfología y función valvular aórtica y se miden los diámetros de aorta proximal (corte paraesternal eje largo en telediástole) a nivel sinusal, unión sinotubular y zona tubular.

Resultados: Entre 2009 y 2011 estudiamos 448 individuos (4,48 + 1,77 sujetos por familia, 100 casos índice y 348 FPG). Se excluyeron los FPG en los que se detectó VAB (16), los menores de 16 años (42) y los de aorta tubular no bien visible (20). Entre los casos índice, el 42% tenían algún tipo de DAP (26% tubular, 3% sinusal, 12,5% ambas) y el 65% de ellas tenían disfunción valvular significativa. Entre los 270 FPG incluidos en el análisis, el 3,3% superaba el límite considerado normal (todos mayores de 48 años, ninguno con diámetro tubular de > 4 cm) y su función valvular era normal o con insuficiencia leve. Los valores absolutos e indexados de las dimensiones de aorta proximal en los tres grupos y su comparación se muestran en la tabla.

Conclusiones: En nuestra población, las dimensiones de la aorta proximal en los parientes tricúspides de VAB son significativamente menores que las de los casos índice y similares a las de controles sanos.

Tabla 4012-8
Comparación de tamaño aórtico en los tres grupos

	Casos índice adultos N = 96	FPG adultos (N = 270)	Controles N = 105	P FPG vs Casos índice	P FPG vs controles
Edad	46,8 + 15,54	43,65 + 15,86	40,25 + 10,95	0,093	0,044
% varones	65,6%	44,8%	50,5%	< 0,001	0,324
Peso (kg)	76,35 + 14,38 (43-105)	74,86 + 14,92 (44-131)	71,66 + 12,95 (49-106)	0,397	0,054
Talla (cm)	169,03 + 10,91 (145-195)	165,02 + 9,77 (134-195)	169,07 + 9,46 (148-188)	0,001	< 0,001
ASC (m ²)	1,86 + 0,22 (1,33-2,31)	1,81 + 0,20 (1,39-2,45)	1,82 + 0,20 (1,47-2,30)	0,045	0,985
Sinusal (cm)	3,37 + 0,51	2,89 + 0,35	2,88 + 0,33	< 0,001	0,726
Sinusal indexada (cm/m ²)	1,82 + 0,29	1,60 + 0,19	1,59 + 0,17	< 0,001	0,600
Tubular (cm)	3,70 + 0,76	2,73 + 0,39	2,76 + 0,36	< 0,001	0,431
Tubular indexada (cm/m ²)	2,00 + 0,45	1,51 + 0,23	1,53 + 0,18	< 0,001	0,519

Juan Robledo Carmona, Isabel Rodríguez-Bailón, Carlos Porras-Martín, José Manuel García-Pinilla, Ángel Montiel-Trujillo, Juan José Gómez-Doblas, Miguel Such-Martínez y Eduardo de Teresa Galván. Dimensiones de aorta proximal en los familiares tricúspides de portadores de válvula aórtica bicúspide. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl.3: 39.

ANEXO 2

PUBLICACIONES

ARTICLE IN PRESS

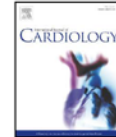
IJCA-16297; No of Pages 7

International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx–xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families

Juan Robledo-Carmona ^{a,*}, Isabel Rodríguez-Bailón ^a, Fernando Carrasco-Chinchilla ^a, Borja Fernández ^b, Manuel Jiménez-Navarro ^a, Carlos Porras-Martin ^a, Angel Montiel-Trujillo ^a, Jose M. García-Pinilla ^a, Miguel Such-Martínez ^a, Eduardo De Teresa-Galván ^a

^a Department of Cardiology, Virgen de la Victoria Clinical University Hospital, Málaga, Spain

^b Department of Animal Biology, Faculty of Science, University of Málaga, Málaga, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 August 2012

Received in revised form 12 February 2013

Accepted 19 April 2013

Available online xxxxx

Keywords:

Bicuspid aortic valve

Hereditary patterns

Aortic dilatation

Relatives

ABSTRACT

Background: To study the following characteristics of bicuspid aortic valves (BAVs): 1) the recurrence rate in our population, 2) patterns of hereditary transmission in different BAV morphologies and 3) the aortic dimensions of BAVs in first-degree relatives (FDRs).

Methods: A cross-sectional, prospective study of 100 consecutive families of BAV patients attending a university hospital. The following aortic valve morphologies were analysed and categorised: fusion of the right and left coronary cusps (BAV type A), right and noncoronary cusps (type B) and of the left and noncoronary cusps (type C).

Results: There were 553 subjects studied, 100 cases with a BAV (46.8 ± 15 years, 66% male, type 67% A, 32% B and 1% C; 42% with aortic dilatation), 348 FDRs (44.8% male), and 105 healthy control subjects (50% male). We detected 16 BAVs among 348 FDRs. The recurrence rates were 15% for families, 4.6% for FDRs, 7.05% in men and 2.60% in women. The morphologic concordance in family members was 68.8%. The aortic dimensions in 270 adult FDRs with a tricuspid aortic valve were significantly smaller compared with BAV patients (sinus index diameter 1.60 ± 0.19 cm/m² vs. 1.82 ± 0.29 cm/m², p < 0.001; tubular index diameter 1.51 ± 0.23 cm/m² vs. 2.00 ± 0.45 cm/m², p < 0.001) and similar to 103 control subjects (sinus index diameter 1.60 ± 0.19 cm/m² vs. 1.59 ± 0.17 cm/m², p = 0.600 and tubular index diameter 1.51 ± 0.23 cm/m² vs. 1.53 ± 0.18 cm/m², p = 0.519).

Conclusions: In our population, the BAV recurrence rate in FDRs was low (4.6%). The hereditary transmission of morphologic BAV types seems by chance, and the aortic dimensions in tricuspid FDRs are normal.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common form of congenital heart disease, affecting 0.5–2% of the general population [1–3]. It was described by Leonardo DaVinci in the 15th century [3], but its heritability was noted in the 20th century. The first case of familial clustering was reported in 1972 [4], and the first family study in 1978 [5]. Later, other clinical and experimental studies have confirmed the familial clustering of BAV [6–9]. Currently, the study of first-degree relatives of affected patients has been recommended [10,11].

The inheritance pattern of BAV has been considered to be autosomal dominant with variable penetrance in some studies [7] or polygenic in others [8,9]. Although some loci and genes have been associated with BAV in the final years [12–15], the epigenetic influences and mechanism of inheritance are not yet known.

More than 50% of bicuspid adults present with aortic dilation [16–18] and/or impaired elastic properties [19–21], even without valve dysfunction [22–25]. As a result, aortic dilation and bicuspid aortic valve have been considered to be two components of the same syndrome and can be expressed together or separately [26,27]. There are several anatomical types of BAV according to the fused cusps [28,29]. BAV type A is the most common with fusion of the right and left cusps with both coronary arteries in the same sinus, antero-posterior distribution of the cusps, and a horizontal coaptation line. BAV types B and C are less frequent with fusion of the right (type B) or left (type C) and non-coronary cusps, coronary ostia in different sinuses, latero-lateral distribution of the cusps, and a vertical coaptation line. Experimental studies in animal models have demonstrated that BAV types A and B are different etiological entities that develop as the result of distinct morphogenetic defects [30]. In addition, studies in humans have indicated that BAV types have different natural histories [31]. This work aimed to perform a prospective study about the following: 1) the recurrence rate of BAV between first-degree relatives, 2) the inheritance pattern of the different morphological types of BAV and 3) the prevalence of aortic dilatation in first-degree relatives.

* Corresponding author. Tel./fax: +34 951032441.

E-mail address: juanrobcar@hotmail.com (J. Robledo-Carmona).

0167-5273/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al, Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families, *Int J Cardiol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

Juan Robledo-Carmona, Isabel Rodríguez-Bailón, Fernando Carrasco-Chinchilla, Borja Fernández, Manuel Jiménez-Navarro, Carlos Porras-Martin, Ángel Montiel-Trujillo, José M García-Pinilla, Miguel Such-Martínez, Eduardo De Teresa-Galván. Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families. *Int J Cardiol* 2013, in press. [10.1016/j.ijcard.2013.04.180](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180)

ARTICLE IN PRESS

2

J. Robledo-Carmona et al. / International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx–xxx

2. Methods**2.1. Study population**

Families of patients with documented BAV by echocardiography and/or surgical inspection were consecutively assessed by the Cardiology Department of a university hospital between 2009 and 2011.

The control group was formed using healthy volunteers and subjects referred to the echocardiography laboratory to exclude structural cardiopathy and without a history of hypertension and with a normal physical examination and EKG.

The exclusion criteria included the following: complex congenital cardiopathies and aortic valve morphology not clearly defined by echocardiography or surgery.

All of the patients received information and signed an informed consent form. The study was approved by the ethics committee of the hospital.

2.2. Clinical and familial study

In all of the patients and their family members, anthropometric measurements were performed (weight, height), and body mass index and body surface area were calculated. Cardiovascular risk factors, comorbidities and NYHA functional class were evaluated. Family trees were constructed.

2.3. Echocardiographic study

In all of the patients, an echocardiogram was performed using a high-resolution ultrasound system (Sequoia C512, Siemens Co, California or iE33 Phillips Co, Andover, Massachusetts). The studies were performed by cardiologists experienced in echocardiography (JRC, IRB), according to the standard rules [32]. Aortic valve morphology was evaluated in the left parasternal long and short axis. The diagnosis of BAV was based on short-axis imaging of the aortic valve demonstrating partial or total fusion of the commissures, with or without raphe, and a fish-mouth appearance during systole [33] (Fig. 1). According to other authors [34], three types were considered: type A, fusion of the right and left cusps; type B, fusion of the right and noncoronary cusps; and type C, fusion of the left and noncoronary cusps. Aortic valve impairment was evaluated following the rules of the American Society of Echocardiography. The ascending aorta was assessed using the parasternal long axis. The annulus, sinus, sinotubular junction and tubular diameters were measured inner edge to inner edge during end-diastole (Fig. 1D). The measurements of the tubular aorta were taken at the most cranial visible point. Those cases with less than 1.5 cm visible aorta above the sinotubular junction were excluded. These measures were indexed according to body surface area.

2.4. Aortic dilatation definition

According to the Roman [35] and thoracic aorta guidelines [11], the aorta was considered to be dilated when the indexed sinus diameter was >2.1 cm/m², and the tubular diameter was >2 cm/m².

2.5. Statistical analysis

The qualitative variables are expressed in percentages. The quantitative variables are expressed as the means \pm SD. Intergroup comparison was performed with the Student's *t* test for continuous variables and chi-squared analysis for qualitative variables. The 95% confidence interval (CI) was calculated. The intraclass coefficient of correlation (ICC) was used to assess intra and interobserver reproducibility of aortic diameter between the two investigators. A *p* value < 0.05 was considered to be significant. All of the analyses were performed with the statistical software programme SPSS version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology.

3. Results

A hundred families were studied prospectively, which included 844 subjects. Of these, 107 were dead and 737 were alive. Among the live subjects, 100 were reference cases with a BAV, and 637 were first-degree relatives, 348 of whom accepted to participate in the study. In total, we studied 448 subjects with 4.48 ± 1.77 (2–10) subjects per family. In addition, 105 healthy control subjects were studied. Anthropometric measurements of the cases, first-degree relatives and controls are shown in Table 1.

3.1. Cases analysis

Among the 100 reference cases with BAV, 67% had a type A, 32% had a type B and 1 subject had a type C BAV. Additionally, 66% were male, and 34% were female. Aortic valve function was normal or mildly impaired in 39%, moderately impaired in 19%, and severely impaired in 42%. Fifty percent of the subjects had some degree of stenosis, and

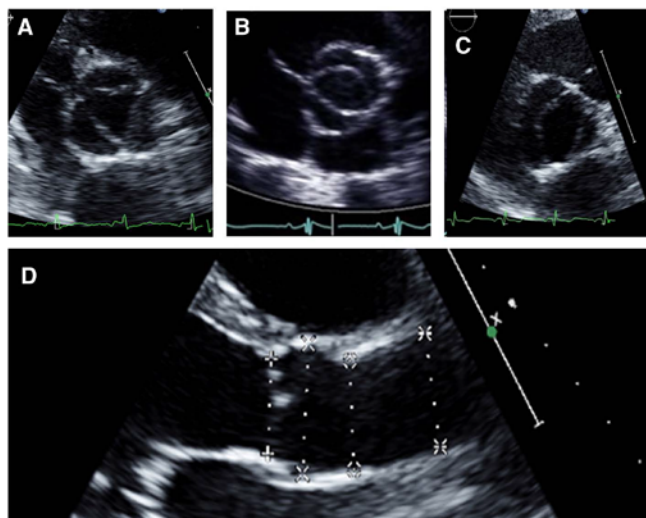


Fig. 1. Different morphologies of the aortic valve and measurements of the proximal aorta. A, normal tricuspid valve with a triangular systolic orifice. B, bicuspid aortic valve with an orifice in "fish-mouth" appearance during systole by fusion of the left and right coronary cusps, named type A in the text. C, bicuspid aortic valve by fusion of the right coronary and non-coronary cusps, named type B in the text. D, measurements of the proximal aorta.

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al, Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families, Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

ARTICLE IN PRESS

J. Robledo-Carmona et al. / International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx-xxx

3

Table 1
Comparison of aortic dimensions between BAV patients, their relatives with tricuspid aortic valves and the control group.

	Cases N = 100	Adult tricuspid relatives N = 270	Controls N = 105	P value Cases vs tricuspid relatives	P value Tricuspid relatives vs controls
Age	46.8 [15.54] (16-79)	43.65 [15.86] (16-78)	40.25 [10.95] (20-80)	0.093	0.044
Gender male %	65.6%	44.8%	50.5%	<0.001	0.324
Weight (kg)	76.35 [14.38] (43-105)	74.86 [14.92] (44-131)	71.66 [12.95] (49-106)	0.397	0.054
Height (cm)	169.03 [10.91] (145-195)	165.02 [9.77] (134-195)	169.07 [9.46] (148-188)	0.001	<0.001
BSA (m ²)	1.86 [0.22] (1.33-2.31)	1.81 [0.20] (1.39-2.45)	1.82 [0.20] (1.47-2.30)	0.045	0.985
Annulus (cm)	2.23 [0.25] (1.3-3)	1.99 [0.19] (1.5-2.79)	2.07 [1.78] (1.72-2.60)	<0.001	0.001
Annulus index (cm/m ²)	1.20 [0.14] (0.94-1.58)	1.11 [0.12] (0.83-1.52)	1.14 [0.80] (0.95-1.32)	<0.001	0.032
Sinus (cm)	3.37 [0.51] (2-4.55)	2.89 [0.35] (2-3.9)	2.88 [0.33] (2.1-3.8)	<0.001	0.726
Sinus index (cm/m ²)	1.82 [0.29] (1.35-2.68)	1.60 [0.19] (1.13-2.33)	1.59 [0.17] (1.26-2.04)	<0.001	0.600
Tubular (cm)	3.70 [0.76] (2.1-5.5)	2.73 [0.39] (1.95-4.83)	2.76 [0.36] (1.9-3.61)	<0.001	0.431
Tubular index (cm/m ²)	2.00 [0.45] (1.04-3.08)	1.51 [0.23] (1.01-2.57)	1.53 [0.18] (1.08-2.03)	<0.001	0.519

BSA = body surface area. Values are expressed: Mean [±SD] (range).

61% had some degree of regurgitation. The predominant valve dysfunction was regurgitation in subjects less than 50 years of age (17 of 56 subjects) and stenosis in subjects older than 50 years of age (20 of 44 cases). Thirteen of the cases had the following associated congenital heart diseases: 9 with aortic coarctation, 4 with ventricular septal defects with one of them associated with coarctation and 1 with a subaortic membrane. Furthermore, 7 subjects suffered from an ischemic cardiopathy.

In relation with aortic dimensions, the intra-observer agreements for sinus, sinotubular and tubular aortic diameters were 0.85, 0.93 and 0.91 for one observer and 0.90, 0.90 and 0.93 for another observer. The inter-observer agreements for sinus, sinotubular and tubular aortic diameters were 0.93, 0.91 and 0.89 respectively. The intra and interobserver agreement was highly significant in all cases ($p < 0.01$). The 42% of subjects were affected by some type of dilatation: 26% at the tubular aorta level, 3% at the sinus level, and 12.5% in both the sinus and tubular aorta. Among the subjects with aortic dilatation, 35% had normal or only mild valve dysfunction.

3.2. First-degree relative analysis

Sixteen subjects with a BAV were found among 348 first-degree relatives, belonging to 15 of the 100 families studied. The pedigrees of these 15 families are shown in Fig. 2. Therefore, 15% of the families had more than 1 subject with BAV, and among the first degree-relatives, the recurrence rate was 4.6%. Additionally, 156 of 348 relatives were male (45%), leading to a recurrence rate of 7.05% for men. Five female subjects with a BAV were identified among the 192 women studied, leading to a recurrence rate of 2.60%.

Among the 16 subjects with BAV, 14 (87.5%) had phenotype A, and 2 (12.5%) had phenotype B. A phenotypic comparison between these subjects and their relatives with a BAV is shown in Fig. 3. The concordance index (the probability that two first-degree relatives with a BAV have the same BAV type) is 0.69. All of the subjects with phenotype B had relatives with phenotype A.

For the aortic dimension analysis, 65 of the 348 relatives were excluded from the study, because they were less than 16 years old (45 subjects) or because of an inadequate aortic tubular definition by echocardiography (20 subjects). Thirteen of the 283 remaining relatives had a BAV (4.6%), and 2 of them had aortic dilatation (15.3%). Among the remaining 270 TAV relatives, 9 had aortic

dilatation (3.3%) and were 49 to 77 years old. Eight of them were female, one of them had hypertension. None of the TAV relatives had a tubular diameter greater than 4 cm. Valve function was normal, or there was mild regurgitation in these TAV relatives with aortic dilatation.

Figs. 4 and 5 show the age and aortic diameters in BAV cases and first-degree relatives with TAV. The overall patients with BAV show bigger aortic diameters from a younger age, and many of them surpass the normal limit of size, especially for the tubular aorta. TAV relatives on the contrary show smaller aortic diameters and are less prone to develop aortic dilatation with age.

The quantitative analysis of aortic dimensions indicated that the TAV relative group had significantly smaller mean aortic diameters than the BAV cases, and had no difference compared with the control group (Table 1). Likewise, qualitative analysis of the aortic dilatation showed a clear significant difference between the cases and TAV relatives (42% versus 3.3%, $p < 0.001$) with a similar mean age between the two groups. However, no significant differences were found comparing the TAV relatives and the control groups (3.3% versus 0%, $p = 0.06$).

4. Discussion

In this prospective, cross-sectional study performed in a Mediterranean population, 15% of the families with a BAV subject had more than one affected member. The recurrence rate for first-degree relatives was 4.6% and was different depending on gender (7.05% for males and 2.60% for females). These values were clearly lower than previously reported in other studies. Huntington [7] in a population from Ontario, Canada identified that 36.7% of 30 families had at least one additional member with a BAV, and the recurrence rate in first-degree relatives was 9%. Another study performed in Cincinnati, Ohio, USA by Cripe et al. [8] found 16 of 50 families (32%) with two or more individuals affected and a prevalence of 9.3% with BAVs among 259 relatives. The echocardiographic diagnosis and definition of BAV were similar in these studies and our study. Thus, our study population actually had a lower prevalence of BAV, meaning in different populations or geographic areas the prevalence could be different. In fact, Roberts [2] reported a prevalence of 0.9% for BAV in Maryland, and this prevalence could be up to 2% if patients with cardiomyopathy were included. Larson [3] found a prevalence of 1.37% in Rochester (Minnesota). In contrast, Basso [1] detected only 0.5% in Vicenza, Italy,

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al. Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families. Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

ARTICLE IN PRESS

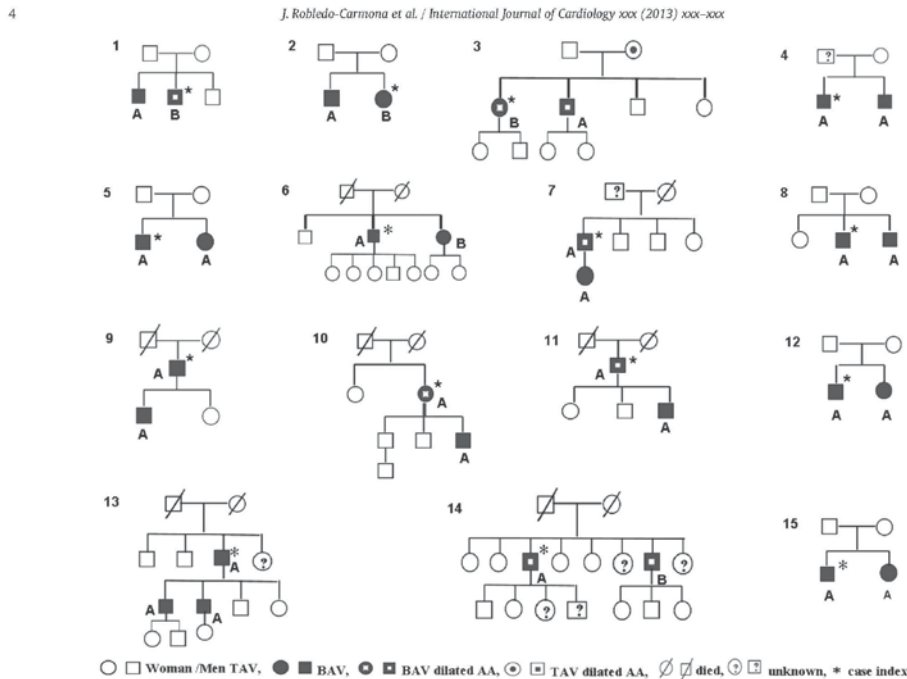


Fig. 2. Pedigrees of 15 families with more than one member with bicuspid aortic valve (BAV) and their morphological type (A or B).

and Tutar reported 0.45% (0.7% male, 0.19% female) in newborns in Ankara, Turkey [36]. These results, together with our data, suggest that the BAV prevalence in the Mediterranean region is lower compared with the other geographic areas.

However, in our BAV population, the BAV epidemiological profile was similar compared to other studies. BAV was more prevalent in males (66% of cases), and phenotype A was more common than phenotype B. The predominant aortic valve dysfunction was regurgitation in young people and stenosis in subjects over 50 years old. Dilatation was present in 42%, predominantly in the tubular segment and also could occur without significant valvular dysfunction.

Previous studies have reported differences between phenotypes A and B regarding valvular dysfunction. Fernandes [29,31] found that in young people (mean age 16 years) fusion of the right-coronary and non-coronary leaflets was associated with more significant valve pathology and a shorter time to valve intervention, whereas fusion of the right-coronary and left-coronary leaflets was associated overwhelmingly with aortic coarctation and less aortic valve pathology.

More recent studies in humans have identified BAV morphology as an age-dependent risk factor for aortic valve dysfunction [37]. In paediatric patients, valvular dysfunction is associated with right/non-coronary fusion morphology, while right/left fusion morphology is more frequent in adult patients with valvular dysfunction.

Experimental studies in rodents [30] have shown that BAVs with different spatial orientations of the leaflets are distinct aetiological entities because the morphogenetic mechanisms by which both types of BAVs form differ substantially. This finding may lead to the hypothesis that the two main morphological types of BAV have distinct genetic determinants. However, concordance analysis of BAV morphology in the families with multiple individuals affected with BAV showed that not all of them had the same BAV morphology [37].

According to this, in our series, the phenotype analysis in the 15 families with more than one subject affected, showed that a subject with type A can have relatives with type A (69% of subjects) or type B (31%). Furthermore, all 5 cases with phenotype B had relatives with type A. This observation suggests that the A and B phenotypes are inherited interchangeably in the same family. Thus, our results, together with those from Calloway et al. [37] support the hypothesis that 1) BAV development is determined by genetic factors, although epigenetic and/or environmental factors must play a significant role in determining BAV morphology [9,38,43]; 2) a single genotype may account for the development of BAV types A and B.

Aortic dilatation in BAV patients has prognostic implications due to the risk of developing aneurysm, dissection or aortic rupture. Several studies have shown aortic dilatation to be independent of the functional status of the BAV [22-24,39-41]. Other studies have shown that aorta measurements are hereditary and influenced by bicuspid aortic valve morphology [42]. Others have suggested that aortic dilatation is one component of the bicuspid syndrome and is inherited together with BAV, although both conditions do not necessarily appear together in the same individual [26,27].

Loscalzo et al. [26] reported 13 families referred to them for genetic study because they had multiple members affected by aneurysm, dissection or rupture in the ascending aorta. In six of these families, there was at least one member with ascending aortic disease and BAV. They noted selection bias and suggested that their data should be interpreted with care, but they concluded that BAV and ascending aorta aneurysm are independent manifestations of a single gene defect. For this reason, they recommended echocardiographic follow-up at regular intervals for all first-degree relatives, regardless of the presence or absence of BAV.

Biner et al. studied aortic dimensions in 54 subjects with BAV, 48 first-degree relatives and 45 controls [27]. The sinus of Valsalva

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al, Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families, Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

ARTICLE IN PRESS

J. Robledo-Carmona et al. / International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx-xxx

5

BAV morphologies in families with various subjects affected

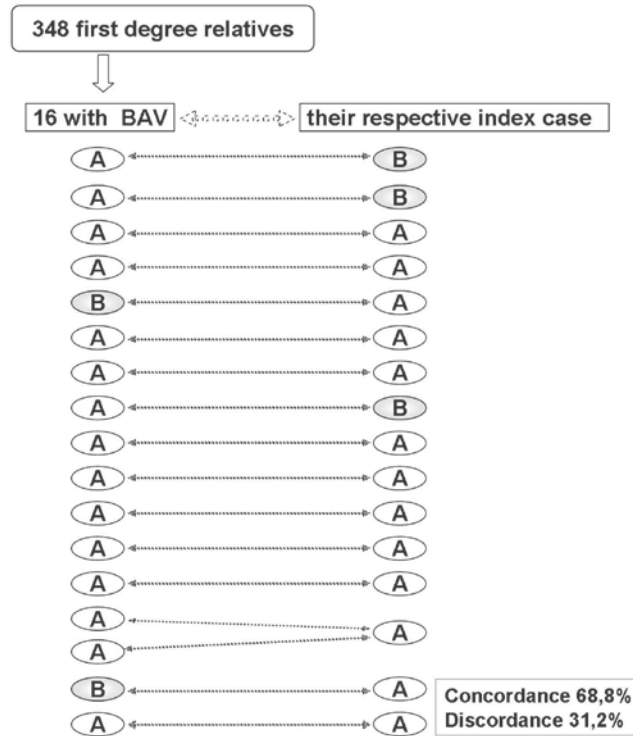


Fig. 3. Concordance analysis of morphological types A and B in families with 2 or more members with BAVs.

dimensions was significantly larger in the BAV subjects and first-degree relatives compared to the control group. The tubular dimensions were significantly larger in the BAV group compared with the control group and first-degree relatives, and no significant differences between the control group and first-degree relatives were found. Interestingly, they also studied a distensibility and stiffness index at the sinus of Valsalva level, and they found significantly reduced distensibility in first-degree relatives and BAV cases compared with the control subjects, even in individuals with a normal aortic root size.

However, in our population, the mean aortic size at the level of sinus and tubular segments of TAV relatives was significantly smaller compared with the BAV cases and similar to the control group. In addition, qualitative analysis showed a low aortic dilation prevalence in TAV relatives compared with the BAV cases (3.3% versus 42%), late expression (age ≥ 50) and a mild degree of aortic dilatation (tubular diameter less than 4 cm), whereas no significant differences were found compared with the control group. These data suggest that in our population aortic dilatation is frequent among BAV subjects and can exist without significant valvular dysfunction, but TAV relatives do not present with aortic dilatation at an early age, and it is rare over 50 years of age. This finding could have practical implications about the need for monitoring proximal aortic dimensions in TAV relatives of BAV subjects.

5. Conclusions

In our population, the recurrence rate of BAV for first-degree relatives is 4.6% (7.05% for males and 2.60% for females). We suggest that BAV prevalence in the Mediterranean region is lower than in other geographic areas.

The concordance analysis of BAV indicates that A and B phenotypes are inherited interchangeably in the same family. These results support the hypothesis that a single genotype may account for the development of both types of BAV.

In our population, aortic dilatation is frequent among BAV subjects and can exist without significant valvular dysfunction, but TAV relatives show aortic diameter similar to healthy control subjects. If our findings are confirmed by other studies, echocardiographic follow-up of the aortic dimensions of TAV first-degree relatives of patients with BAV may not be necessary.

5.1. Limitations

This study has been performed in families of patients that attended one hospital, and thus, our population may have a selection bias and not be representative of the general population.

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al, Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families, Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

ARTICLE IN PRESS

6

J. Robledo-Carmona et al. / International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx-xxxx

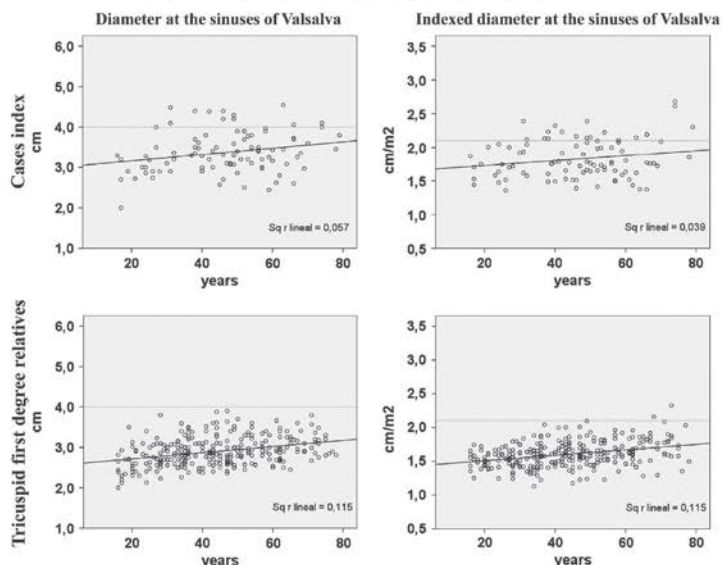


Fig. 4. Diameters and indexed diameters of the sinuses of Valsalva in the cases and their relatives with tricuspid aortic valves.

The tubular dimensions could not be measured by echocardiography in 20 of 290 adult relatives, and thus, only 93% of the data were analysed. Aortic distensibility and aortic stiffness index could be early indicators of aortic disease and were not measured in this study.

Funding

This work was supported in part by grants PI-0689/2010 (Consejería de Salud, Junta de Andalucía, Spain) and P10-CTS-06068 (Consejería

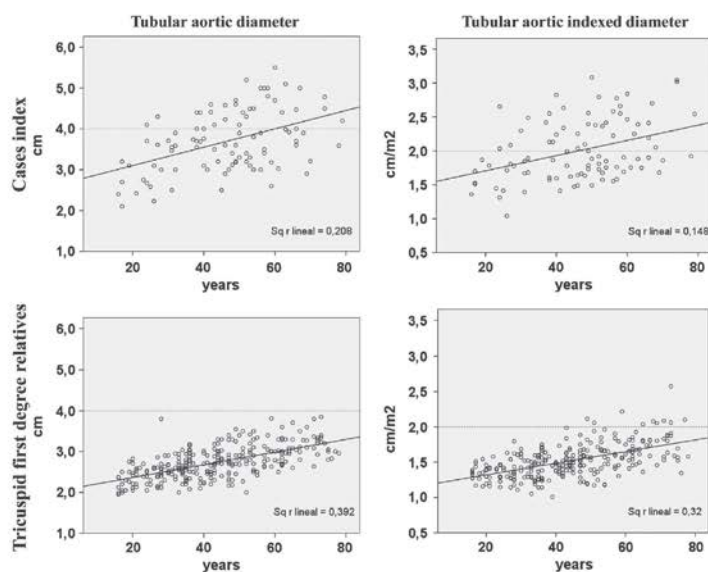


Fig. 5. Diameters and indexed diameters of the tubular aorta in the cases and their relatives with tricuspid aortic valves.

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al, Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families, Int J Cardiol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

ARTICLE IN PRESS

J. Robledo-Carmona et al. / International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx-xxxx

7

de Innovación, Ciencia y Empresa, Junta de Andalucía, Spain) and by the Andalusian Society of Cardiology ("Grant for Clinical Investigation 2011" to JRC).

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Lourdes Aleña and Ana de Luna for their collaboration in data collection and anthropometrical measurements of the subjects included in this study.

References

- [1] Basso C, Boschello M, Perrone C, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-3.
- [2] Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
- [3] Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53:849-55.
- [4] McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;7758:1026-7.
- [5] Emanuel R, Withers R, O'Brien K, Ross P, Feizi O. Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families. *Br Heart J* 1978;40:1402-7.
- [6] Glick RN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73:400-4.
- [7] 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;30:1809-12.
- [8] Cripe I, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-43.
- [9] Sans-Coma V, Cardo M, Durán 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;3:132-40.
- [10] 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. *Circulation* 2008;118:e714-833.
- [11] 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. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e27-129.
- [12] Garg V, Muth AN, Ransom JE, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437(7056):270-4.
- [13] 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;39:1488-93.
- [14] 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;121:275-84.
- [15] McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar K, Ackerman MJ, Sundt III TM. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:290-6.
- [16] Della Corte A, 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;31:397-404.
- [17] Siu SC, Candice K, Silversides K. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
- [18] Evangelista A. Bicuspid aortic valve and aortic root disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:234-41.
- [19] Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472-9.
- [20] Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, et al. Metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:660-8.
- [21] Santarpia G, Scognamiglio G, Di Salvo G, et al. Aortic and left ventricular remodeling in patients with bicuspid aortic valve without significant valvular dysfunction: a prospective study. *Int J Cardiol* 2012 Jul 26;158:347-52.
- [22] Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thieme C. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82:19-22.
- [23] 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;23:351-6.
- [24] Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;95:292-4.
- [25] Aydin A, Desai N, Bernhardt AM, et al. Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease. *Int J Cardiol* 2013;164(3):301-5.
- [26] Loscalzo ML, Goh DL, Loeyz 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:1960-7.
- [27] Biner S, Rafique AM, Kay I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2288-95.
- [28] 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;74:14-26.
- [29] Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1648-51.
- [30] Fernández B, Durán AC, Fernández-Gallego T, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2312-8.
- [31] Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2211-4.
- [32] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. 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;18:1440-63.
- [33] Brandenburg Jr RO, 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;51:1469-73.
- [34] Russo GF, 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;136:937-42.
- [35] 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;64:507-12.
- [36] Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150:513-5.
- [37] 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:1015-20.
- [38] Sans-Coma V, Carmen FM, Fernandez B, Durán AC, Anderson RH, Arque JM. Genetically alike Syrian hamsters display both bifoliate and trifoliate aortic valves. *J Anat* 2012;220:92-101.
- [39] Pachulski R, Weinberg A, Chan K. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991;67:781-2.
- [40] Keane MG, Wieggers SE, Pappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MGSJ. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102:3511-911.
- [41] Hahn R, Roman M, Mograder A, Devereux R. Association of aortic dilatation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:283-8.
- [42] 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.
- [43] Fernandez B, Durán AC, Fernandez MC, Arque JM, Such M, Sans-Coma V. Genetic contribution of bicuspid aortic valve morphology. *Am J Med Genet* 2011;155A(11):2897-8.

Please cite this article as: Robledo-Carmona J, et al. Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families. *Int J Cardiol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.180>

