



Departamento de Cardiología Hospital Universitario

Válvula aórtica bicúspide y sus complicaciones

Revisión estadística de los pacientes internados

en el Departamento de Cardiología durante el período 2005-2016

**Tesis para optar por el título de
Especialista en Cardiología Clínica**

Alumno: Milton Rigoberto Valdiviezo Herrera

Tutor: Dr. Rubén Mayer

Año 2017

Dedicatoria

A mi familia que con su esfuerzo paciencia y sabiduría han sabido guiar mis pasos y ser mi fuerza en los momentos más difíciles...gracias de corazón.

A mi eterno amor Janele que con su sonrisa llena de alegría mis días y con su cariño y amor es el pilar fundamental que me fortalece y me dan las energías para superar los obstáculos y alcanzar las metas propuestaste adoro.

Agradecimientos

Al doctor Rubén Mayer por ayudarme y guiarme en la dirección de la tesis.

Al equipo de cardiólogos, cirujanos cardiovasculares y estadísticos del Hospital Universitario de la UAI que han colaborado en la búsqueda y selección de pacientes con válvula aórtica bicúspide para participar en este trabajo.

ÍNDICE

Palabras Claves	6
Introducción.....	7
Capítulo I	9
Revisión sobre Válvula Aórtica Bicúspide	9
1. Historia.....	9
2. Prevalencia, epidemiología e historia natural.....	11
3. Tipos morfológicos.	12
4. Embriogénesis	13
5. Genética	15
6. Métodos de diagnóstico	15
7. Curso clínico	18
8. Complicaciones.....	20
8.1 Estenosis aórtica	20
8.2 Insuficiencia aórtica.....	21
8.3 Endocarditis	22
8.4 Dilatación aórtica	22
8.5 Disección aórtica	28
8.6 Aneurisma de aorta	30
9. Anomalías congénitas asociadas.....	31
10. Manejo Médico.....	31
CAPITULO II	33
11. Justificación	33
CAPITULO III	34
12. Objetivos	34
CAPITULO IV.....	35
13. Metodología.....	35
CAPITULO V.....	36
14. Resultados.....	36
14.1. Descripción sociodemográfica de la muestra	36
14.1.1. Sexo	36
14.1.2 Edad y sexo	37
14.2. Factores de riesgo cardiovascular	38

14.3. Alteraciones asociadas	39
14.4. Dilatación de Aorta Ascendente.....	40
14.5. Grados de Dilatación Aórtica.....	41
14.6 Indicaciones de Cirugía.....	42
14.7 Cirugías Combinadas	43
14.8. Complicaciones asociadas	44
CAPITULO VI.....	45
15. Conclusiones.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	50

Palabras Claves

EA: Estenosis aórtica.

ETE: Eco transesofágico.

ETT: Eco transtorácico.

IA: Insuficiencia aórtica.

RM: Resonancia magnética.

TC: Tomografía computarizada.

VAB: Válvula aórtica bicúspide.

VAT: Válvula aórtica tricúspide.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

AoAsc: Aorta ascendente.

Introducción

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía congénita más común con una incidencia de un 0,5-2% de la población, en la cual la válvula aórtica está formada por dos velos en lugar de tres (figura 1), esto es debido a la fusión total o parcial de una de las comisuras con o sin la presencia de un tracto fibroso (rafe), produciendo la ausencia total o parcial de la comisura funcional entre las dos valvas fusionadas, lo que da como resultado un orificio de apertura en forma ovalada en lugar de triangular, característica de importancia para su diagnóstico (anexo 1). Esta anomalía se transmite genéticamente según un patrón de herencia autosómico dominante, con un predominio en varones de 3:1, es decir, que la VAB tiene una elevada penetrancia y sus determinantes son casi totalmente genéticos, habiéndose documentado una prevalencia de VAB del 9% en familiares de primer grado (FPG). Además, algunos estudios han demostrado dilatación de la raíz aórtica, aneurisma de aorta torácica o disección aórtica en hasta un tercio de los FPG de pacientes con VAB.^[1]

La VAB es una entidad clínicamente relevante. Las complicaciones pueden incluir estenosis o insuficiencia de la válvula aórtica, endocarditis, aneurismas y disección aórtica; y a pesar de que los síntomas a menudo se manifiestan en la edad adulta hay una amplia gama de presentaciones que van desde la enfermedad grave detectada en el útero a enfermedad asintomática en la vejez.

Sin embargo, a pesar de estas complicaciones potenciales, se ha demostrado que la esperanza de vida en la mayoría de los adultos con enfermedad VAB no se ha

acortado en comparación con la población general. Debido a que la VAB es una enfermedad tanto de la válvula como de la aorta, la toma de decisión quirúrgica es más compleja ya que muchos pacientes sometidos a reemplazo de la válvula aórtica también requieren cirugía de la raíz aórtica.

Capítulo I

Revisión sobre Válvula Aórtica Bicúspide

1. Historia

El conocimiento de la válvula aórtica bicúspide (VAB) se inicia en la época del Renacimiento italiano con Leonardo Da Vinci quien realizó estudios anatómicos en animales y en cadáveres humanos, así fue como hacia 1513, describió por primera vez la válvula aórtica bicúspide. (Figura 1)

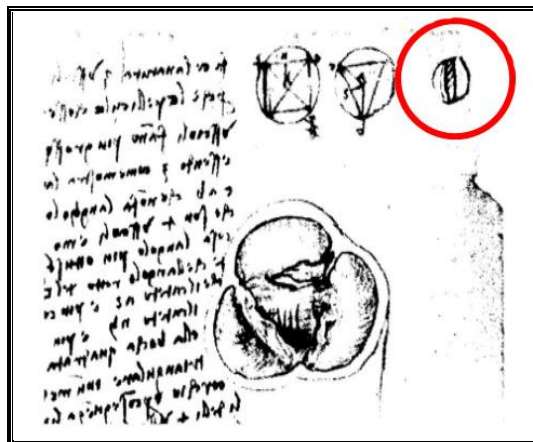


Figura 1: Esquema dibujado por Leonardo da Vinci de la válvula aórtica donde describe las propiedades geométricas óptimas de la VAT. En la porción superior derecha con un círculo rojo, dibuja una VAB ^[2]

Hacia 1858 el doctor Peacock, en su libro "Valvular disease of the heart", relaciona por primera vez a la válvula bicúspide con la estenosis y la insuficiencia aórtica. Poco más tarde, en 1886, Osler llegó a estudiar 18 casos y destacó cierta predisposición de los pacientes con VAB a padecer endocarditis ^[2]. 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. 50 años más tarde V. McKusick en mayo de 1972 publica la primera referencia en la literatura científica de la probable herencia familiar de la que describe la necrosis de la capa media, de un padre y un hijo que teniendo ambos VAB habían fallecido de disección de aorta. Luego, Gale junto a McKusick describen el hallazgo de dos hermanos con VAB calcificada y estenótica que además presentaban dilatación de la aorta proximal ^[3]. 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 ^[4]. En 1974, Navin Nanda publicó el primer trabajo en el que la ecocardiografía, permitía identificar válvulas aórticas bicúspides por el signo de la asimetría en el cierre de las mismas (Figura 3) ^[5]. Posteriormente y gracias al desarrollo de las técnicas de imagen, en particular de la ecocardiografía, fue posible identificar la VAB de manera sencilla, así como realizar un seguimiento previo a la aparición de signos y síntomas clínicos de disfunción.

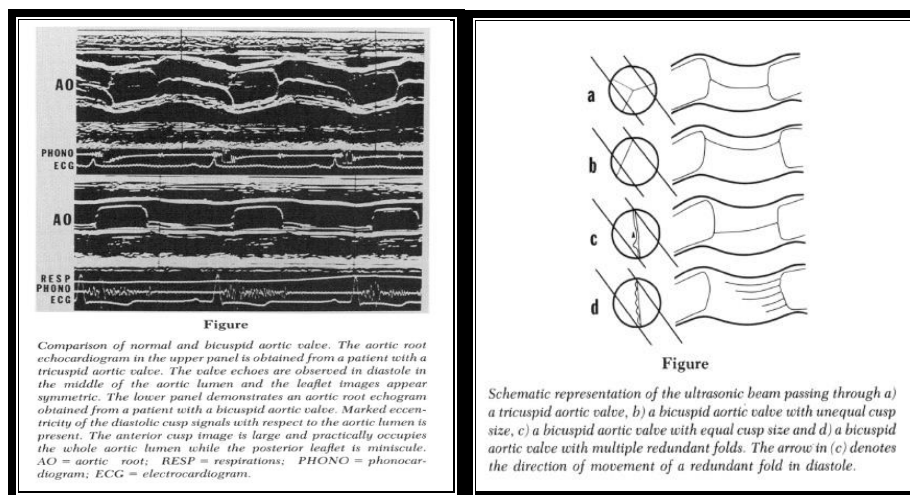


Figura 2: Artículo de Nanda, sobre el uso de la ecocardiografía en modo M para identificar la VAB. [5]

2. Prevalencia, epidemiología e historia natural

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la anomalía congénita más común. Unas amplias gamas de las complicaciones asociadas a VAB han sido descritas incluyendo estenosis aórtica (la forma más común de enfermedad de VAB sintomática), insuficiencia de la válvula aórtica, endocarditis infecciosa y dilatación de aorta ascendente. Debido a estas complicaciones, la VAB causa más morbilidad y mortalidad que todas las demás enfermedades cardíacas congénitas combinadas.

Existen evidencias suficientes que la VAB es un desorden hereditario con un patrón de herencia autosómica dominante. La prevalencia de VAB históricamente citado en la literatura ha sido entre 0.5 y 2% [4]- [6]- [7] con un evidente predominio masculino. Sin embargo, estas estimaciones se derivan predominante de estudios de necropsia de una época anterior lo cual es poco fiable porque esta anomalía puede ser fácilmente pasada por alto. Los estudios ecocardiográficos han demostrado una prevalencia de VAB de 0,5% en población sana, que es perceptiblemente más baja de lo previamente observado. Sin embargo, como la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica para identificar VAB es aproximadamente de apenas el 60%, al menos un tercio de los pacientes VAB puede no ser detectado mediante screening ecocardiográfico transtorácico [8].

En el año 2004 se publica el primer estudio epidemiológico realizado por la doctora Cristina Basso, llevado a cabo con ETT en 817 escolares sanos de 10 años de edad

de la provincia de Vicenza en el noreste de Italia. Encontraron un total de 4 niños con VAB, lo que supuso el 0,5% de la población estudiada. ^[7] De los cuatro casos, tres eran varones y todas las válvulas tenían una orientación anteroposterior. En el año 2008 se publicó un estudio sobre historia natural llevado a cabo por la Universidad de Toronto (Canadá) que realizó el seguimiento de 642 adultos con VAB durante una media de 9 ± 5 años; y demostró que la supervivencia a 10 años fue del 96%, similar a la de la población general, si bien el 25% de ellos presentaron eventos que requirieron atención médica o quirúrgica y el 45% tenía algún grado de dilatación aórtica al final del seguimiento ^[9].

Aunque la prevalencia de la VAB en la población general es baja, hay grupos en la que ésta es mayor, tal el caso de los portadores de anomalías congénitas asociadas a la VAB como coartación de aorta, el síndrome de Turner y la hipoplasia del corazón izquierdo.

3. Tipos morfológicos.

Dependiendo de la comisura fusionada, hay tres tipos posibles de VAB: 1) la más frecuente (70-85% de los casos) es la secundaria a la fusión de las comisuras coronarias derecha e izquierdas, denominada llamada “Común”, en la serie de la Mayo Clinic, Anteroposterior “R-L” en otros trabajos, o también “tipo A”, cuando ambas arterias coronarias se originan en el mismo seno, presentan una distribución antero-posterior y una línea de coaptación horizontal ^{[8]-[10]}. 2) La fusión de comisura coronariana derecha y no coronariana (15-30% de los casos) es la denominada “No común”, “RC-NC” o tipo B ^[8], 3) la fusión de la comisura coronariana izquierda y no coronariana, una forma excepcional de presentación y que se ha denominado “L-

NC” o “tipo C” [2] - [8]. El tipo B-C presentan ostium coronario en diferentes senos, distribución latero-lateral de las cúspides y una línea de coaptación vertical [10].

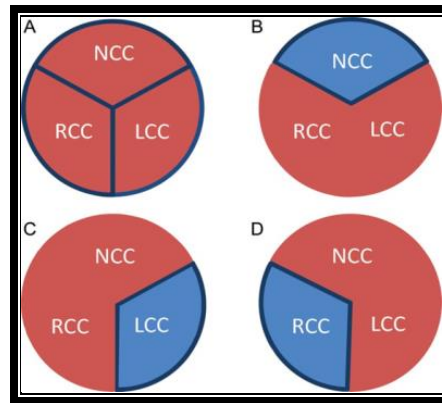


Figura 3: Diferentes fenotipos (VAB) de válvula aórtica bicúspide. RCC: cúspide coronaria derecha; LCC: cúspide coronaria izquierda; NCC: cúspide no coronaria. Mostrando en (A) VAT normal (B) fenotipo del tipo I de la VAB, (C) fenotipo del tipo II de la VAB y (D) fenotipo de tipo III de la VAB. [11]

4. Embriogénesis

La VAB resulta de un complejo proceso de desarrollo y no simplemente de la fusión de dos cúspides valvulares normales, y se ha demostrado que los diferentes tipos morfológicos de VAB responden a distintos desarrollos embrionarios [11]. Los estudios en animales sugieren la participación de células de la cresta neural en el desarrollo tanto de la válvula aórtica como de la aorta ascendente lo que permite explicar por qué la interrupción del factor de crecimiento fibroblástico conduce a anomalías en los grandes vasos y arterias coronarias, así como en la formación de VAB. El óxido nítrico endotelial en ratones knockout interviene en la formación de la válvula, razón por la cual sin la acción de la enzima óxidonítrico sintetasa endotelial puede desarrollarse una VAB. [11]- [12]

Así la de tipo A es el resultado de la tabicación anómala de la porción proximal del tracto de salida, probablemente causado por un comportamiento distorsionado de células de la cresta neural, mientras que el tipo B sería generado por un defecto morfogénico que ocurriría antes de la tabicación del tracto de salida y que probablemente se deba a una transformación exagerada epitelio-mesénquima dependiente del óxido nítrico. ^[11]

Hay suficiente evidencia en la literatura que demuestra una asociación entre el patrón de fusión de las cúspides de la VAB y la orientación del flujo sistólico transvalvular. Por otra parte, " el ángulo de apertura de la cúspide" (es decir, el grado de alineación de las cúspides fusionadas con el eje de salida aórtica en sístole) ha sido descrito recientemente por Della Corte y coautores para demostrar el impacto de la movilidad de la cúspide fusionada en la desviación de flujo sistólico transvalvular. ^[8] Estos investigadores también demostraron una correlación de este parámetro con la tasa anual de dilatación de la raíz aórtica. Otro parámetro estructural importante en el análisis funcional de VAB es la angulación entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la raíz aórtica. ^[8] Se ha demostrado una correlación significativa entre este ángulo, el grado de excentricidad del flujo transvalvular sistólico y la severidad de la dilatación aórtica proximal en una población pediátrica de VAB (es decir, cuanto mayor sea el ángulo de dirección flujo con el eje de salida aórtico, más grande es el diámetro aórtico proximal). Recientemente los patrones de flujo transvalvular determinados por resonancia magnética en pacientes con VAB sometidos a reemplazo de la válvula aórtica (AVR), permitió encontrar variaciones en los patrones de flujo transvalvular incluso en pacientes con el mismo patrón de fusión de las cúspides. ^{[8]- [13]} La hipótesis es

que la orientación geométrica exacta del orificio de la válvula aórtica residual en pacientes con VAB estenosada puede ser responsable de estas variaciones en los patrones de flujo transvalvular.

5. Genética

Glick y Roberts reportaron una prevalencia de la enfermedad de la válvula aórtica del 24% en las familias con más de 1 persona con enfermedad de la aorta, lo que sugiere un patrón de herencia mendeliana.^[14] Sin embargo, la determinación de la genética de VAB es compleja, y estudios recientes han demostrado que el desarrollo de VAB es probablemente debido a mutaciones en diferentes genes como la del NOTCH1 (gen mapa locus 9q34.3) que actúa en el desarrollo cardíaco y, años después, al depósito valvular de calcio tisular.^{[15]- [16]} El gen ACTA2, que codifica la alfa-actina del músculo liso, al sufrir una mutación puede resultar en la formación de aneurisma torácico y, en algunos casos, de VAB. 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. Por ello, las guías recomiendan el screening de esta patología en familiares de primer grado de las personas afectas.^[14]

6. Métodos de diagnóstico

Pueden considerarse cuatro métodos posibles: inspección directa de la anatomía, ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca y tomografía computarizada.

La inspección directa, durante el acto quirúrgico o durante una autopsia, permite hacer el diagnóstico de VAB mediante la identificación del número de comisuras, la fusión de éstas y la presencia de rafe. (ANEXO 2)

La ecocardiografía es la técnica de elección para el diagnóstico no invasivo de la VAB. ^[17]

El diagnóstico ecocardiográfico se realiza por identificación de rasgos anatómicos específicos: 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 insuficiencia con una sensibilidad y especificidad del 92% y del 96%, respectivamente. ^{[14]- [17]} El diagnóstico ecocardiográfico puede ser difícil y a veces imposible en presencia de válvulas muy calcificadas.

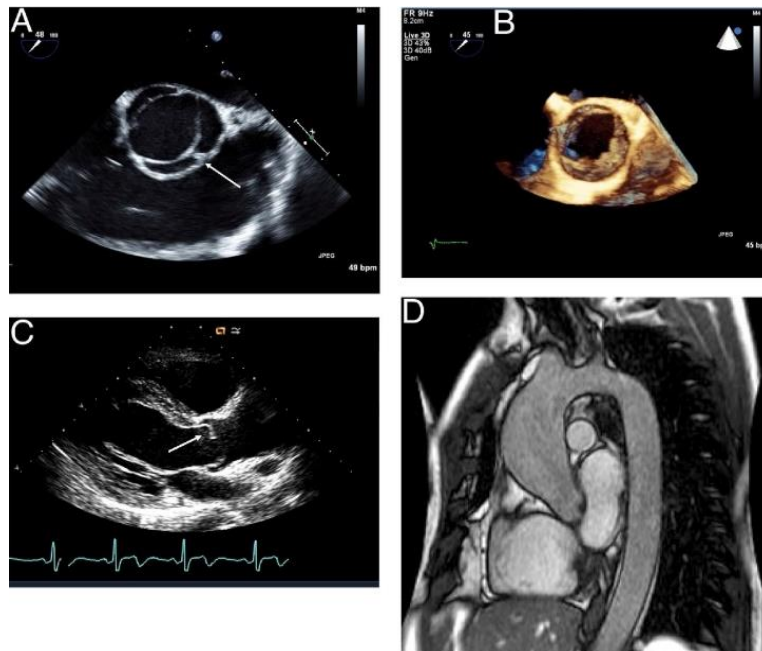


figura 4: Imágenes de VAB y aorta. A) eje corto de ETE donde se aprecia fusión de la cúspide derecha e izquierda. B) válvula en diástole con la característica boca de

pez del orificio valvular. C) abombamiento valva (flechas) junto con dilatación del seno aórtico y de la aorta ascendente. D) por RM se observa dilatación de la aorta ascendente.

En caso de incertidumbre en el diagnóstico, un ecocardiograma transesofágico puede mejorar la visualización de las valvas ^[14] y permite identificar además a aquellos los pacientes cuya raíz aórtica o la aorta ascendente están dilatadas, valorando la progresión en el tiempo. ^[18]

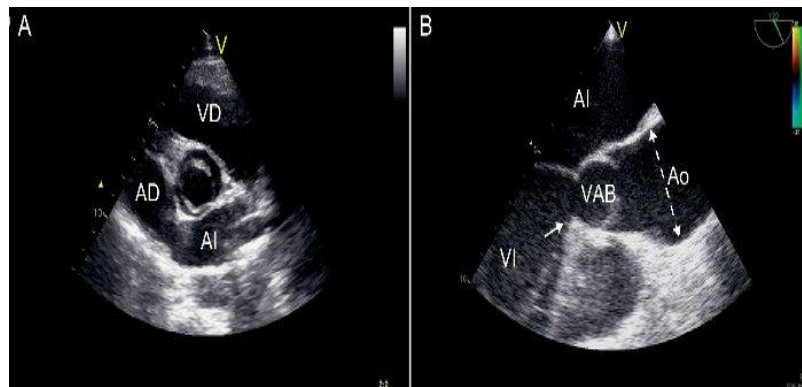


Figura 5: ETT en proyección paraesternal de eje corto de una VAB de configuración anteroposterior. B: Eje largo ETE que muestra la apertura sistólica anormal (doming) de una VAB; se evidencia dilatación aórtica, que se inicia por encima de la unión sinotubular y alcanza su diámetro máximo en la porción media de la aorta ascendente tubular (línea de puntos), y estenosis subaórtica con un rodete fibroso a nivel de la porción septal del tracto de salida del ventrículo izquierdo (flecha). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; VAB: válvula aórtica bicúspide; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Como el ETT estándar no permite visualizar la aorta ascendente en toda su extensión y puede fallar en la detección del diámetro máximo (normalmente localizado en la porción proximal-media de la misma), se recomienda realizar una RM o TC para evaluar toda la aorta ascendente. Es también de utilidad realizar una RM o TC tras el diagnóstico inicial de dilatación aórtica (≥ 45 mm), como medida de referencia para el seguimiento en caso de discrepancias entre ecocardiografías seriadas. La RM puede detectar y medir de forma precisa los aneurismas aórticos y confirmar la anatomía valvular, con lo que se evita la exposición al contraste y la

radiación. Recientemente se ha demostrado la presencia de un flujo sistólico helicoidal anormal mediante RM de cuatro dimensiones, lo que sugeriría que el grado y la dirección de la excentricidad del *jet* podrían ser cruciales para determinar el riesgo de formación de aneurismas segmentarios a mediano o largo plazo.

La anatomía específica de la aorta puede ayudar a definir cuál es el estudio de imagen óptimo. Por ejemplo, cuando los aneurismas afectan a la raíz aórtica la RM es preferible a la TC, ya que esta muestra la raíz con menor claridad y es menos eficaz en la determinación de su diámetro. Si hay contraindicación para TC o RM, la ETE es una alternativa razonable, claramente superior a la ETT en la valoración de aneurismas localizados en la raíz aórtica (FIGURA 4), el arco aórtico y la aorta descendente. La combinación de ETE y angiografía por TC multicorte permite obtener toda la información necesaria si se prevé cirugía.^[18]

7. Curso clínico

Es muy variable, y va desde enfermedad valvular severa en la infancia hasta la afectación valvular o aórtica asintomática en la vejez. Sin embargo, los síntomas por lo habitual se desarrollan en la edad adulta. Sólo uno de cada 50 niños presenta enfermedad valvular clínicamente significativa en la adolescencia.^[14] Las manifestaciones clínicas se relacionan con la función de la válvula aórtica (estenosis o insuficiencia), o con el desarrollo de complicaciones: disección aórtica o endocarditis.

Dos grandes series recientes han ayudado a definir mejor el curso clínico de los pacientes no operados de VAB en la era moderna. Estimaciones de eventos cardíacos (complicaciones médicas y quirúrgicas) fueron aproximadamente del 25%

en la media de edad de 44 años en el estudio de Toronto y 40% en la media de edad de 52 años en el Condado de Olmsted. ^{[9]- [19]} Las tasas de eventos cardíacos fueron mayores si uno o más de los siguientes factores de riesgo estaban presentes: edad mayor de 30 años, estenosis aórtica moderada o grave e insuficiencia aórtica moderada o grave (Fig. 6)

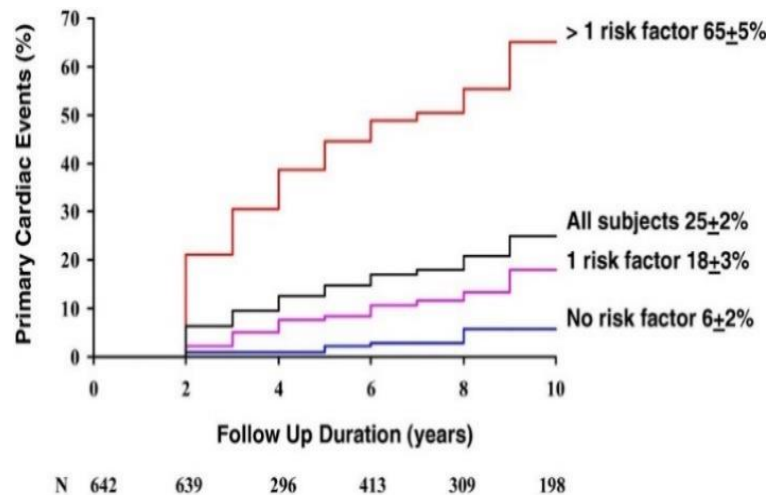


Figura: 6: Frecuencia de eventos cardíacos adversos en adultos con VAB estratificados según su perfil de riesgo. Los factores de riesgo identificados en este estudio fueron: edad > 30 años, moderada o severa regurgitación aórtica y estenosis aórtica moderada o grave

En la serie de Olmsted County, el 27% de los adultos con VAB y sin enfermedad valvular significativa al inicio del estudio requirieron cirugía dentro de los 20 años de seguimiento, mientras que de los pacientes en la cohorte de Toronto el 22% debió ser intervenido dentro de los 9 años de seguimiento. ^{[9]- [19]} En ambos estudios, la edad es un factor determinante para desarrollar complicaciones. ^[14]

8. Complicaciones

Como fue mencionado anteriormente, las complicaciones asociadas a la VAB son la disfunción valvular, la endocarditis, la dilatación de la aorta proximal y la disección de aorta, siendo la disfunción valvular (estenosis e insuficiencia) y la dilatación de aorta proximal las más frecuentes.

8.1 Estenosis aórtica

La estenosis aórtica calcificada o pura es la disfunción más común ya que representa el 85% de los casos de VAB tratados quirúrgicamente. La evidencia reciente sugiere que la obstrucción valvular es secundaria a las alteraciones hemodinámicas en el flujo transvalvular y se asocia con un pronóstico benigno a largo plazo una vez reemplazada la válvula. ^[8]

En la etapa intrauterina el feto puede sobrevivir con estenosis aórtica severa debido a que el lado derecho del corazón puede llevar adelante el gasto cardíaco; sin embargo, después del nacimiento existe un riesgo elevado de deterioro cardiovascular. En los pacientes pediátricos el 70 al 80% de las válvulas aórticas estenóticas son bicúspides con formas de enfermedad más graves y pobres resultados. ^{[14] [20]} Dado el escaso calcio valvular existente, se han descrito buenos resultados con valvuloplastia con balón. En un estudio de niños con gradientes aumentados se observó un 1,2% de probabilidad de eventos cardíacos serios en un año cuando éstos superaban los 50 mmHg de gradiente transaórtico. ^[14] En los adultos el desarrollo de la estenosis aórtica es a menudo debido a la calcificación de las valvas, que se produce de una manera más acelerada en edades más jóvenes que la observada en la estenosis degenerativa del anciano. Este proceso

es un proceso activo, tal vez iniciado por disfunción endotelial, inflamación, destrucción de las lipoproteínas, calcificación y osificación de la superficie aórtica de las valvas. ^[14] Calloway y colaboradores encontraron que los dos factores predictores del desarrollo de enfermedad valvular aórtica son la edad y el tipo morfológico. ^[18] En los primeros años de vida es notablemente mayor el riesgo de desarrollar enfermedad valvular si se trata de un tipo B. El tipo A, por el contrario, presenta un aumento significativo del riesgo conforme pasan los años. ^[19]

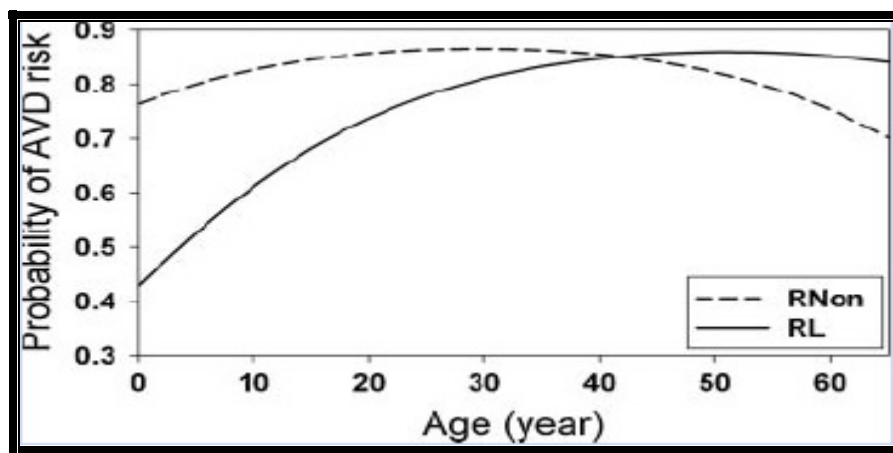


Figura 7: Impacto de la morfología de VAB en el desarrollo de enfermedad valvular con el paso del tiempo. Mayor riesgo de desarrollo de disfunción valvular en edades tempranas en el tipo B (RN) y en edades tardías en el tipo A (RL), igualándose el riesgo entre ambos tipos valvulares sobre los 40 años ^[18]

8.2 Insuficiencia aórtica

La insuficiencia es frecuente y suele predominar en adolescentes y adultos jóvenes. El fenotipo que está asociado con insuficiencia aórtica parece tener un origen genético y puede estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones aórticas. En la infancia, la insuficiencia aórtica puede desarrollarse por fibrosis de los márgenes comisurales de los velos o por prolapso de las cúspides, dilatación

aneurismática de la raíz aórtica y destrucción valvular o del anillo por endocarditis, o como consecuencia de una valvuloplastia con balón. ^[14] Con la edad, la insuficiencia aórtica también se puede desarrollar secundaria a la dilatación de la raíz aórtica y de la aorta ascendente.

En el estudio Olmstead, el 47% de los pacientes tenía algún grado de insuficiencia aórtica al inicio del estudio; sin embargo, las intervenciones para la insuficiencia aórtica severa fueron relativamente poco frecuentes, sólo un 3% de la cohorte durante el seguimiento. En el estudio de Toronto, el 21% de la población tenía insuficiencia aórtica moderada o grave al inicio del estudio; sin embargo, sólo el 6% requirieron cirugía de reemplazo por insuficiencia aórtica sintomática o disfunción ventricular izquierda progresiva. ^{[14]- [19]}

8.3 Endocarditis

Los pacientes con VAB tienen una incidencia del 0,3%-2% por año de desarrollar endocarditis, lo que puede llevar a la perforación o a la destrucción valvular siendo responsable de aproximadamente el 50% de los casos de insuficiencia aórtica severa. La mayoría de los pacientes que han tenido una endocarditis aórtica desconocían ser portadores de una VAB. Las guías no recomiendan profilaxis en estos pacientes salvo en caso de historia previa de endocarditis. ^{[14]- [21]} La VAB como sustrato para la endocarditis es una complicación observada predominantemente en niños y adultos jóvenes. ^[22]

8.4 Dilatación aórtica

La aorta se divide anatómicamente en aorta ascendente (aproximadamente 5 cm de longitud y de 20 a 37 mm de diámetro), arco aórtico, aorta torácica descendente

y aorta abdominal. La raíz aórtica comprende los senos aórticos, válvula aórtica y orificios coronarios; la porción tubular de la aorta ascendente comienza en un punto distal a la raíz aórtica (unión sinotubular) y termina en el origen de la arteria innominada. En el arco aórtico se encuentran los orígenes de la arteria innominada, la arteria carótida común izquierda y subclavia izquierda.

La dilatación de la aorta es la complicación más común de los pacientes con VAB, aun en ausencia de disfunción valvular. ^{[23]- [24]} 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. Se observa en aproximadamente el 40% a 80% de los pacientes y puede implicar la raíz aórtica (incluyendo la unión sinotubular), la aorta ascendente por encima de la unión sinotubular o ambos.

Los patrones de dilatación se pueden clasificar en tres tipos. ^{[18]- [25]} El Tipo 1 es el más común y comprende la dilatación de la aorta ascendente en su porción tubular (particularmente a lo largo de su convexidad), acompañado de grados variables de dilatación de la raíz aórtica (senos aórticos, válvula y ostium coronarios). Este tipo suele presentarse en mayores de 50 años y en los casos de estenosis valvular por fusión de las cúspides izquierda y derecha (Figura 8). El Tipo 2, compromete únicamente la porción tubular, respetando la raíz, y extendiéndose con frecuencia a la porción transversa del arco. Ha sido asociado con la presencia de fusión de las cúspides derecha y no coronaria (Figura 8). El Tipo 3, también llamado fenotipo de la raíz se encuentra limitado a la raíz aórtica, es poco frecuente y debe sospecharse en varones menores de 40 años con insuficiencia aórtica. Se ha propuesto que este tipo está más probablemente asociado a una causa genética. ^[26]

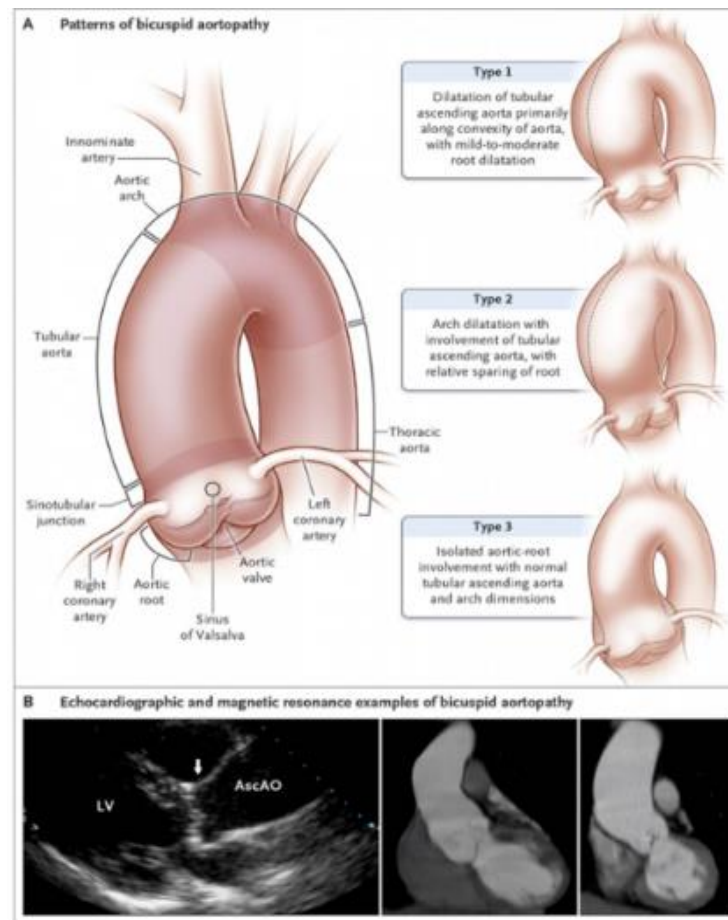


Figura 8. A: muestra las características biológicas de la aorta y los tres tipos de VAB. El ETT en la izquierda en el Panel B muestra las dimensiones normales de los senos de Valsalva (flecha) y una aorta ascendente dilatada. AscAO denota la aorta ascendente proximal y del ventrículo izquierdo. Las imágenes de CT en el medio y a la derecha muestran dilatación de la raíz aórtica y dilatación de la aorta ascendente y arco proximal, respectivamente. [26]

Estudios recientes sugieren que la dilatación aórtica es más probable que acompañe a la fusión de las cúspides coronaria derecha e izquierda (tipo I) y que presente mayores dimensiones que el tipo II cuyo patrón de dilatación suele localizarse a nivel del anillo o del seno de Valsalva. (figura 9) [25]

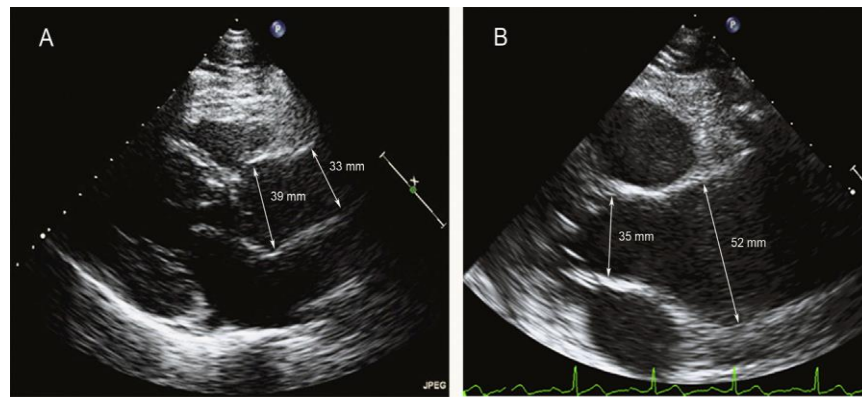


Figura 9.- las dimensiones aórticas representativos obtenidas a nivel del seno de Valsalva y la aorta ascendente proximal en pacientes con (A) tipo I y (B) tipo II de VAB. La dilatación de la aorta proximal con preservación relativa de la aorta más distal se ve en el paciente con VAB tipo I, mientras que la participación predominante de la aorta más distal se ve en el paciente con tipo II VAB.

Si bien es cierto que los predictores de dilatación aórtica a cualquier nivel son la edad avanzada, el sexo masculino, el aumento de ventrículo izquierdo, índice de masa y estenosis aórtica severa, el tipo I de VAB fue el único predictor independiente de dilatación del anillo o del seno de Valsalva. [18]- [25]- [26] La patogenia de la dilatación aórtica en pacientes con VAB mantiene una continua controversia entre dos teorías. Una de ellas sostiene que la dilatación aórtica podría ser consecuencia de la turbulencia del flujo sanguíneo y que este efecto hemodinámico principal actuaría desde la vida fetal resultando en diferentes grados de degeneración aórtica inducida por estrés (Figura 10). La segunda teoría considera que es la etiopatogenia depende de la presencia de un defecto congénito inherente a la estructura aórtica por patrones de desarrollo anormal de las células de la cresta neural. [18]

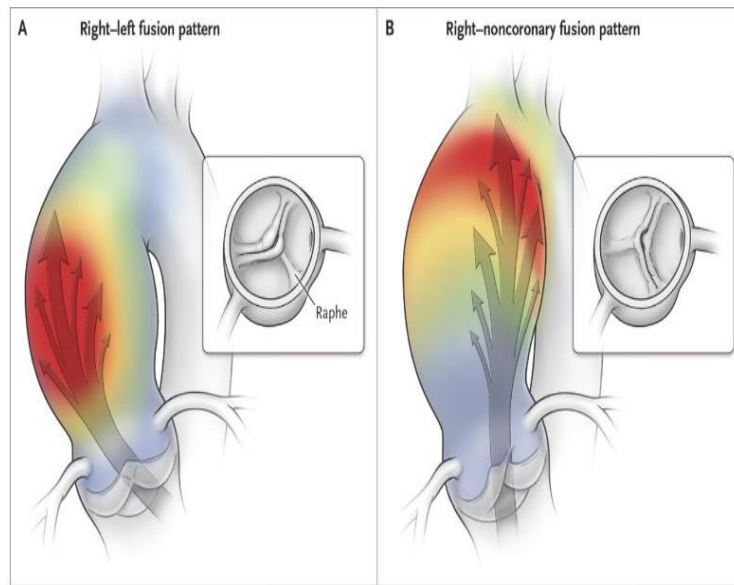


FIGURA10. El patrón de fusión de derecha-izquierda (Panel A), el chorro se dirige hacia la pared anterior derecha de la aorta ascendente, donde viaja en sentido helicoidal derecho para promover la dilatación predominante de la aorta ascendente. En el patrón con la fusión de las cúspides derecha y no coronariana (Panel B), el chorro se dirige hacia la pared posterior de la aorta, por el que el patrón de la tensión de la pared puede promover la dilatación aórtica dentro del arco proximal. [26]

La dilatación aórtica comienza en la infancia y es progresiva y se ha demostrado que los niños que nacen con una válvula aórtica bicúspide tienen una aorta ascendente de mayor diámetro y que aumenta de tamaño a un ritmo mayor (rango 0,2 a 1,9 mm por año) que la aorta de niños con una válvula aórtica tricúspide. [26]

En el *Olmsted County Study*, la prevalencia de la dilatación de AoAsc (> 40 mm) era del 15%, y en un subgrupo de pacientes con mediciones repetidas, la prevalencia aumentó al 39%. Aunque existen numerosos factores de riesgo asociados a dilatación aórtica (presión arterial elevada, sexo masculino, valvulopatía significativa), la variable más importante posiblemente sea la edad. Los estudios, tanto pediátricos como en adultos, han concluido que, en comparación con los aneurismas asociados a VAT, los asociados a VAB crecen con más rapidez y

aparecen a una edad significativamente más temprana. Además, la dilatación aórtica progresa más frecuentemente en pacientes con aortas de mayor tamaño basal. ^[18]

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 ^[9]

El momento idóneo para la intervención de aorta en pacientes con VAB sin indicación de cirugía valvular sigue siendo incierto, debido a los pocos datos disponibles sobre la historia natural de la dilatación aórtica asintomática. El diámetro de la AoAsc es el parámetro más utilizado para valorar la dilatación aórtica y es el criterio principal para recomendar cirugía electiva en pacientes asintomáticos con aneurisma aórtico. Las guías vigentes proponen la cirugía de reparación de raíz aórtica o sustitución de AoAsc en pacientes con VAT si el diámetro de la raíz aórtica o de la AoAsc es ≥ 55 mm. ^{[32] [33] [34]} Se recomienda un límite inferior (≥ 50 mm) en pacientes con síndrome de Marfan y VAB. Los pacientes con VAB probablemente se encuentren entre los dos extremos de un espectro de condiciones representado por el síndrome de Marfan y el aneurisma de AoAsc degenerativo, y los criterios de tamaño para la intervención quirúrgica deben estar a medio camino entre los que se han establecido para ambas enfermedades (50 y 55 mm respectivamente). En el caso de los pacientes con factores de riesgo como la coartación aórtica, la estenosis aórtica grave o los familiares de primer grado con antecedentes de rotura o disección aórtica, se recomienda la intervención quirúrgica cuando la AoAsc sea ≥ 50 mm y, en casos de sustitución valvular aortica electiva, si es ≥ 45 mm. Tradicionalmente, se ha considerado una tasa de crecimiento de 10 mm/año como

indicación para cirugía. Pero los avances de las técnicas de imagen han mejorado la reproducibilidad de las medidas. Por lo tanto, hay consenso en aceptar una tasa de crecimiento > 3 mm/año como el umbral para indicar cirugía. Además, los beneficios de la intervención deben compararse frente al riesgo quirúrgico, tanto del paciente (edad, comorbilidades, etc.) como del centro. En los mejores centros, la mortalidad de la cirugía electiva de AoAsc en jóvenes sin comorbilidades es aproximadamente del 2% [35]

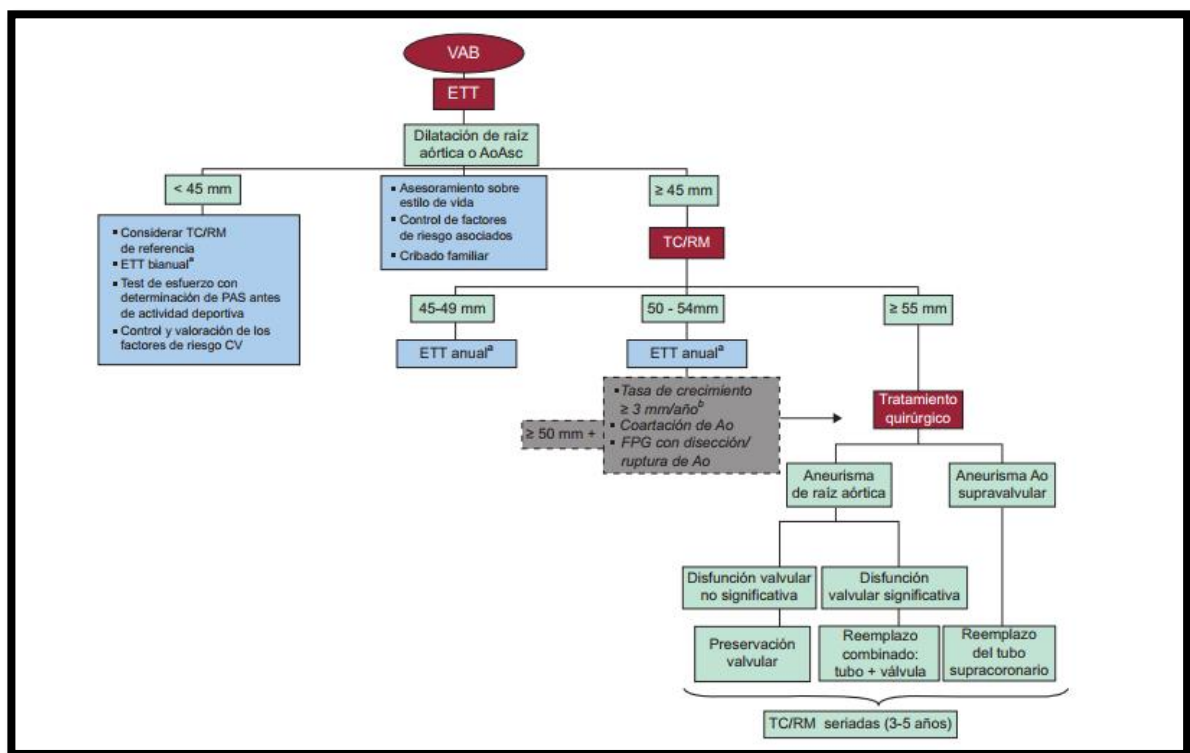


FIGURA 11. Algoritmo para la aproximación general del manejo y seguimiento de la dilatación aórtica en la válvula aórtica bicúspide. Ao: aorta; AoAsc: aorta ascendente; CV: cardiovascular; ETT: ecocardiografía transtorácica; FPG: familiares de primer grado; PAS: presión arterial sistólica; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VAB: válvula aórtica bicúspide. [18]

8.5 Disección aórtica

La disección de VAB es la complicación más temida en los pacientes con VAB. Ocurre generalmente en presencia de una válvula aórtica bicúspide

normofuncionante, pero también puede ocurrir con válvula aórtica bicúspide estenosada e incluso después del reemplazo valvular. Suele afectar la aorta ascendente, pero en pacientes de mayor edad se han reportado casos que han involucrado también la aorta descendente. Si bien su verdadera incidencia se desconoce con precisión su mortalidad es elevada, como cabría esperar.^[22] Dos estudios recientes sugieren que el riesgo es algo menor: en la serie de Toronto la incidencia de disección fue del 0,1% al año de seguimiento, mientras que en la serie de la Mayo Clinic no se registró ningún caso.^[14]

Una comparación entre 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, es decir, que a pesar de presentar tasas de crecimiento más rápido, los eventos adversos ocurren con una frecuencia similar y con diámetros aórticos parecidos.^[14] ^[27] Sin embargo, es importante resaltar que la disección de aorta ocurre a edades más tempranas en pacientes con VAB, lo cual se atribuye a una mayor prevalencia y a una progresión más rápida de la dilatación aórtica, que tiene lugar a una edad significativamente más temprana que los aneurismas idiopáticos.^{[22]- [28]} Se han descrito como factores de riesgo de disección de aorta el tamaño de la aorta, su elasticidad, el género masculino, la historia familiar, así como la presencia de otras lesiones como la coartación de aorta o el síndrome de Turner. Otros a tener en cuenta son la presencia de estenosis aórtica, disfunción valvular severa e hipertensión arterial sistémica.^[29]

8.6 Aneurisma de aorta

Los pacientes con VAB pueden experimentar dilatación progresiva de la aorta. Como resultado de esta dilatación se puede formar un aneurisma de la aorta ascendente y, rara vez, una disección de la aorta.

En los pacientes con VAB hay un aumento del riesgo de desarrollar aneurismas aórticos y disección. Desafortunadamente, la fisiopatología y el riesgo de enfermedad aórtica torácica en estos pacientes no han sido claramente identificados, sin embargo, se mencionaron dos mecanismos posibles: 1) el aumento de la carga hemodinámico en la aorta proximal con la consecuente dilatación aórtica progresiva, y 2) la presencia de necrosis quística de la media presente en casi la mitad de las muestras histológicas de arteria pulmonar y aorta de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico. Probablemente una apoptosis prematura de las células musculares lisas de la capa media de la aorta de pacientes con VAB, determinada genéticamente, se la causante de la enfermedad aórtica y formación de aneurismas. Este proceso estaría mediado por la actividad aumentada de la metaloproteinasa MMP2-9 a nivel de la matriz celular. ^[6]

Los resultados de los pacientes operados con VAB y aneurismas de aorta y VAB son satisfactorios en particular a edades no avanzadas y en ausencia de comorbilidades importantes. Los aneurismas de aorta ascendente asociados a la VAB se disecan en un rango equiparable a los aneurismas de otras etiologías, aunque la disección es más común en pacientes con aortas dilatadas. ^[30]

9. Anomalías congénitas asociadas

Varias anomalías vasculares han sido identificadas en asociación con la presencia de VAB, pero sólo dos son de importancia:

- Coartación de aorta: entre un 20 a 85% de los casos se acompaña de VAB. Además, la presencia de coartación de la aorta no tratada aumenta el riesgo de desarrollar estenosis aórtica, insuficiencia aórtica y disección de la aorta.
- Dominancia izquierda: a diferencia de los pacientes con VAT (el 90% de los casos existe dominancia derecha), en presencia de una VAB la dominancia es izquierda y generalmente el tronco principal izquierdo es menor a 5 mm de longitud. Las faltas de reconocimiento de estas asociaciones pueden resultar en la insuficiente preservación del miocardio en el momento de reemplazo valvular aórtico y un mayor riesgo de infarto de miocardio perioperatorio. [22]

10. Manejo Médico

Además del seguimiento por imagen sistemático, los pacientes con VAB deben recibir información sobre el riesgo de disección y formación de aneurisma aórtico, así como de los síntomas de presentación de una disección aórtica aguda.

Se debe modificar la actividad física y el estilo de vida, pues los deportes competitivos, de alta intensidad y de contacto son potencialmente peligrosos y pueden desencadenar una disección aórtica o rotura en aortas con dilatación más que leve (45 mm).

Los factores de riesgo cardiovascular asociados, como la hipertensión arterial, deben tener un control agresivo en estos pacientes. Los beta bloqueantes deben administrarse para retrasar o prevenir la dilatación de la raíz aórtica en los pacientes con VAB (en ausencia de insuficiencia aórtica grave).^[18]

El tratamiento médico de la VAB no incluye estatinas, que podrían limitar la dilatación aórtica reduciendo la expresión de metaloproteinasas de matriz y mejorando la función endotelial por incremento del óxido nítrico sintasa endotelial. Un reciente ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre pacientes con estenosis aórtica leve o moderada ha demostrado que las estatinas no modifican los eventos relacionados con la válvula o la progresión de la estenosis aórtica. Sin embargo, sólo un 5% de los participantes en el estudio tenían VAB. Se requiere de futuros estudios centrados en los efectos de las estatinas en la dilatación, la disección y la rotura de la AoAsc en pacientes con VAB.^[31]

CAPITULO II

11. Justificación

La asociación de VAB con estenosis e insuficiencia aórtica, disección aórtica y endocarditis infecciosa ha sido reconocida desde hace muchísimo tiempo y en la actualidad se dispone de múltiples estudios que han contribuido al conocimiento y manejo de los pacientes con VAB. Sin embargo, aún persisten sin aclarar muchos aspectos que plantean dificultades en la práctica diaria. No se conoce en profundidad cuales son los predictores de aparición de la disfunción valvular o de la dilatación aórtica. La presente revisión ha tenido como objetivos recabar información sobre la incidencia, patología e historia natural de la VAB, así como remarcar la importancia de detectar aquellas patologías asociadas que por frecuencia e importancia clínica no deben ser omitidas.

CAPITULO III

12. Objetivos

Determinar las características clínicas y las complicaciones de los pacientes con válvula aórtica bicúspide que fueron operados en el departamento de cardiología del hospital universitario de la UAI durante el periodo comprendido entre 2005 y 2016.

CAPITULO IV

13. Metodología

Tipo de estudio: retrospectivo - descriptivo - analítico.

Población en estudio: pacientes internados y operados en el departamento de Cardiología del Hospital Universitario de la UAI con diagnóstico de válvula aórtica bicúspide demostrada por Ecocardiograma durante el período 2005 - 2016.

Procedimiento: Se revisaron 196 historias clínicas de pacientes internados y operados por el servicio de cirugía cardiovascular por estenosis y/o insuficiencia aórtica, de los cuales se identificaron 43 pacientes con VAB demostrada por ecocardiografía, en los que se analizaron las manifestaciones clínicas y las complicaciones que motivaron la indicación quirúrgica.

CAPITULO V

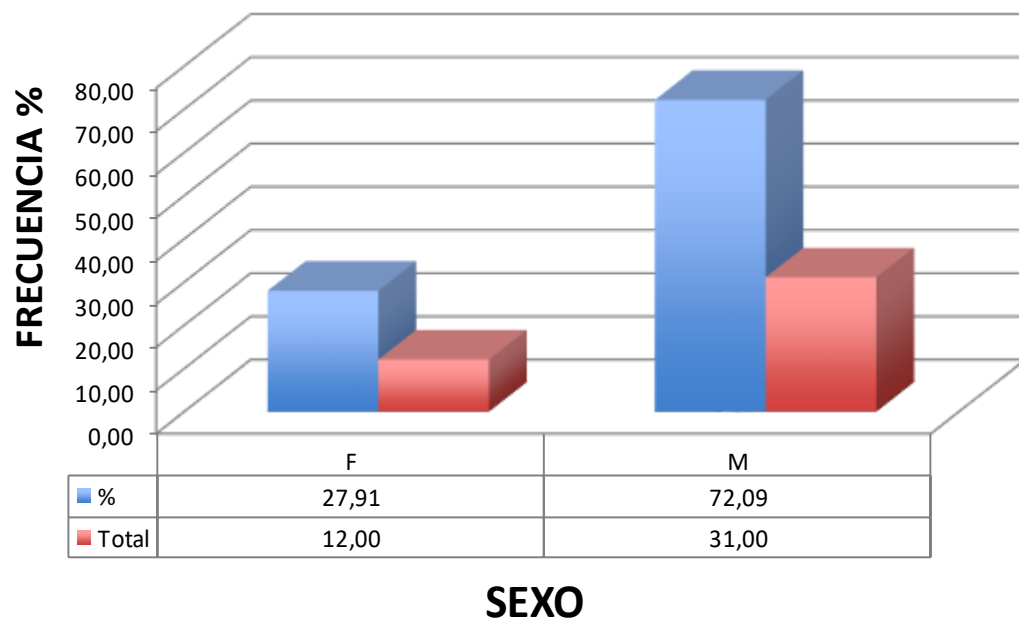
14. Resultados

14.1. Descripción sociodemográfica de la muestra

14.1.1. Sexo

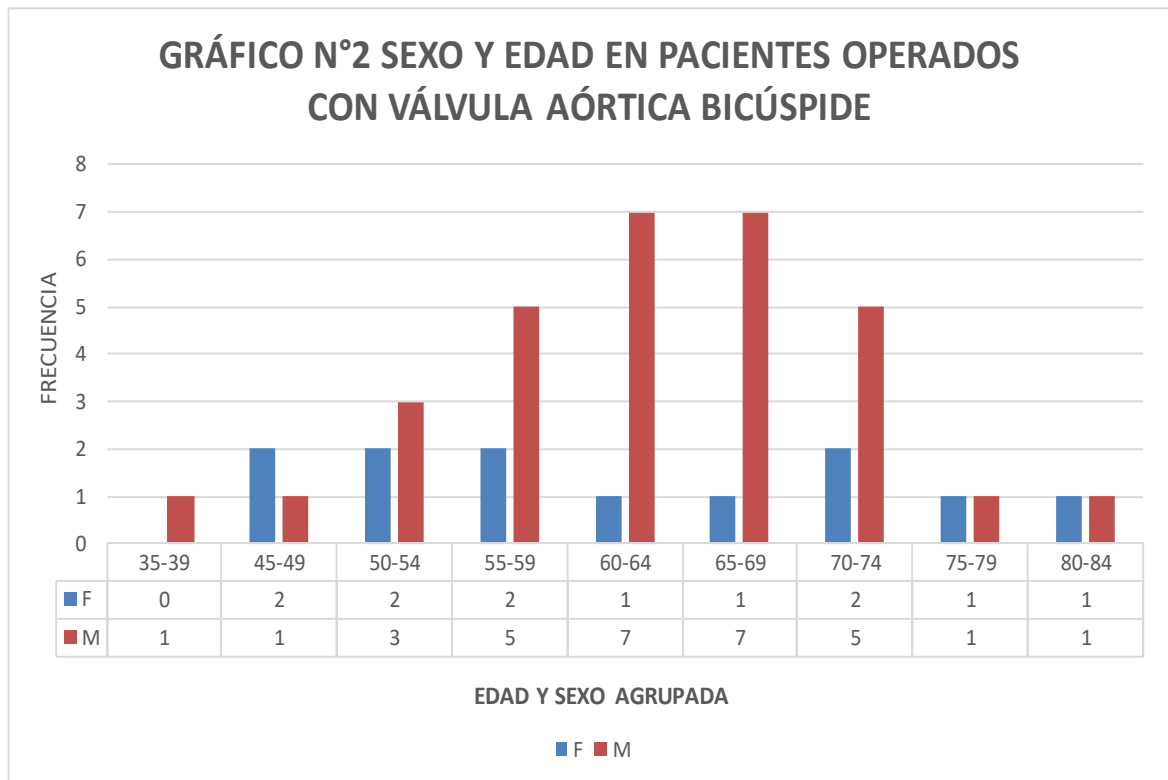
De los 43 pacientes incluidos, 31 (72,09%) fueron hombres, mientras que los 12 pacientes restantes (27,91%) fueron de sexo femenino.

GRÁFICO Nº 1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO, EN PACIENTES OPERADOS CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE



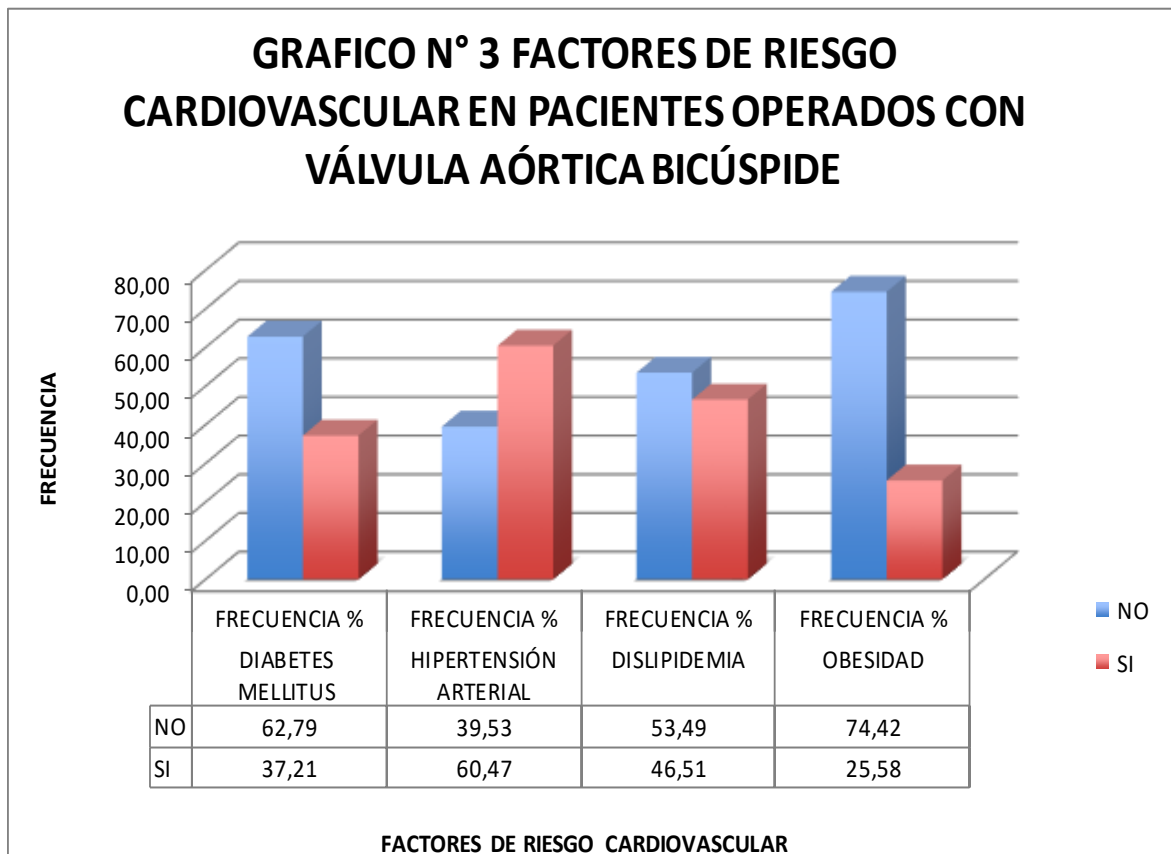
14.1.2 Edad y sexo

La edad promedio fue de 64.5 años. Según la agrupación de la edad en relación con el sexo, en el sexo masculino se sitúan entre los 60 a 69 años y en el sexo femenino entre los 50 a 59 años.



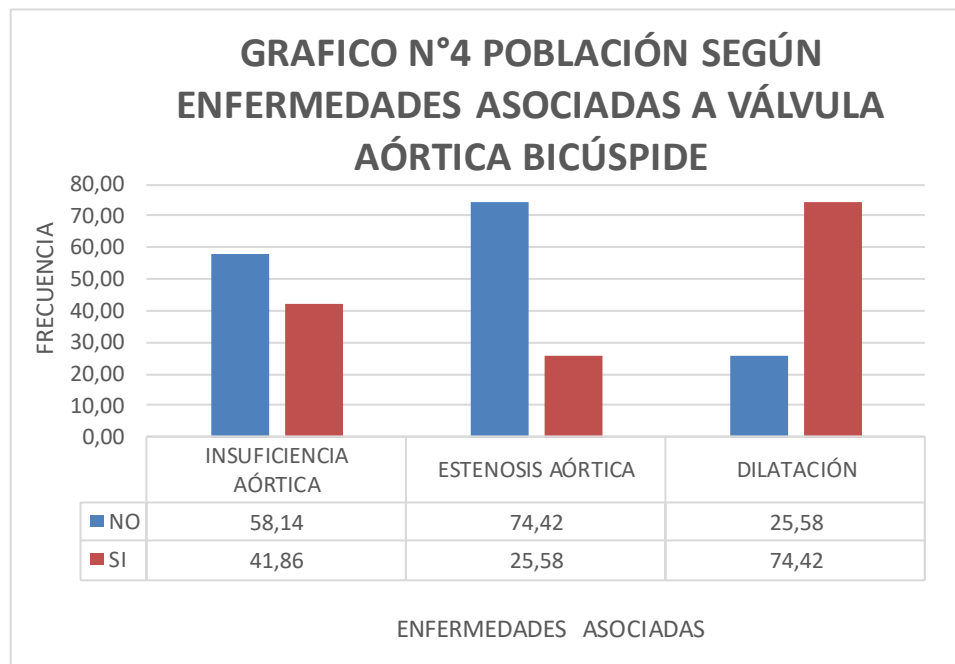
14.2. Factores de riesgo cardiovascular

Todos los pacientes presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV), siendo la hipertensión arterial el FRCV más frecuente asociado a VAB, seguido por la dislipemia, diabetes y obesidad.



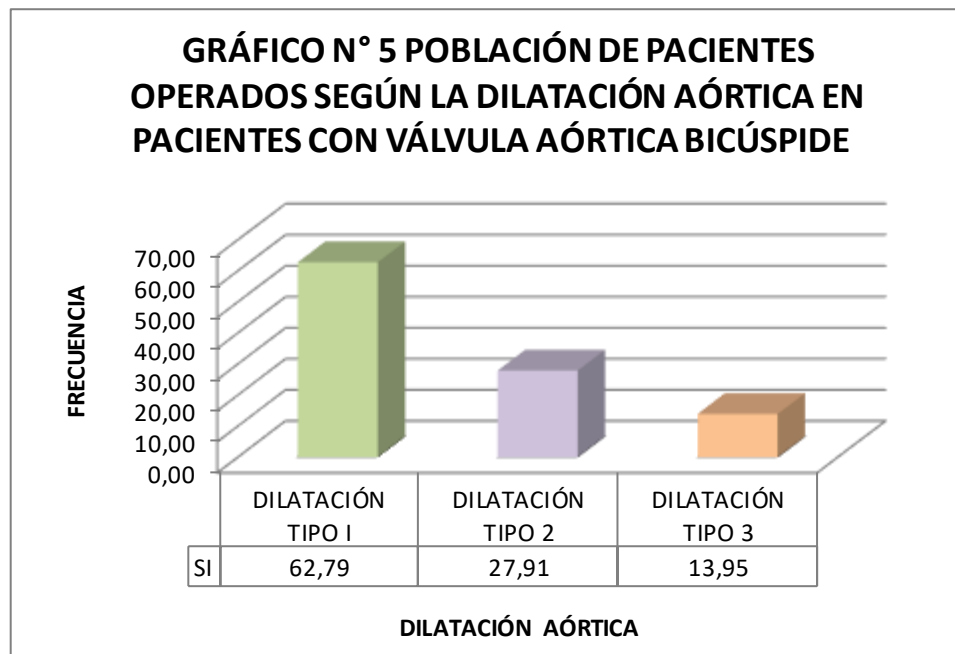
14.3. Alteraciones asociadas

Dentro de las patologías asociadas a válvula aórtica bicúspide, se observa en el gráfico 4 que la dilatación, y la insuficiencia aortica son las enfermedades más frecuentes en la muestra.



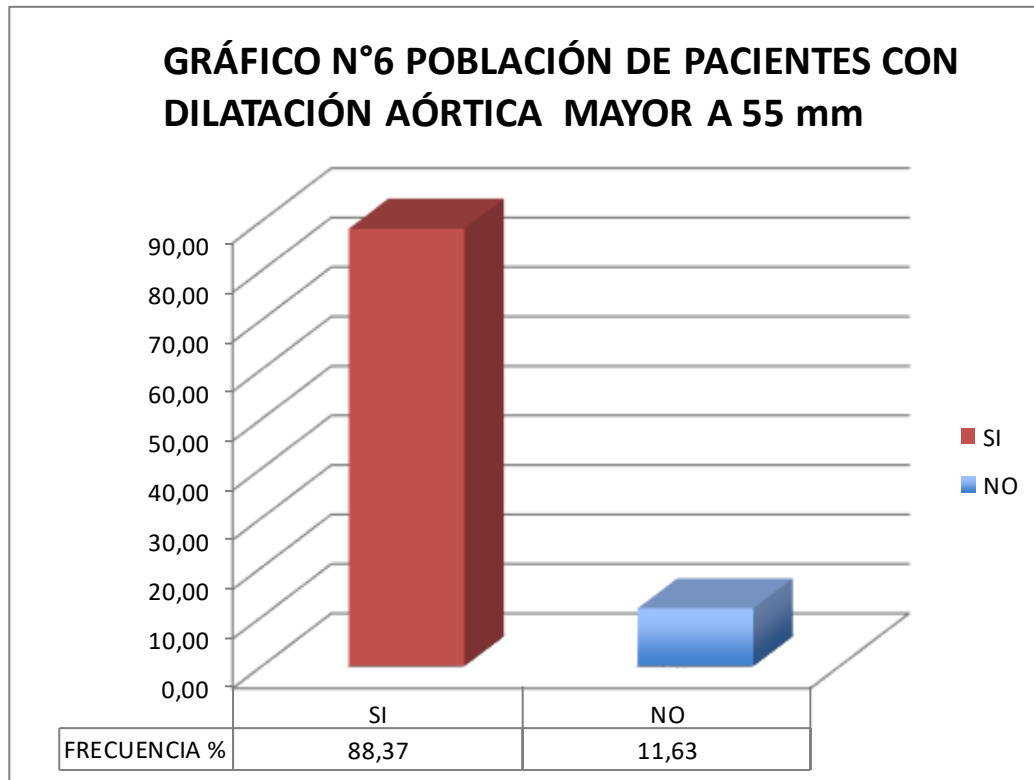
14.4. Dilatación de Aorta Ascendente

La dilatación de la válvula aórtica en pacientes con VAB estuvo presente en todos los pacientes siendo la dilatación tipo 1 la más frecuente en la muestra de estudio, seguida del tipo 2 y 3.



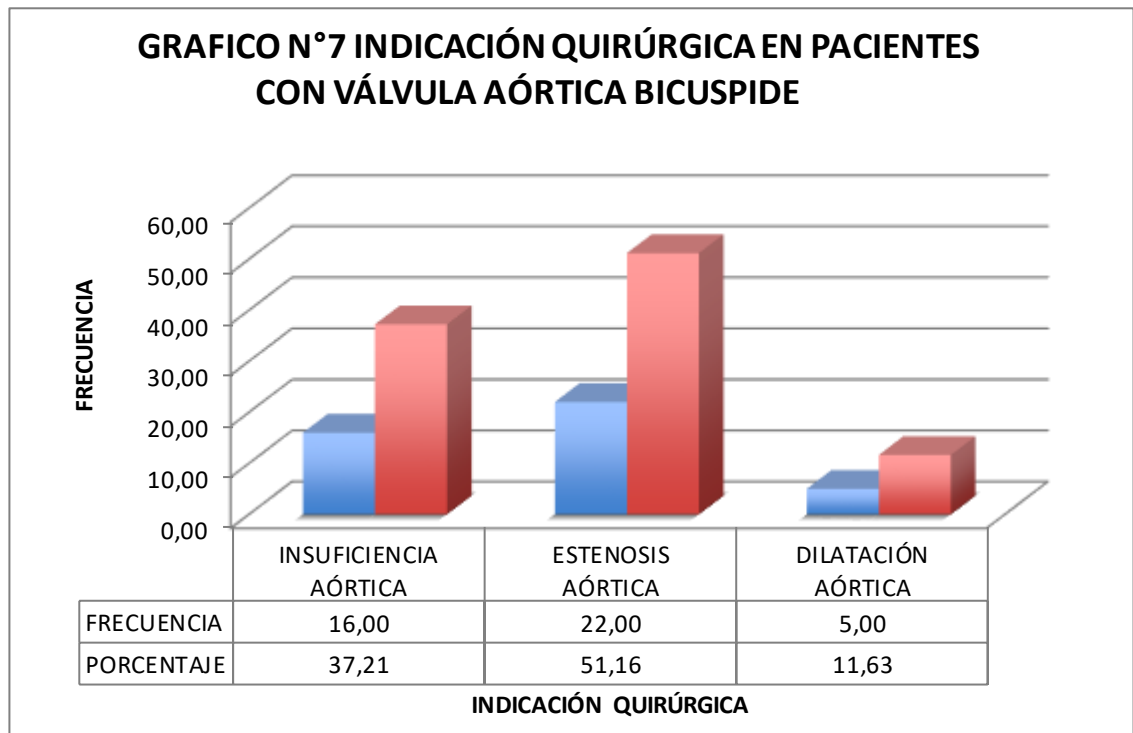
14.5. Grados de Dilatación Aórtica

Con relación a la dilatación de la aorta ascendente en pacientes con VAB, en el 88.3% esta fue mayor a 55mm y sólo en el 11.6% restante fue menor a 55mm.



14.6 Indicaciones de Cirugía

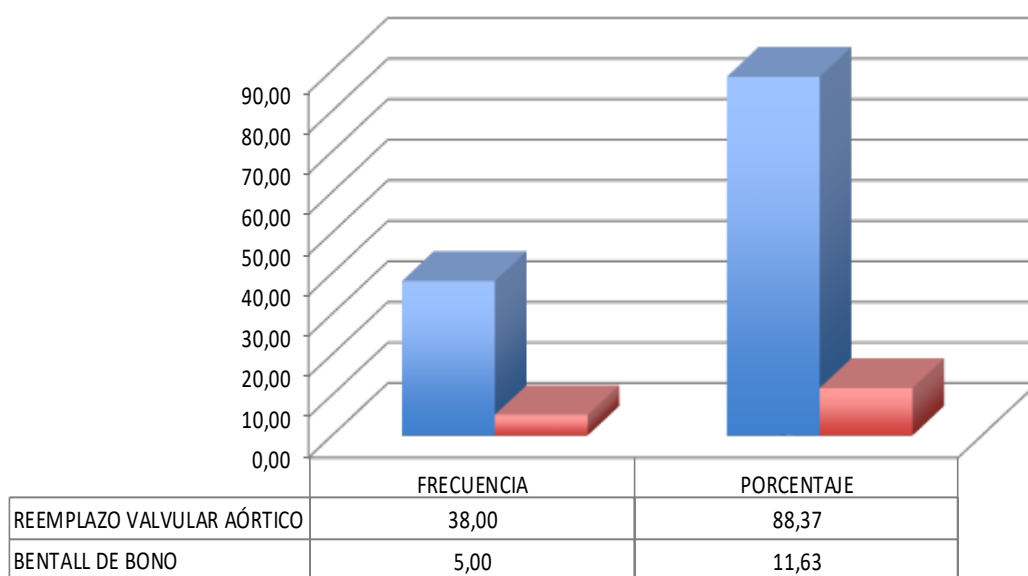
La estenosis aórtica y la insuficiencia aortica fueron las causas más frecuentes de cirugía.



14.7 Cirugías Combinadas

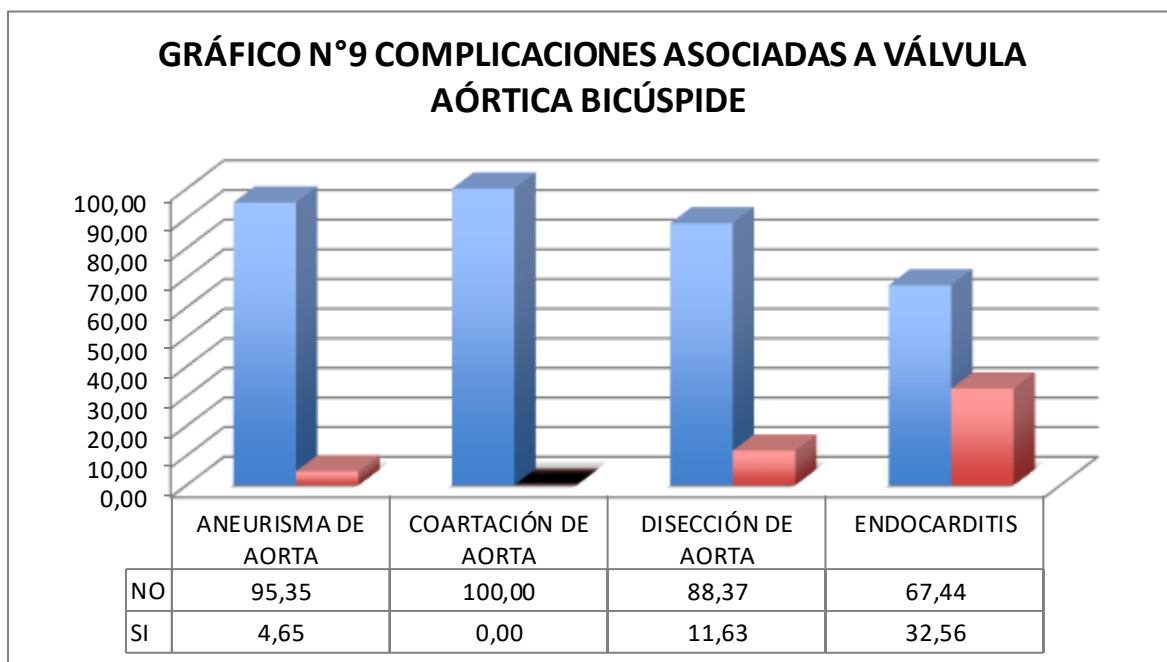
Dentro de las cirugías combinadas asociadas a VAB, el reemplazo valvular aórtico fue el más frecuente con 38 pacientes que corresponden al 88.3 % seguido de la cirugía de Bentall de Bono con cinco pacientes que corresponden al 11.6%.

GRAFICO N°8 POBLACIÓN DE PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍAS COMBINADAS



14.8. Complicaciones asociadas

En el grafico 9 se muestran la cantidad de pacientes que presentaron complicaciones siendo la endocarditis la más frecuente (32.5 %) seguida de la disección de aorta (11.5%).



CAPITULO VI

15. Conclusiones

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la forma más común de cardiopatía congénita afectando el 0,5-2% de la población general. El patrón de herencia de VAB es autosómica dominante con penetrancia variable en algunos estudios o poligénica en otros. Existen diferentes variantes anatómicas siendo la VAB tipo A la forma más frecuente.

La VAB tiene una elevada prevalencia de dilatación de AoAsc cuyo reconocimiento es de vital importancia para realizar un seguimiento de su eventual progresión con técnicas de imagen, para el control exhaustivo de la hipertensión arterial si existiera, y para la conducta quirúrgica. Una vez que el diámetro de la AoAsc alcanza los 45 mm está indicado realizar una ecocardiografía anual o en su defecto mediante RM o TC.

Aunque los datos sobre la intervención profiláctica son escasos, la indicación electiva de cirugía de la dilatación aórtica asociada a VAB se recomienda con diámetros de 50-55 mm, dependiendo de las características del paciente y la presencia de factores de riesgo. El control ecocardiográfico debe aconsejarse a los familiares de primer grado de pacientes con VAB ya que la probabilidad de detectar alteraciones aórticas o valvulares silentes es considerable y el diagnóstico precoz puede contribuir a reducir la morbilidad y la mortalidad de esta condición.

Aunque existen numerosos factores de riesgo asociados a dilatación aórtica la presencia de presión arterial elevada es la más frecuente observándose en el 60.4 % de la muestra.

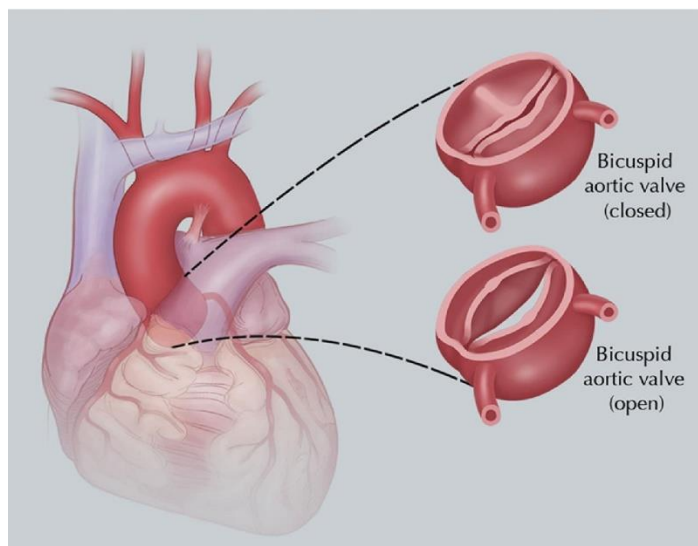
Con relación a las complicaciones, la endocarditis fue la más frecuentemente observada con un porcentaje de 32.5%, seguida de la disección aórtica que se observó en 5 de los 43 pacientes. Finalmente, la mayoría de los 43 pacientes tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente por estenosis aórtica seguido de insuficiencia aórtica y dilatación aórtica.

CAPITULO VII

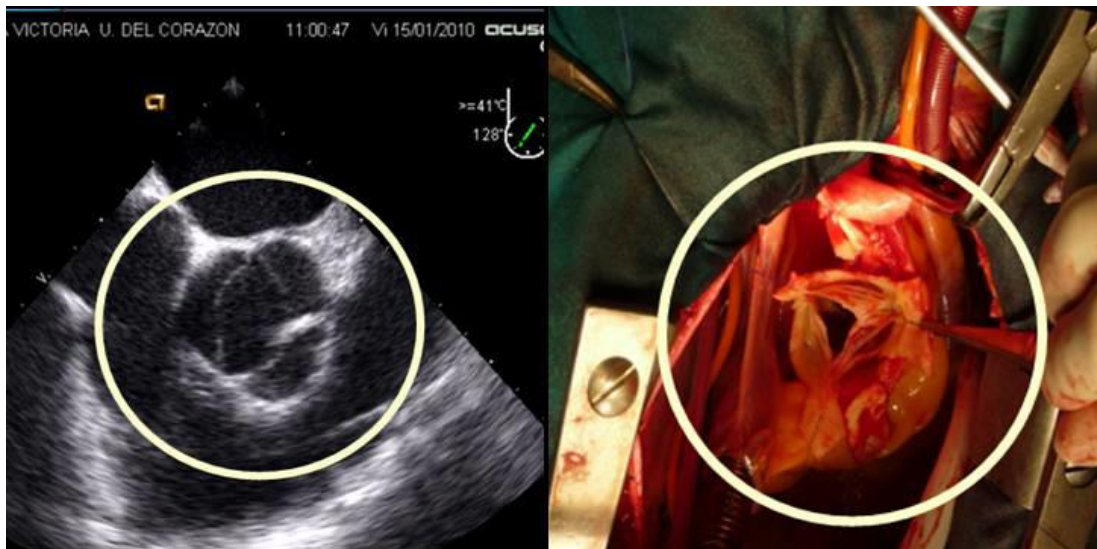
16. Limitaciones

Por tratarse de un estudio retrospectivo y llevado a cabo en un número reducido de pacientes los resultados no pueden generalizarse a todos los pacientes con VAB, se requiere de un mayor número de pacientes para confirmar los resultados observados en esta muestra.

ANEXOS



Anexo 1: Válvula Aortica Bicúspide.



Anexo 2. Imagen de VAB con eco transesofágico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. S. E. a. Angelini A, "The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets," *Thorac Cardiovasc Surg*, pp. 362-367, 1998.
- [2] G. H. e. a. Braverman AC, "The bicuspid aortic valve.," *Curr Probl Cardiol*, no. 30, pp. 470-522, 2005.
- [3] M. VA., "Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis.," vol. 1, pp. 1026-1027, 1972.
- [4] E. W. Larson EW, "Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases," *Am J Cardiol*, vol. 53, pp. 849-855, 1984.
- [5] G. R. e. a. Nanda NC, "Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve," *circulation*, vol. 49, pp. 870-875., 1974.
- [6] R. K. K. a. Ryan R. Davies, "Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve," *Ann Thorac Surg*, vol. 83, pp. 1338-1344, 2007.
- [7] B. M. e. a. Basso C, "An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve," *Am J Cardiol*, vol. 93, pp. 661-663, 2004.
- [8] E. G. M., "Bicuspid aortic valve and associated aortopathy: An update," *semin thoracic surg*, vol. 25, pp. 310-316, 2014.
- [9] D. V. e. a. Michelena HI, "Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community.," *Circulation*, vol. 117, pp. 2776-2784, 2008.
- [10] I. R.-B. e. a. Juan Robledo-Carmona a, "Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families," *International Journal of Cardiology*, vol. 168, pp. 3443-3449, 2013.
- [11] S. J. J. M. Abdulkareem N, "Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy," *Interac Crdiovasc Thorac Surg*, vol. 17, pp. 554-559, 2013.

- [12] D. A. F. e. a. Fernandez B, "Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 54, pp. 2312-2318, 2009.
- [13] E. W. T. e. a. Sabet HY, "Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases.," *Mayo Clin Proc*, vol. 74, pp. 14-26, 1999.
- [14] S. C. Siu SC, "Bicuspid aortic valve disease.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, pp. 2789-2800, 2009.
- [15] M. A. R. J. e. a. Garg V, "Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease.," *Nature*, vol. 437, pp. 270-274, 2005.
- [16] A. Z. e. a. Mohamed SA, "Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve.," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 345, pp. 1460-1465, 2006.
- [17] E. A., " Bicuspid aortic valve and aortic root disease," *Curr Cardiol Rep*, vol. 13, pp. 234-241, 2011.
- [18] G. T.-T. E. a. Amelia Carro, "Dilatacion Aortica en valvula aortica bicuspidе," *Rev Esp cardiologia*, vol. 65, pp. 977-981, 2012.
- [19] J. T. e. a. Tzemos N., "Los resultados en adultos con válvulas aórticas bicúspides," *JAMA*, vol. 300, pp. 1317-1325, 2008.
- [20] S. M. Mack G, "Aortic and pulmonary stenosis.," *Pediatr Rev*, vol. 21, pp. 79-85, 2000.
- [21] H. A. e. a. Huntington K, "A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 30, pp. 1809-1812, 1997.
- [22] C. Ward, "Clinical significance of the bicuspid aortic valve," *Heart*, vol. 83, pp. 81-85, 2000.
- [23] R. M. M. A. e. a. Hahn RT, "Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 19, pp. 283-288, 1992.
- [24] W. A. e. a. Pachulski RT, "Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve.," *Am J Cardiol*, vol. 67, pp. 781-782, 1991.
- [25] C. C. e. a. Clarence Khoo, "Patterns of aortic dilatation in bicuspid aortic valve-associated aortopathy," *Journal of the american society of echocardiography*, vol. 26, no. 6, 2013.
- [26] S. C. S. Subodh Verma, "Aortic Dilatation in patients With Bicuspid Aortic valve," *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, pp. 1920-1929, 2014.
- [27] K. R. M. D. e. a. Davies RR, "Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve.," *Ann Thorac Surg*, vol. 83, pp. 1338-1344, 2007.

- [28] R. W. Roberts CS, "Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 17, pp. 712-716, 1991.
- [29] H. V. R. D. e. a. Matura LA, "Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome.," *Circulation*, vol. 116, pp. 1663-1670, 2007.
- [30] M. S. G. A. e. a. Russo CF, "Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results.," *Ann Thorac Surg*, vol. 74, no. , pp. 1773-1776, 2002.
- [31] P. T. B. K. e. a. Rossebø AB, "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis.," *N Engl J Med*, vol. 359, no. 1343-56, 2008.
- [32] C. B. K. C. D. L. A. J. e. a. Bonow RO, "guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.," *ACC/AHA, circulation*, vol. 114, pp. 84-231, 2006.
- [33] B. G. e. a. .. Hiratzka LF, "for the diagnosis and management of patients with thoracic disease.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, pp. 27-129, 2010.
- [34] B. H. e. a. Vahanian A, " Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology.," *Eur Heart J*, vol. 28, pp. 230-6, 2007
- [35] C. J. B. R. e. a. Forteza A, " Cirugía de preservación valvular en 120 pacientes con aneurismas de la raíz aórtica.," *Rev Esp Cardiol* , vol. 64, pp. 470-5, 2011.