

TESI DOCTORAL

VÁLVULA AÒRTICA BICÚSPIDE EN PACIENTS AMB ARREL AORTICA
DILATADA: ANÀLISI DE LA PREVALENÇA, DELS FACTORS PREDICTORS I
RELACIÓ AMB LA INSUFICIÈNCIA AÒRTICA

Autor: Josep Maria Alegret i Colomé

Dirigida pel Dr. Xavier Borràs i Pèrez

Tutor: Dr. Antoni Bayés de Luna

Departament de Medicina. Facultat de Medicina.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Any 2004.

ÍNDEX

	Pàgina
1) RESUM	4
2) HIPÒTESIS I OBJECTIUS	8
3) JUSTIFICACIÓ	9
4) INTRODUCCIÓ	
- Anatomia de la vàlvula aòrtica i de l'arrel aòrtica	10
- Vàlvula aòrtica bicúspide	
i. Anatomia	14
ii. Morfogenètica i herència	16
iii. Prevalença	21
iv. Diagnòstic	23
v. Implicacions clíniques	24
- Dilatació de l'arrel aòrtica	
i. Concepte	29
ii. Classificacions	30
5) PACIENTS I MÈTODES	
- Fase I: definició d'un model predictiu	
i. Pacients	33
ii. Definició de les variables	33
- Fase II: validació del model predictiu	37
- Fase III: anàlisi global	37
- Anàlisi estadística	37
6) RESULTATS	
- Anàlisi inicial: definició d'un model predictiu	
i. Prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide	38
ii. Variables relacionades	40
iii. Descripció d'un model predictiu	43
- Validació del model predictiu	46

- Anàlisi descriptiu conjunt	
i. Prevalença global de vàlvula aòrtica bicúspide	48
ii. Definició de la morfologia de la vàlvula aòrtica	48
mitjançant ecocardiografia	
iii. Característiques de la insuficiència aòrtica en	
pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica	50
7) DISCUSSIÓ	
- Principals troballes	59
- Elevada prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide:	
relació entre vàlvula aòrtica bicúspide i arrel aòrtica dilatada	59
- Variables clíniques relacionades amb vàlvula aòrtica bicúspide	64
- Implicacions clíniques	
i. Anàlisi de la morfologia de la vàlvula aòrtica	68
ii. Insuficiència aòrtica en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica	
a. Prevalença d'insuficiència aòrtica	71
b. Relació dels diàmetres de l'arrel aòrtica absoluts i	
indexats amb la insuficiència aòrtica	73
c. Efecte de la morfologia valvular en la presència	
d'insuficiència aòrtica	76
iii. Modificació de les pautes de seguiment en pacients amb	
vàlvula aòrtica bicúspide	
a. Control de la progressió de la disfunció valvular	77
b. Prevenció de la progressió de la dilatació i de la	
dissecció aòrtica	78
c. Valoració prequirúrgica de la morfologia valvular aòrtica	80
8) LIMITACIONS	84
9) CONCLUSIONS	85
10) BIBLIOGRAFIA (inclou annex amb article publicat)	86

RESUM

Introducció

Encara que la presència d'una vàlvula aòrtica bicúspide s'ha relacionat amb una elevada prevalença d'arrel aòrtica dilatada, la prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb arrel aòrtica dilatada és desconeguda. El mètode de rutina per l'estudi morfològic i funcional de la vàlvula aòrtica és l'ecocardiograma. En pacients amb arrel aòrtica dilatada és freqüent detectar una insuficiència aòrtica. No està definit, però, l'efecte del diàmetre de l'arrel aòrtica i de la morfologia de la vàlvula sobre la presència i severitat de la insuficiència aòrtica.

Objectius

Objectiu principal: definir la prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb arrel aòrtica dilatada i detectar possibles variables predictores.

Objectius secundaris: 1) analitzar la utilitat de combinar l'ecocardiograma transtoràcic i transesofàgic en la definició de la morfologia de la vàlvula aòrtica, i 2) estudiar en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica els factors implicats en la insuficiència aòrtica.

Mètodes

Consta de 3 fases:

- Fase I: *anàlisi de la prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide, amb l'estudi de les variables predictores i la creació d'un model predictiu.*

S'estudiaren 113 pacients consecutius amb arrel aòrtica dilatada. La morfologia de la vàlvula aòrtica es va analitzar mitjançant un

ecocardiograma transtoràctic complementat amb un ecocardiograma transesofàgic quan va caldre. Es registraren diverses variables clíniques i ecocardiogràfiques. Es van analitzar mitjançant regressió logística les variables relacionades amb la presència d'una vàlvula aòrtica bicúspide, obtenint-se un model predictiu.

- Fase II: *validació prospectiva del model predictiu de VAB en arrel aòrtica dilatada.*

Posteriorment es va estudiar la morfologia de la vàlvula aòrtica de 61 pacients consecutius amb arrel aòrtica dilatada seguint la mateixa metodologia. Es va aplicar l'algoritme deduït a la fase I per a predir la morfologia valvular.

- Fase III: *anàlisi descriptiu conjunt del resultats.*

S'analitzen les dades dels 174 pacients registrats. S'estudià 1) la prevalença global de vàlvula aòrtica bicúspide, 2) la utilitat de l'ecocardiograma transtoràctic i transesofàgic en la definició de la morfologia de la vàlvula, i 3) l'efecte del diàmetre de l'arrel aòrtica i de la morfologia valvular sobre l'aparició i severitat de la insuficiència aòrtica.

Resultats

- Fase I

Es van detectar 21 pacients (20%) amb vàlvula aòrtica bicúspide. A l'anàlisi multivariant, l'edat <65 anys, l'estenosi aòrtica i la normotensió es relacionaven amb la presència de vàlvula aòrtica bicúspide. El model que incorporava aquestes variables identificava correctament la morfologia del 94% dels pacients. Quan 2 d'aquestes 3 variables eren presents, es predia

la presència d'una vàlvula aòrtica bicúspide amb elevada exactitud (sensibilitat 0.91, especificitat 0.95).

- Fase II

Aplicant l'algoritme proposat, es classificaren adequadament com a bicúspide o tricúspide el 90% dels casos. La sensibilitat per a identificar una vàlvula aòrtica bicúspide fou del 100%, mentre que la especificitat era del 89%.

- Fase III

1) La prevalença global de vàlvula aòrtica bicúspide va ser del 20%.

2) Combinant l'ecocardiograma transtoràcic i el transesofàgic es va definir la morfologia valvular aòrtica del 98% dels pacients. Amb l'ecocardiograma transtoràcic es va aconseguir definir el 89% de les vàlvules tricúspides i el 56% de les bicúspides ($p=0.001$). La presència d'una vàlvula bicúspide s'associava a major indefinició de la vàlvula a l'anàlisi multivariant.

3) A l'anàlisi multivariant, el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat per la superfície corporal i la fibrocalcificació valvular es relacionaven amb la presència i severitat de la insuficiència aòrtica. Havia una relació lineal entre diàmetre de l'arrel aòrtica indexat i grau d'insuficiència aòrtica que no s'observava, però, en el subgrup de pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide, on la principal causa de la insuficiència era el prolapse valvular aòrtic.

Conclusions

Hi ha una elevada prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb arrel aòrtica dilatada. Un model que incorpora l'edat, l'estenosi aòrtica i la tensió arterial prediu la morfologia de la vàlvula amb una elevada exactitud.

La combinació de l'ecocardiograma trastoràctic i transesofàgic és útil i permet definir la morfologia de la vàlvula aòrtica de quasi tots els pacients.

Cal considerar el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat en l'estudi de la insuficiència aòrtica. La relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica i presència i severitat de la insuficiència aòrtica té un comportament diferent segons la vàlvula sigui bicúspide o tricúspide.

En resum, cal considerar la presència d'una vàlvula aòrtica bicúspide a l'estudi ecocardiogràfic d'un pacient amb una arrel aòrtica dilatada. L'algoritme proposat pot ajudar a seleccionar en quins pacients cal estudiar més acuradament la morfologia valvular, incloent un ecocardiograma transesofàgic quan calgui, especialment quan tingui implicacions en el seguiment i en l'actitud quirúrgica.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

Els precedents de la literatura postulen que els pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide (VAB) tenen una major prevalença d'arrel aòrtica dilatada que la població general (1-5). No està descrita, però, la prevalença de VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica.

La hipòtesi principal planteja que els pacients amb arrel aòrtica dilatada tenen una elevada prevalença de VAB i que algunes variables clíniques poden ser predictores de VAB. Com diverses publicacions recolzen la relació entre VAB i degeneració de la capa mitjana aòrtica (6-12), s'assumeix que l'arrel aòrtica dilatada en pacients amb VAB seria conseqüència d'una malaltia primària de la paret de l'aorta mentre que en la majoria de pacients amb vàlvula aòrtica tricúspide (VAT) diversos factors clínics han pogut contribuir al dany de la paret i a la dilatació. Per tant, l'absència d'alguna variable ja descrita com a relacionada amb dilatació de l'arrel aòrtica podria ser predictora de VAB.

Com a hipòtesis secundàries, es postula el paper de l'ecocardiografia en la identificació de la morfologia valvular: 1) la morfologia de la vàlvula aòrtica és definible en quasi tots els pacients combinant ecocardiograma transtoràcic (ETT) i transesofàgic (ETE), i es valora la relació de l'arrel aòrtica dilatada amb la presència de insuficiència aòrtica: 2) la insuficiència aòrtica que es detecta en pacients amb té un comportament diferent depenent de la morfologia valvular.

Per tant, els objectius principals del present estudi seran: 1) descriure la prevalença de VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica, utilitzant l'ETT combinat amb l'ETE, i 2) estudiar possibles variables predictores de VAB, a partir

del registre de diverses variables clíniques i ecocardiogràfiques.

Objectius secundaris seran 1) valorar la utilitat de l'ETT en combinació amb l'ETE en la definició de la morfologia valvular aòrtica, i 2) estudiar les característiques de la insuficiència aòrtica dels pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica, relacionant-les amb diverses variables clíniques i ecocardiogràfiques.

JUSTIFICACIÓ

Conèixer la prevalença de VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica serà d'utilitat al realitzar l'estudi ecocardiogràfic per valorar les probabilitats *a priori* de trobar aquesta alteració. Detectar factors predictors ajudarà a focalitzar en quins subgrups de pacients cal fer un estudi més acurat. El fet de detectar una VAB tindrà implicacions en el maneig i seguiment del pacient. Conèixer la relació entre la insuficiència aòrtica, VAB i dilatació de l'arrel aòrtica tindrà importants implicacions en el seguiment i en la valoració de l'actitud quirúrgica.

INTRODUCCIÓ

Anatomia de la vàlvula aòrtica i de l'arrel aòrtica

La vàlvula aòrtica i l'arrel aòrtica constitueixen una unitat estructural.

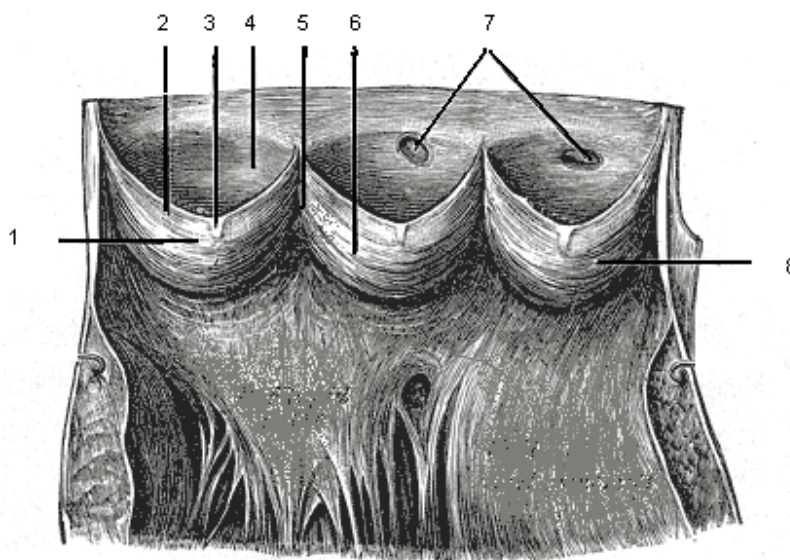
La vàlvula aòrtica pot ser considerada com una complexa estructura composta de diversos components (13). Aquests són les valves, els sinus aòrtics i els triangles fibrosos intervalvars del tracte de sortida subaòrtic (Figura 1). A diferència de les vàlvules aurículo-ventriculars, la vàlvula aòrtica (com la pulmonar) no té aparell tensor. Consta de tres valves que estan unides a la paret aòrtica en forma semilunar, motiu pel qual també s'anomenen vàlvules semilunars. No hi ha cap anell macroscòpic ni microscòpic que suporti la unió d'aquestes valves semilunars a la unió ventrículo-arterial (14), malgrat que aquesta zona habitualment s'anomena anell aòrtic. Els punts més alts de les unions de les valves a la paret aòrtica donen origen a les commissures, que es defineixen com les zones de contacte entre dues valves adjacents. Les valves es superposen quan estan en posició tancada, ja que l'àrea de la secció transversal de l'arrel aòrtica és menor que la suma de les àrees de les valves. La línia de tancament produïda per l'oposició de les valves adjacents és visible des de la cara ventricular, mesurant de 2 a 3 mm des de la vora lliure. Al bell mig de la vora lliure de cada valva es troba una petita protusió fibrosa que s'anomena nòdul d'Arantius. A cada costat del nòdul, hi ha dues àrees semilunars, que s'anomenen lúnules i que constitueixen les zones de les cúspides que s'ajunten durant el tancament de la vàlvula.

La visió des de la cara aòrtica mostra l'expansió de la paret aòrtica, que dona lloc als sinus de Valsalva. Cada sinus és l'expansió de la porció de l'arrel aòrtica que

suporta en forma semilunar la seva corresponent valva. Quan s'observen des de la cara ventricular, els sinus es veuen separats per triangles de teixit fibrós, que són més fins que la paret aòrtica que els constitueix. Els triangles intervalvars complementen la forma semilunar dels sinus. Aquestes àrees de teixit fibrós tenen els seus extrems a la unió de les commissures a la paret aòrtica i les seus bases a nivell de la vora proximal de les valves. Són aquests triangles els que separen i marquen la presència dels tres sinus a la vàlvula normal. La vàlvula normal, per tant, té tres valves separades per commissures, estant sostinguda cada valva pel seu propi sinus. Els triangles intervalvars limiten cadascun d'ells.

Els sinus i les valves s'anomenen d'acord amb l'origen de les artèries coronàries. Són, per tant, l'esquerre, el dret i el no coronàric. La comissura entre les valves coronàriques dreta i esquerra està situada anteriorment i més o menys oposada a una comissura de la vàlvula pulmonar. La comissura entre la valva coronàrica dreta i la no coronàrica està a la dreta i la que està entre la valva coronàrica esquerra i la no coronàrica es troba habitualment a l'esquerra. Els orificis de les artèries coronàries es localitzen en els sinus, habitualment per baix o al nivell de la inserció comissural. La dilatació dels sinus acaba a nivell dels àpexs de les commissures, on hi ha un anell ben definit. Aquest zona marca el punt de transició de l'arrel aòrtica a l'aorta ascendent i s'anomena unió sinotubular.

Figura 1. Diferents components de la vàlvula aòrtica. 1) valva no coronàrica, 2) lúnula, 3) nòdul d'Arantius, 4) sinus de Valsalva no coronàric, 5) triangle intervalvar, 6) valva coronàrica esquerra, 7) ostia coronaris, 8) valva coronàrica dreta



Histologia de l'aorta

Totes les artèries estan formades per tres capes concèntriques: la íntima, la mitjana i l'adventícia. Les artèries es poden dividir en dos grups: artèries elàstiques (de conducció) i artèries musculars (de distribució), existint entre elles formes de transició. L'aorta és una artèria elàstica, tenint per tant, les característiques histològiques típiques d'aquest tipus d'artèria, les quals es descriuen a continuació (15).

L'íntima està constituïda per dues capes: l'endoteli i el subendoteli. L'endoteli està format per una capa única de cèl.lules endotelials que constitueixen una túnica contínua en contacte amb la sang. L'endoteli té una matriu extracel.lular formada pel glicocàlix i la membrana basal, ambdós components produïts per les cèl.lules

endotelials. La matriu té una triple funció: de suport de la cèl·lula endotelial, de filtre de macromolècules i moduladora de la funció cel·lular. El *subendoteli* es situa immediatament per sota de les cèl·lules endotelials, en ell es troba una petita quantitat de cèl·lules musculars llises. La íntima està separada de la capa mitjana per una làmina de fibres elàstiques, la làmina elàstica interna, que és una capa de teixit elàstic fenestrada. L'endoteli sintetitza substàncies vasoactives que regulen el to vascular i modulen la permeabilitat vascular. Entre elles es cita l'òxid nítric, la prostaciclina, el factor hiperpolaritzant, el tromboxà A₂, radicals lliures, l'endotelina-1, prostaglandines i l'enzim convertidor de l'angiotensina.

La *capa mitjana* de l'aorta té un gruix d'aproximadament 1 mm i està formada per unitats músculo-elàstiques concèntriques. A l'aorta ascendent humana se'n troben unes 55-60. Cada unitat està formada per una làmina de fibres elàstiques i cèl·lules musculars llises, fibres d'elastina i de colagen, fascicles de colagen i proteoglicans. Les làmines elàstiques es disposen formant hèlixs, estan fenestrades i interconnectades per branques i constituïdes en un 90% d'elastina. Les cèl·lules musculars llises secreten les proteïnes necessàries per a la formació de les fibres elàstiques, aquestes són la proelastina i les glicoproteïnes. A més a més produeixen colagen i glicosaminoglicans.

L'*adventícia* de les grans artèries està poc desenvolupada, estant formada per diversitat de cèl·lules, fibres de colagen i fibres elàstiques, així com vasos limfàtics, fibres nervioses i vasos sanguinis, que s'anomenen vasa vasorum. A nivell de l'aorta toràctica també es troben vasa vasorum al terç extern de la capa mitjana.

Vàlvula aòrtica bicúspide

Anatomia

Malgrat que totes les VAB tenen per definició dues cúspides, existeixen importants variacions en relació al tamany de les valves, la presència i característiques del rafe i altres troballes com són la calcificació, la fibrosi i la fusió comissural.

A la majoria de VAB s'observa una cresta fibrosa o rafe, que representa el lloc de la fusió congènita de dues valves originals. Es pot detectar en al voltant del 75% de VAB, (entre el 59% i el 88%) (16). Aquest rafe pot presentar diferent longitud i ser sòlid o fenestrat. Quan les valves són de mida diferent, el rafe es situa a la valva de major tamany. En la majoria de casos es localitza entre la valva coronàrica dreta i l'esquerra (75%), determinant que la comissura tingui una distribució horitzontal a l'ecocardiograma, malgrat que existeixen moltes variants anatòmiques. Els número de sinus de Valsalva estarà en relació a la presència o no de rafe. Quan hi ha un rafe fusionat hauran tres sinus i quan es tracti d'una vàlvula amb dues valves sense rafe, habitualment trobarem dos sinus (14).

A la majoria de VAB les dues cúspides tenen un tamany diferent. Els percentatges de vàlvules amb dues valves de diferent tamany varia segons les sèries, anant des del 14-30% en dos treballs en pacients amb estenosi aòrtica (17, 18) fins al 95% en una sèrie que analitzava pacients amb VAB sotmesos a recanvi valvular aòrtic de qualsevol causa (16). Globalment, podem afirmar que la majoria de treballs recullen una clara preferència per la desigualtat en el tamany de les dues valves (19).

Freqüentment existeix calcificació valvular, que està en clara relació amb l'edat. Típicament s'inicia a nivell del rafe per a estendre's posteriorment a ambdues cúspides i l'anell valvular, donant lloc freqüentment a una forma en T (Figura 2). La calcificació s'extén difusament al llarg de tot el cos de les valves, a diferència de les vàlvules tricúspides, on apareix preferentment en forma de dipòsits nodulars sobre una valva fibrosada (20)

Pot haver un prolapse o retracció de les valves, que són causa d'insuficiència aòrtica. També pot contribuir a la regurgitació la presència d'una indentació central a la vora lliure de la vàlvula fusionada (16).

A més a més de la distribució de la calcificació, característiques del rafe i la presència de prolapse, altres característiques poden ajudar a diferenciar una VAB d'una vàlvula inicialment tricúspide amb fusió comisural com a conseqüència d'una afectació reumàtica o d'algun altre procés inflamatori. Així, les valves post-inflamatòries tenen les vores lliures severament distorsionades i fusionades, donant lloc freqüentment a un orifici central trirradiat. A l'estudi anatomo-patològic, l'examen de la vàlvula a simple vista habitualment permet diferenciar-ho. Quan hi ha dubtes, l'examen histològic mostra que no hi ha teixit al rafe de la valva congènita bicúspide, mentre que les valves post-inflamatòries tenen evidència d'una valvitis prèvia (21).



Figura 2. Imatge d'una vàlvula aòrtica bicúspide. L'asterisc assenyala la cúspide de més tamany. Les fletxes amb barra marquen les dues comissures i les fletxes sense barra un rafe fibrosat.

Morfogenètica i herència

Morfogenètica

S'han postulat diverses teories per explicar la gènesis d'una VAB. Aquestes proposen diversos aspectes que afecten a alteracions en l' hemodinàmica fetal, alteracions en el comportament de les cèl.lules de la cresta neural cardíac i anomalies en els factors transcripcionals.

S'ha proposat que un VAB sigui conseqüència d'alteracions en la relació dels fluxos al tracte de sortida ventricular (22, 23). Una disminució desproporcionada del flux al tracte de sortida del ventricle esquerre donaria lloc a que dues valves no es separessin. D'acord amb això, la majoria de les anomalies congènites de les vàlvules semilunars serien conseqüència de lesions adquirides durant la vida fetal després de la valvulogènesi. Aquesta teoria es basa en el fet de que la VAB (i la

vàlvula pulmonar bicúspide) es relaciona amb anomalies cardíques congènites que afecten al tracte de sortida, com són la coartació aòrtica i la tetralogia de Fallot. S'han realitzat estudis experimentals que donen suport a aquesta teoria. En un estudi realitzat en embrions de pollastre als qui es practicava el lligament de la vena vitelina dreta, s'observà una significativa proporció de defectes septals així com de VAB (24). Recentment s'han realitzat estudis experimentals *in vitro* i *in vivo* que actualitzen la hipòtesi. *In vitro* s'ha descrit que les cèl.lules endotelials cardíques poden remodelar la seva estructura citosòlica i canviar la seva expressió genètica en resposta a forces induïdes pel flux (25, 26). En un estudi molt recent (27) realitzat en peixos zebra, s'ha observat que modificacions en el flux en el tracte d'entrada o de sortida s'associa amb malformacions valvulars i de les càmares cardíques.

Darrerament diversos estudis han introduït els factors transcripcionals com a peces importants en la morfogènesi valvular, on actuarien com a moduladors genètics. En un estudi realitzat en ratolins s'ha descrit que el factor nuclear de cèl.lules T activades (NF-AT) té un paper clau en la transformació de les cèl.lules endotelials del tracte de sortida, afectant selectivament el seu dèficit a la formació de les vàlvules semilunars (28). Recentment s'ha descrit també en ratolins que el dèficit d'òxid nítric-sintetasa endotelial (eNOS) s'associa amb una elevada incidència de VAB (29) en el que és el primer treball on es parla dels mecanismes moleculars implicats en aquesta anomalia. La eNOS està implicada en la maduració i diferenciació dels miocardiòcits (30) així com en el remodelatge vascular i en l'angiogènesi. Aquests autors van comparar ratolins *knockout* per a eNOS i ratolins normals, observant una elevada incidència de VAB en el grup amb

dèficit de eNOS (42% vs 0%). En aquest estudi el dèficit de eNOS no es va relacionar amb cap altra anomalia cardiovascular. Malgrat que no es descriu el mecanisme concret pel qual el dèficit d' eNOS donaria lloc a una VAB, s'especula en que l'eNOS seria un element transcripcional que es produiria per l'endoteli valvular en resposta a estímuls de la llum vascular, donant lloc el seu dèficit a una alteració en el remodelatge del tracte de sortida.

Una altra teoria atribueix la formació d'una VAB a una anomalia en el comportament de les cèl.lules de la cresta neural cardíaca. La cresta neural cardíaca dona lloc al ectomesènquima, el qual determina el desenvolupament de les artèries de l'arc aòrtic i del septum aorticopulmonar que divideix el tracte de sortida cardíac en el tracte pulmonar i el tracte aòrtic (31). En embrions quimèrics de codorniu, s'ha observat que cèl.lules ectomesenquimals de la cresta neural cardíaca colonitzen el primordi valvular aòrtic i pulmonar, indicant que estan implicades en la formació de les vàlvules semilunars cardíques (32). En humans, la VAB s'associa amb malformacions congènites de l'arc aòrtic, així com amb malformacions d'altres sistemes derivats de la cresta neural. En una sèrie de 109 pacients operats de coartació aòrtica, Kappetein (33) descriu una elevada prevalença d'anomalies no cardíques, en concret un 39%, especialment a nivell de coll i cap. Aquestes anomalies eren més freqüents en els pacients amb una vàlvula aòrtica bicúspide respecte als que la tenien normal (44% vs 8%). També s'ha descrit una família on hi havia una associació entre dissecció espontània del territori arterial cervicocefàlic i VAB (34). Dades procedents d'estudis en animals recolzen aquesta hipòtesi. Estudis observacionals en embrions de hámsters sirians (35) han mostrat que la fusió de dos dels coixinets de les vàlvules pulmonar

i aòrtica donen lloc a una VAB o a una vàlvula pulmonar bicúspide. En aquest estudi es va comprovar que aquesta anomalia es produïa en una etapa posterior a la septació troncoconal, la qual cosa aniria en contra de la teoria de l'alteració dels fluxos i recolza la hipòtesi d'un comportament anòmal de cèl.lules de la cresta neural cardíaca. Aquests autors han proposat un espectre en les anomalies de la formació de la vàlvula aòrtica que aniria des d'una vàlvula normal tricúspide, a una vàlvula bicúspide, trobant-se en mig formes intermèdies que serien vàlvules tricúspides amb una fusió més o menys extensa de la commissura dorsal i vàlvules bicúspides amb un rafe més o menys desenvolupat. Un altre aspecte d'aquest espectre aniria des de la vàlvula tricúspide cap a una vàlvula tricúspide amb un *rafe-like* afegit, fins una vàlvula pròpiament quatricúspide. La fusió total dels coixinets donaria lloc a una vàlvula pròpiament bicúspide, mentre graus de fusió menys extensos donaria lloc a una vàlvula tricúspide amb fusió d'una commissura. La divisió d'un dels tres coixinets donaria lloc a una vàlvula quatricúspide (36). Com es pot deduir, encara queda per definir el mecanisme concret i la possible alteració genètica que justifiquin la formació d'una VAB. Donada la complexitat de la formació valvular i les variants fenotípiques, poden estar implicats diversos mecanismes.

Anomalies relacionades

L'anomalia que més freqüentment es relacionen amb la VAB és la *coartació aòrtica*. Malgrat que només al voltant del 1.5 % de pacients amb VAB estan afectes d'una coartació aòrtica (16), és molt freqüent la presència d'una VAB en pacients afectes de coartació aòrtica, xifrant-se la prevalença al voltant del 50%

(23, 37). També es poden trobar *anomalies en l'origen de les artèries coronaries*. Diversos articles citen casos de VAB amb un origen coronari anòmal, sigui de manera aïllada (38-40) o associat a altres anomalies cardíques (41-43). S'ha citat un percentatge de dominància coronària esquerra major de l'habitual, que es xifra al voltant del 25% (44, 45). També es descriu una major prevalença de l'esperada de VAB en pacients amb *comunicació interventricular* i *tetralogia de Fallot* (46, 47). Malgrat que s'ha citat algun cas d'associació entre *miocardiopatia hipertròfica* i VAB a l'era de l'eco en mode M, aquesta relació no s'ha descrit posteriorment (48). S'han descrit diverses *anomalies genètiques* amb una prevalença de VAB major de l'esperada. Entre elles, les més destacables són la síndrome de Turner (que també s'associa a dilatació i dissecció aòrtica) (49, 50), la de Williams (51), la síndrome mà-cor (52) i la síndrome de Rubinstein-Taybi (53).

Història familiar

La presència d'una VAB s'associa a més probabilitats de què un familiar de primer grau tingui aquesta anomalia. S'han publicat diversos articles on es descriuen famílies on diversos membres presentaven una VAB (54-56). Emanuel (57) ja a l'any 1978 planteja en un estudi clínic de 41 famílies un cert grau d'agregació familiar, malgrat que els criteris diagnòstics utilitzats (3 de 4 dels següents criteris: soroll ejectiu, buf ejectiu, dilatació aòrtica a la radiografia de tòrax i índex d'excentricitat anormal de la vàlvula aòrtica a un ecocardiograma) eren poc específics. En un estudi retrospectiu en el que analitzaven la seva sèrie quirúrgica, Glick i Roberts (58) identificaren 6 famílies (que suposaven 17 individus) amb més d'un membre sotmès a cirurgia valvular aòrtica. D'aquests, 11 tenien una VAB. És

Huntington (59) qui descriu l'estudi familiar més consistent. En aquest treball estudià prospectivament mitjançant ecocardiografia 186 individus de 30 famílies, detectant una prevalença del 9% en els familiars de primer grau i un 37% de famílies amb més d'un membre afecte. Malgrat això, no s'ha identificat fins ara cap alteració genètica específica responsable de la gènesis de la VAB. Els diferents treballs publicat plantegen de que es tracti d'una herència autosòmica dominant de penetrància variable. Degut a les diferents associacions amb altres malalties i, com s'ha dit, a les diferents manifestacions fenotípiques, es probable que hagin diversos mecanismes implicats que justifiqui la formació d'una vàlvula aòrtica bicúspide.

Prevalença

La prevalença de VAB en la població adulta s'ha descrit a partir de diversos estudis post-mortem, molts d'ells de la primera meitat de segle XX. Aquests estudis descriuen una prevalença que oscil.la entre el 0.4% i el 2.3% (60-63). Osler (62), en el més antic d'aquests treballs, que data de 1888, cita una prevalença del 2.3%, que pot estar exagerada ja que inclou un número significatiu de pacients amb endocarditis infecciosa. Larson (63) aporta l'estudi més ampli, on hi descriu una prevalença del 1.37% (293 VAB en una sèrie de 21.417 necròpsies). S'ha de tenir present que diversos d'aquests estudis són retrospectius i estan realitzats en departaments de diferents característiques. El tipus de departament on es realitza l'estudi és important, ja que la prevalença de VAB en l'àmbit poblacional pot ser diferent a l'observada en un entorn hospitalari, ja que analitzen individus de diferents característiques.

La prevalença pot ser diferent segons la zona geogràfica i la raça. Un estudi brasiler (64) sobre 2000 autòpsies en el que la meitat dels individus eren mulats o negres descriu una prevalença del 0.67%. No es va detectar cap cas de VAB en individus de raça negra, amb un clar predomini de la raça blanca.

Cal ressaltar que els diferents treballs coincideixen en observar una evident majoria de casos en el sexe masculí.

Malgrat que l'ecocardiograma ha demostrat, en individus amb una finestra acústica adequada, una elevada sensibilitat i especificitat en l'estudi morfològic de la vàlvula aòrtica, no hi ha estudis ecocardiogràfics poblacionals prou amplis que descriguin la prevalença de VAB. Només cal citar un treball (65) on s'investiguen mitjançant ecocardiografia possibles anomalies cardíaques en un sèrie de 357 adolescents sans (edat mitjana 13 anys), entre els que es van detectar 2 casos de VAB. L'escàs número de casos limita el valor de l'estudi.

Donats els avantatges que suposa estudiar una població determinada respecte als estudis necròpsics, ja *per se* sesgats per la possible influència de la VAB sobre la mortalitat, seria interessant plantejar un estudi que analitzés la prevalença de BAV en un àmbit poblacional mitjançant ecocardiografia.

Diagnòstic de vàlvula aòrtica bicúspide

- Clínica

S'ha descrit clàssicament el click d'ejecció aòrtica, acompanyat o no de buf d'ejecció aòrtica, com a signe auscultatori típic d'una vàlvula aòrtica bicúspide. S'ha observat, però, que aquest signe té una escassa precisió en el diagnòstic, ja que es pot detectar en l'estenosi aòrtica en una vàlvula trivalva o en la dilatació de l'arrel aòrtica de qualsevol causa, mentre que freqüentment no s'ausculta quan hi ha rigidesa de les valves, com succeeix quan hi ha calcificació valvular (66, 67).

- Angiografia

A l'era pre-ecocardiogràfica, l'angiografia era l'única tècnica diagnòstica que podia afegir més dades a les aportades per l'exploració física en el diagnòstic d'una VAB. A l'angiografia aòrtica es poden observar diversos signes suggestius d'una VAB (68). És característica a la joventut una imatge en cúpula sobre una vàlvula d'aspecte flexible. També és suggestiu observar una marcada excentricitat de la línia de coaptació. La presència de només dos sinus de Valsalva també és una dada indirecta a favor d'una VAB. Com ja s'ha dit abans, només una minoria de casos tindran dos sinus.

- Ecocardiografia

Actualment l'ETT és el mètode de rutina utilitzat en l'estudi de la funció i morfologia de la vàlvula aòrtica. En pacients amb imatges adequades, l'ETT diferencia adequadament una vàlvula aòrtica bicúspide d'una de tricúspide (sensibilitat entre 78-92%, especificitat al voltant del 96%) (69-71), malgrat que en alguns casos l'anàlisi morfològica de la vàlvula aòrtica no és possible degut a una finestra

acústica subòptima. Un treball recent descriu que l' ETE amb sonda multiplana és altament sensible i específic pel diagnòstic de la VAB (72).

Els estudis de què parlem, però, són antics, la majoria retrospectius i en un àmbit pre-quirúrgic. Cal considerar que aquestes dades potser no siguin extrapolables a un estudi rutinari de la morfologia de la vàlvula aòrtica fora d'un àmbit estrictament pre-quirúrgic. Per altra part, l'aparició del segon harmònic i la seva implementació a la majoria d'equips d'ecocardiografia també limita aquestes comparacions. És d'esperar que en l'àmbit de l'assistència rutinària i amb un ecocardiògraf equipat amb segon harmònic el percentatge de pacients amb una qualitat d'imatge adequada sigui més elevat, millorant, en conseqüència, la precisió de l'ecocardiograma en la definició de la morfologia de la vàlvula aòrtica.

Implicacions clíniques

La presència d'una VAB pot determinar diversos problemes clínics. El més freqüent és una disfunció valvular, sigui estenosi, insuficiència o bé formes mixtes. Malgrat que l'estenosi aòrtica es cita com l'anomalia funcional més freqüent en els estudis necròpsics i quirúrgics, poden no representar la realitat poblacional. Els estudis mitjançant ecocardiografia representarien millor a la població d'interès. Hahn (2) descriu una sèrie de 83 casos de VAB detectats a l'ecocardiograma, on observa un predomini de la insuficiència aòrtica (46%), mentre que un 23% tenien un funció valvular sense alteracions significatives i un 13% una estenosi aòrtica. Pachulski (73) cita una altra sèrie ecocardiogràfica, aquesta de 108 pacients amb VAB, on descriu un 27% de pacients amb insuficiència aòrtica, un 11% amb estenosi aòrtica, un 4% amb doble lesió i un curiós 66% de vàlvules amb

alteracions funcionals com a molt lleugeres. Una sèrie de L'Hospital Sant Joan de Reus de 54 pacients amb BAV és molt similar a la descrita per Hahn. L'anomalia funcional més freqüentment detectada fou la insuficiència, que es trobava en 24 casos (44%), mentre que 6 (11%) eren d'estenosi i 21 (39%) eren formes mixtes. De tots aquests, en 9 casos (11%) havien anomalies funcionals no més que lleugeres. En 3 casos (6%) no es detectava cap anomalia funcional. Malgrat que suposem una infraestimació del diagnòstic de VAB en pacients amb estenosi aòrtica, aquestes dades ens fan pensar que la insuficiència aòrtica en pacients amb VAB té més repercussió clínica de la que fins ara se li s'havia donat, sent la disfunció més freqüentment detectada per ecocardiografia a la nostra sèrie. Malgrat que menys freqüents, també són rellevants per la seva gravetat l'endocarditis infecciosa i la dissecció aòrtica. Descriurem cadascun dels apartats.

Estenosi aòrtica

Diversos estudis necròpsics, quirúrgics i ecocardiogràfics han definit les característiques clíniques i patològiques de l'estenosi aòrtica sobre una vàlvula bicúspide.

La prevalença d'estenosi aòrtica en pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide té una clara relació amb l'edat, predominant a la sisena i setena dècada. En un estudi necròpsic en subjectes amb VAB, la meitat dels majors de 50 anys presentaven una estenosi aòrtica, mentre que per damunt dels 70 eren tres quartes parts (74). Per tant, si tots els pacients arribessin als 70 anys, la majoria, però no tots els pacients, tindrien una estenosi aòrtica. En un estudi de la Clínica Mayo (16) que recull onze sèries de pacients sotmesos a recanvi valvular aòrtic per estenosi

aòrtica que inclouen 5132 pacients, s'identifica una VAB en al voltant del 30% dels casos. El pacient amb VAB intervingut de recanvi valvular aòrtic és més jove que el que presenta una valvulopatia degenerativa. Davies (75) descriu que el pacient intervingut d'una estenosi aòrtica amb VAB és 8 anys de mitjana més jove, 65 vs 73 anys dels pacients amb VAT. Sembla que, en pacients sotmesos a recanvi valvular aòrtic per estenosi aòrtica, el percentatge de pacients amb VAB va disminuint degut a un augment de pacients amb valvulopatia aòrtica degenerativa del vell (16).

Hi ha pocs estudis ecocardiogràfics que estudien l'evolució de l'estenosi aòrtica en pacients amb VAB. Beppu (76) et al descriuen que l'esclerosi valvular aòrtica comença a la segona dècada, mentre que la calcificació és evident a partir de la quarta dècada. Aquests autors citen un increment del gradient valvular aòrtic al voltant de 18 mm Hg per dècada. L'estenosi progressava més ràpidament (27 mm Hg per dècada) si les cúspides eren asimètriques o si la comissura estava situada en sentit anteroposterior.

En un altre estudi (73), s'observà que de 27 pacients amb una vàlvula inicialment sense alteracions funcionals significatives (gradient mitjà < 25 mm Hg), 4 van presentar una progressió del gradient i 3 van requerir cirurgia valvular aòrtica durant un seguiment de 21 mesos. Aquest estudi té la important limitació metodològica de ser retrospectiu, amb el consegüent possibilitat de biaix en l'estimació del gradient i en la valoració de la morfologia.

Insuficiència aòrtica

La insuficiència aòrtica en un pacient amb VAB és conseqüència principalment de la presència d'un prolapse o retracció d'una de les valves (habitualment de la valva amb el rafe) (77-79) i de la dilatació de l'anell en el context d'una arrel aòrtica dilatada (80, 81). També pot contribuir a la insuficiència una indentació a la vora lliure de la valva fusionada, anomalia que s'ha relacionat amb graus més avançats d'insuficiència (81). Cadascun d'aquests mecanismes, de forma aïllada o associada, poden donar lloc a insuficiència. Com es comentarà posteriorment, degut a que la VAB és un factor predisposant per endocarditis, la insuficiència aòrtica pot ser conseqüència d'aquesta afecció, habitualment de forma aguda. S'ha descrit algun cas d' insuficiència aòrtica aguda en pacients amb VAB i rafe Finestrat per ruptura espontània d'aquest (16).

En un estudi que recull 10 sèries quirúrgiques i 1608 pacients sotmesos a cirurgia per insuficiència aòrtica pura, el 18% dels pacients intervinguts tenien una VAB (16). El pacient amb VAB intervingut per una insuficiència aòrtica sol ser un pacient més jove que el pacient amb VAB i intervingut per una estenosi aòrtica. Així, quan la indicació quirúrgica és per insuficiència són intervinguts una mitjana de 15-17 anys abans que quan la indicació és per estenosi (16, 81). A més a més s'ha vist que els pacients insuficiència aòrtica pura s'intervenien abans que els que tenen associat un cert grau d'estenosi (82). En la sèrie del nostre hospital, també observarem que en el diagnòstic ecocardiogràfic els pacients amb insuficiència tenen menor edat respecte als pacients amb estenosi (42 ± 14 vs 58 ± 10 anys, $p < 0.01$).

Com és d'esperar, els pacients amb VAB intervinguts per insuficiència tenen més dilatació anular i menys calcificació o fusió comissural que els intervinguts per estenosi (16).

Queda per definir l'evolució temporal de la insuficiència, des de la seva detecció al moment de la indicació quirúrgica. Tampoc està descrita la proporció de pacients amb VAB en el context d'una arrel aòrtica dilatada, qüestió que té implicacions a l'hora de plantejar l'estratègia quirúrgica.

Endocarditis infecciosa

Recents estudis quirúrgics descriuen una prevalença de 25-54% de VAB en pacients amb endocarditis infecciosa sobre vàlvula aòrtica nativa que han requerit cirurgia (83-85). L' endocarditis infecciosa en un pacient amb VAB està associada a gravetat, citant-se un elevat grau de complicacions, que fan que el 90% dels casos requereixi cirurgia de recanvi valvular. La majoria de pacients afectes desconeixen que tinguessin una anomalia cardíaca prèvia. Hi ha un clar predomini d'homes i amb freqüència joves, descrivint-se una edat mitjana entre 38 i 53 anys (86).

Donat el risc d'endocarditis, la presència d'una VAB es considera una de les indicacions de profilaxi d'endocarditis infecciosa (87).

Dissecció aòrtica

Una VAB està present en al voltant del 7% de pacients amb dissecció aòrtica, xifra que augmenta al 15% quan la dissecció és proximal (88-91). Es considera que la VAB multiplica per nou el risc de dissecció (6.14% en VAB vs 0.67% en VAT) (88).

A més a més, els pacients amb VAB que pateixen una dissecció aòrtica ho fan a una edat de mitjana menor que els que tenen una VAT (63, 92). En un estudi necròptic, el 24% dels pacients menors de 40 anys que van morir degut a una dissecció aòrtica tenien una VAB (92). En els pacients en els que coexisteixin una VAB i una coartació aòrtica el risc de dissecció és elevat, a l'afegir-se com a factor inductor la hipertensió.

A la discussió s'ampliaran els comentaris en relació amb la dissecció aòrtica i l'aneurisma aòrtic.

Dilatació de l'arrel aòrtica

Concepte

El concepte de *dilatació de l'arrel aòrtica* s'ha definit a partir de dades provinents d'estudis necròptics i d'estudis fets amb diferents exploracions, com són l'angiografia, la TAC, la ressonància magnètica i l'ecocardiografia. Segons amb quina tècnica s'ha realitzat l'estudi, poden definir-se xifres discretament diferents. L'ecocardiografia és la tècnica més accessible per a l'estudi de l'arrel aòrtica i la seva valoració s'entén dins d'un estudi ecocardiogràfic estàndard. Diferents treballs fets amb ecocardiografia han aportat dades sobre els diàmetres normals de l'aorta toràctica als seus diferents segments (93-98). La majoria d'aquest autors descriuen les mesures en xifres absolutes. Encara que es proposen diferents xifres per definir una dilatació a nivell dels sinus de Valsalva, la més utilitzada és 38 mm. Donada la diferència en la superfície corporal, es sol corregir en 2-3 mm en dones. S'ha observat, però, que el diàmetre de l'aorta toràctica té una clara

relació amb les variables antropomètriques, proposant-se la seva indexació en relació a l'alçada (97) o en relació a la superfície corporal (96). Malgrat que es poden obtenir altres xifres a partir d'alguns estudis poblacionals, la més citada per definir una dilatació indexada és 21 mm/m^2 , xifra que va ser proposada per Roman (96). A la discussió es comentarà àmpliament aquesta definició. Es calcula que entre el 4-5% de la població presenta una dilatació de l'arrel aòrtica tenint present aquesta quantificació (99).

El terme *aneurisma* s'ha aplicat per a descriure dilatacions arterials importants. Aquesta terminologia, però, s'ha aplicat a dilatacions de diferents diàmetres i característiques. Per homogeneïtzar aquesta terminologia, al 1991 la *Society for Vascular Surgery* i el *North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery* (100) van proposar considerar com aneurisma a aquella dilatació arterial permanent i localitzada que tingui un diàmetre al menys un 50% major del que es considera normal en aquella localització. Hi ha que dir que les mesures que es proposen com normals en aquest article provenen d'estudis fets amb TAC i, a més a més, no tenen present la superfície corporal.

Classificació

S'estableixen diferents classificacions en funció de la localització, morfologia o histopatologia. En quan a la seva *localització*, les dilatacions aneurismàtiques de l'aorta toràctica poden afectar a l'aorta ascendent, a l'arc o a l'aorta descendent. *Morfològicament* es classifiquen com a fusiformes o saculars. Les fusiformes tenen una dilatació uniforme que afecta a la totalitat de la circumferència de la paret aòrtica, mentre que les saculars són dilatacions excèntriques de l'aorta.

Histopatològicament també es diferencien les d'origen degeneratiu i les d'origen ateromatós. La dilatació de l'aorta ascendent i de l'aorta abdominal i toràtica descendent tenen una histopatologia diferent. Així, l'aterosclerosi és la lesió primària associada amb els aneurismes de l'aorta abdominal infrarrenal, toracoabdominal i de l'aorta toràtica descendent. Aquests presenten una aterosclerosi intimal severa, inflamació transmural crònica i remodelatge destructiu de l'elàstica mitjana. Els aneurismes que afecten a l'aorta ascendent majoritàriament són el resultat de lesions que causen degeneració de la mitjana aòrtica, procés que s'anomena clàssicament necrosi quística de la mitjana. Es caracteritza per la degeneració de les fibres elàstiques i colagen a la capa mitjana i l'acumulació de material mucoide. El múscul llis es perd, donant una apariència fibroquística. El terme *necrosi* no es del tot exacte perquè no hi ha pròpiament necrosi sinó deplecció d'elements cel.lulars. Diversos estudis sobre aneurismes d'aorta abdominal parlen d'un augment de l'expressió i localització tisular d'enzims destructors de l'elastina i del colagen, particularment metaloproteïnases de la matriu, proteasses de la cisteïna i dels seus respectius inhibidors. S'han implicat diversos gens que codifiquen citoquines proinflamàtores, factors quimiotàctics i molècules d'adhesió cel.lular, així com la deplecció de cèl.lules musculars llises vasculars (101). Per altra part, en els aneurismes d'aorta toràtica ascendent s'ha demostrat degradació i fragmentació de l'elàstica, deplecció de cèl.lules musculars llises i apoptosi, troballes que es comentaran en detall a la discussió. Podem concloure que la resposta inflamatòria és molt més marcada als aneurismes d'aorta abdominal, fet que hauria d'estar en relació amb un diferent mecanisme de producció. Un estudi recent on s'analitzen mostres quirúrgiques de pacients amb

aneurisma d'aorta abdominal i toràcica descriu que hi ha una diferent expressió gènica que concorda amb la diferent fisiopatologia proposada prèviament (101). En un estudi poblacional molt recent no s'ha observat relació entre el diàmetre de l'aorta toràcica ascendent amb la presència d'ateromatosi a l'ecocardiograma transesofàgic, donant suport també a una etiopatogènia diferent (102). A la discussió es parlarà dels diferents factors que s'ha implicat en l'aparició d'una dilatació de l'arrel aòrtica.

En aquest treball estudiarem pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica detectada a un ecocardiograma (Figura 3). S'han pres com a referència les xifres descrites a un estudi poblacional, l'estudi Framingham (98), on les mesures de l'arrel aòrtica es van realitzar amb ecocardiografia.



Figura 3. Dilatació de l'arrel aòrtica detectada per ecocardiograma transtoràcic. El diàmetre de l'arrel aòrtica a nivell dels sinus de Valsalva és de 50 mm.

PACIENTS I MÈTODES

L'estudi es va desenvolupar en 3 fases diferents:

- Fase I: anàlisi de prevalença de VAB en pacients amb l'arrel aòrtica dilatada, amb l'estudi de les variables predictores i la creació d'un model predictiu de VAB.
- Fase II: validació prospectiva del model predictiu de VAB.
- Fase III: anàlisi conjunt dels resultats amb especial èmfasi en la definició ecocardiogràfica de la vàlvula aòrtica i en l'estudi de la etiopatogènia de la insuficiència aòrtica.

- Fase I

Pacients

Inicialment es va analitzar prospectivament la presència de VAB als pacients als qui es va detectar una dilatació de l'arrel aòrtica entre 2054 pacients consecutius remesos per a la pràctica d'un ecocardiograma a l' Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Aquest grup va quedar constituït pels 113 pacients diagnosticats de dilatació de l'arrel aòrtica segons el criteri descrit a continuació.

Definició de variables

Arrel aòrtica dilatada. Es va considerar *dilatació de l'arrel aòrtica* quan l'arrel aòrtica per ecocardiografia tenia un diàmetre ≥ 38 mm en homes i ≥ 36 mm en dones (98). Les mesures del diàmetre de l'arrel aòrtica es van realitzar a nivell dels sinus de Valsalva a la telediàstole (95) (Figura 4). A més a més, es va mesurar el diàmetre de l'aorta ascendent a 4 cm de l'anell aòrtic. Sempre que era possible es

realitzava la mesura en mode M guiat per 2D excepte quan la imatge estava molt obliquada, que es feia en 2D.

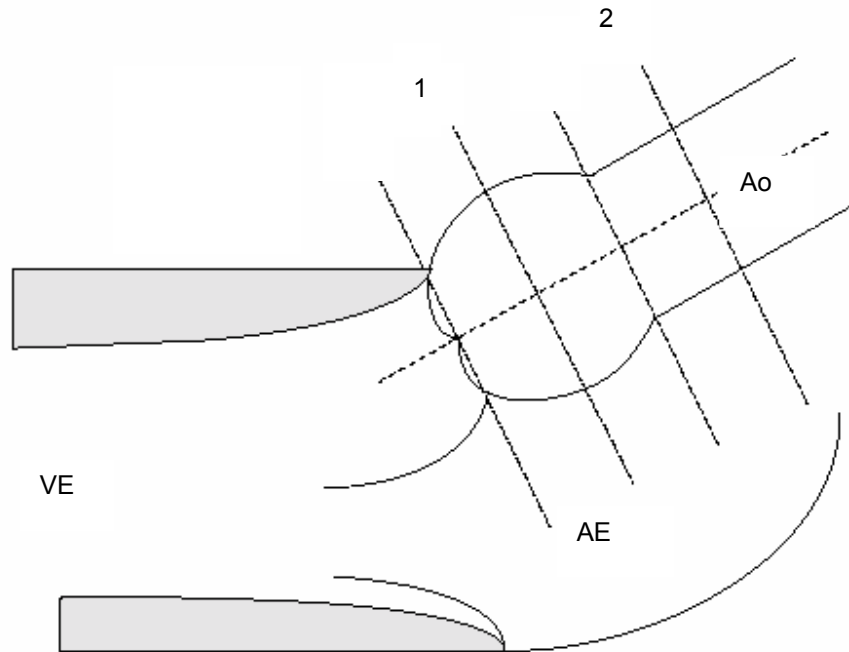


Figura 4. Llocs de realització de les mesures aòrtiques. 1) a nivell dels sinus de Valsalva, i 2) aorta ascendent a 4 cm de l'anell aòrtic. VE: ventricle esquerre, AE: aurícula esquerra, Ao: aorta ascendent.

Vàlvula aòrtica bicúspide. Es va estudiar específicament la morfologia de la vàlvula aòrtica al pla parasternal transversal (70) per a categoritzar-la com a bicúspide o tricúspide. Es van descriure tres categories: 1) vàlvula definida com a *bicúspide*, quan era evident la presència de dos úniques valves, hagués o no un rafe a una d'elles, 2) vàlvula definida com a *tricúspide*, quan era evident la morfologia típica en "Y", o 3) vàlvula de morfologia *indefinida*. Dos observadors van analitzar independentment les imatges *on-line* i es requeria la concordància

entre ells per a definir-la com a bicúspide o tricúspide. Si no era així, es considerava indefinida. Quan la morfologia de la vàlvula aòrtica es va catalogar com a indefinida i quan es va catalogar com a bicúspide es va practicar un ecocardiograma transesofàgic utilitzant una sonda multifreqüència 5-7 MHz multiplana, analitzant-se novament la morfologia en el pla parasternal transversal, habitualment entre 30-60°. Novament, dos observadors analitzaren independentment la morfologia de la vàlvula, repetint el procés previ (Figura 5).

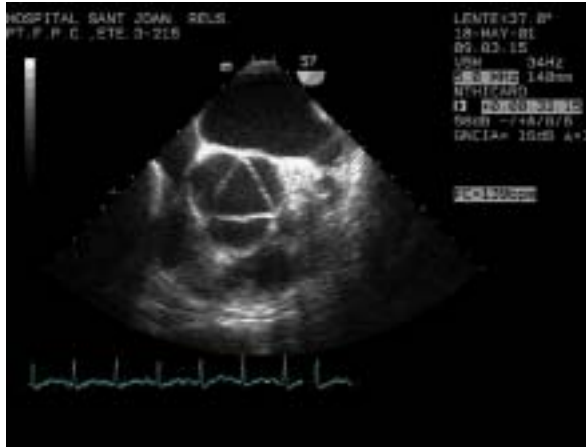
Altres variables clíniques i ecocardiogràfiques. Es va registrar l'edat, sexe, història d'hipertensió arterial (pressió arterial $\geq 140/90$ o tractament específic), pes, talla, superfície corporal (103), diabetes mellitus (tractament amb antidiabètics orals o insulina), tabaquisme, malaltia vascular (afecte de cardiopatia isquèmica, malaltia vascular perifèrica o accident vascular cerebral) i la presència d'estenosi aòrtica (gradient mitjà ≥ 20 mmHg) o insuficiència aòrtica (grau I-IV).

A més a més, es va registrar quan la insuficiència aòrtica era marcadament excèntrica a l'estudi ecocardiogràfic. També es va fer constar si la vàlvula aòrtica estava engruixida o calcificada.

L'estudi es va fer amb un ecocardiògraf Acuson Aspen Advanced (Acuson Corporation, Mountain View, California), equipat amb una sonda multifreqüència 2-4MHz i segon harmònic.

Figura 5. Imatges de vàlvula aòrtica definida per ecocardiograma transesofàgic (**A** tricúspide i **B** bicúspide) i tratoràcic (**C**) (1 tricúspide, 2 bicúspide).

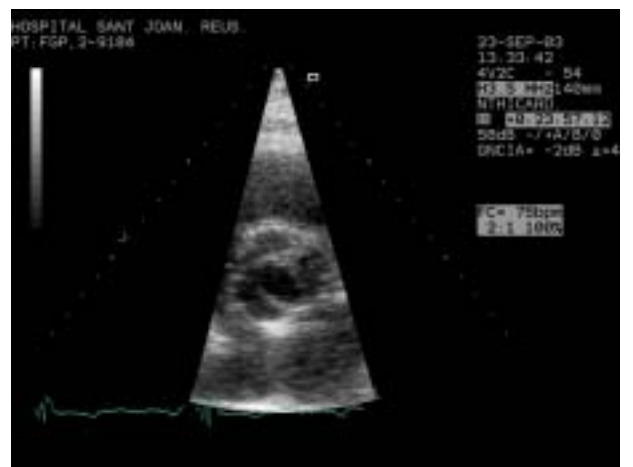
A)



B)



C)



1

36 2

- Fase II

Posteriorment a la detecció de variables independents predictorres de VAB s'ha validat l'aplicació de l'algoritme predictor a una sèrie posterior de 61 pacients consecutius amb dilatació de l'arrel aòrtica. Es van utilitzar les mateixes definicions i equipaments que a la Fase I de l'estudi.

- Fase III

En aquesta fase s'analitzaren les dades dels 174 pacients que es varen incloure a les Fases I i II. S'estudià 1) la prevalença global de VAB, 2) la utilitat del ecocardiograma transtoràcic i transesofàgic en la definició de la morfologia de la vàlvula aòrtica, i 3) la relació entre la insuficiència aòrtica i diferents variables clíniques i ecocardiogràfiques.

L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Es va requerir el consentiment informat per a la pràctica de l'ETE. A més l'ETE no es va practicar a pacients amb mal estat general o amb una malaltia greu subjacent.

Anàlisi estadística

Les variables qualitatives estan expressades en percentatges i les diferències es van comparar mitjançant el test de chi-quadrat, o el test exacte de Fisher quan era aplicable. Les variables quantitatives estan presentades com la mitjana±desviació estàndard i es van analitzar utilitzant el test T de Student o el test U de Mann-Whitney quan es requeria. Quan es requeria analitzar les diferències d'una variable categòrica ordenada en relació a una variable quantitativa ordenada es va

aplicar un test d'ANOVA o un test de Kruskal-Wallis quan calia. La correlació entre ambdues es va estudiar mitjançant el coeficient de Spearman.

Es va utilitzar un model de regressió logística per a identificar predictors independents, introduint-se a l'anàlisi les variables amb una $p \leq 0.10$ a l'anàlisi univariant. Es va considerar que hi havia significació estadística quan el valor de p era < 0.05 . Es van emprar corbes "Receiver operating characteristics" (ROC) a l'anàlisi per a determinar el millor punt de tall per a l'edat com a predictor de VAB. Es va validar el model predictiu obtingut mitjançant l'anàlisi multivariant en 61 pacients consecutius amb una arrel aòrtica dilatada. Totes les anàlisis es van portar a terme amb el programa estadístic SPSS 10.0.

RESULTATS

FASE I: ANÀLISI INICIAL: CONSTRUCCIÓ D'UN MODEL PREDICTIU

Característiques clíniques i prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide en el grup inicial de pacients amb arrel aòrtica dilatada.

Aquest grup està constituït pels 113 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica, que constitueixen el 4% de la població de referència. D'aquests, es va practicar un ETE a 43, seguint la metodologia descrita prèviament. La morfologia de la vàlvula aòrtica es va definir en 105 pacients (93%), no podent ser definida en els 8 restants (en 5 casos no es va poder practicar ETE i en 3 casos l'ETE no va ser definitiu). L'edat mitjana va ser de 64 ± 12 anys (rang 35-82 anys). El 86% eren homes. El diàmetre mitjà de l'arrel aòrtica va ser de 41 ± 4 mm. Les característiques

dels pacients amb morfologia de la vàlvula aòrtica definida estan descrites a la Taula1. Es van trobar 21 pacients amb VAB (20%).

	N (%)
Edat	64 ± 12
Homes	90 (86)
Tabaquisme	19 (18)
Hipertensió	68 (65)
Diabetes mellitus	8 (8)
Cardiopatia isquèmica	9 (9)
Accident vascular cerebral	3 (3)
Vasculopatia perifèrica	6 (6)
Insuficiència aòrtica ($\geq 1/4$)	67 (64)
Insuficiència aòrtica severa ($\geq 3/4$)	16 (15)
Estenosi aòrtica (gradient mitjà ≥ 20 mmHg)	9 (9)

Taula 1. Característiques clíniques i ecocardiogràfiques dels 105 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica.

Relació entre variables clíniques i vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb arrel aòrtica dilatada

Es van comparar les variables registrades entre els 21 pacients amb VAB i els 84 amb VAT. A l'anàlisi univariant, la insuficiència aòrtica severa i l'estenosi aòrtica van ser factors directament relacionats amb la presència de VAB, mentre que l'edat i la hipertensió arterial estaven inversament relacionades (Taula 2).

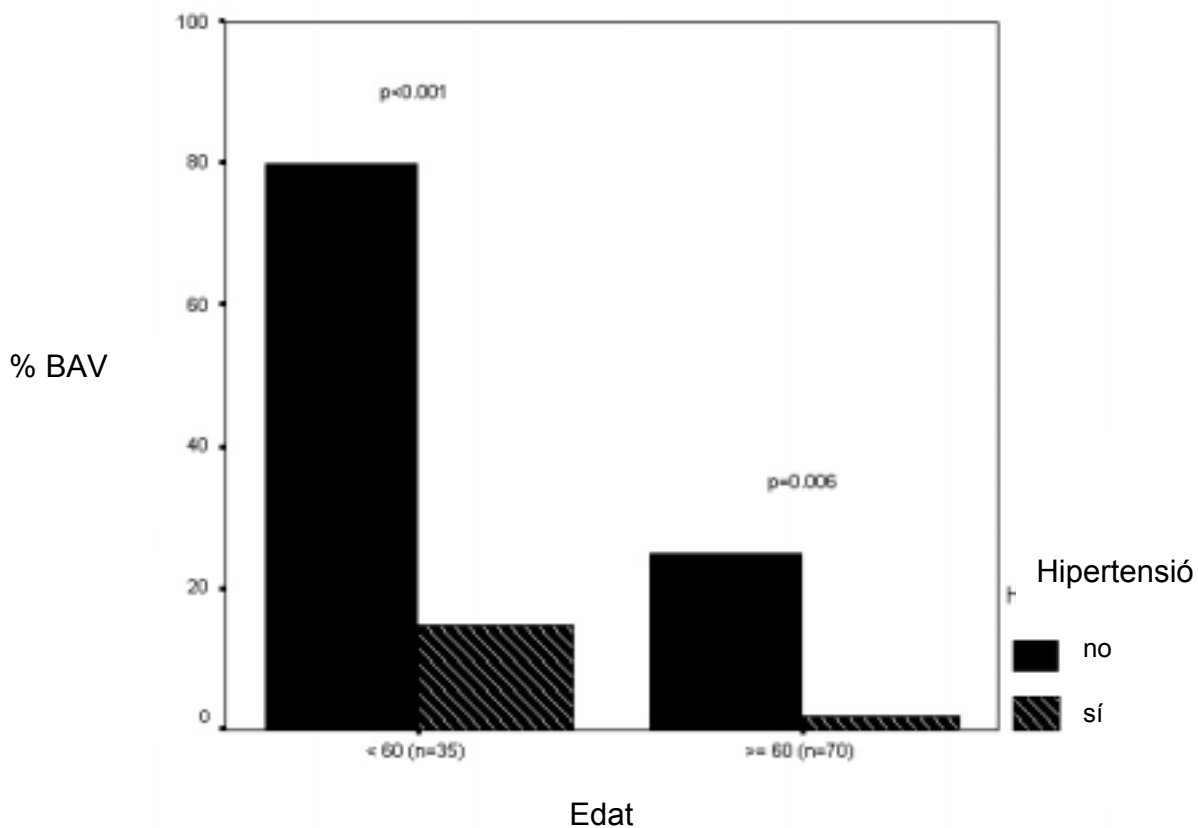
Taula 2. Anàlisi univariant de factors clínics i ecocardiogràfics relacionats amb vàlvula aòrtica bicúspide en 105 subjectes amb arrel aòrtica dilatada.

Variable	Vàlvula aòrtica		P
	Tricúspide n=84	Bicúspide n=21	
Edat	67±11	52±11	0.0001
Pes (kg)	78.2±13	78.7±10.5	0.86
Talla (cm)	166±15	168±8	0.57
Superfície corporal (m ²)	1.87±0.17	1.89±0.15	0.67
Homes	71 (85%)	19 (90%)	0.41
Hipertensió	66 (77.3%)	4 (19%)	0.0001
Tabaquisme	15 (18%)	4 (19%)	0.86
Malaltia vascular	15 (18%)	3 (14%)	0.78
Diabetes mellitus	6 (7%)	2 (10%)	0.35
Arrel aòrtica (mm)	40.7±3.3	42.1±6	0.16
Arrel aòrtica/ SC (mm/m ²)	21.6±2.2	22.4±3.2	0.15
Aorta ascendent	40.0±4.2	45.3±7.6	0.22
Aorta ascendent /SC (mm/m ²)	22.2±4.0	22.2±7.4	0.54
Estenosi aòrtica	2 (2%)	7(33%)	0.0001
Insuficiència aòrtica (≥1/4)	50 (60%)	17(81%)	0.07
Insuficiència aòrtica severa (≥3/4)	9 (11%)	7 (33%)	0.01

La prevalença de VAB era major en els individus més joves. Així, es va observar una VAB en el 36% dels pacients menors de 60 anys i en el 70% dels pacients menors de 50 anys. Aquesta prevalença augmentava en els pacients normotensos (Figura 6).

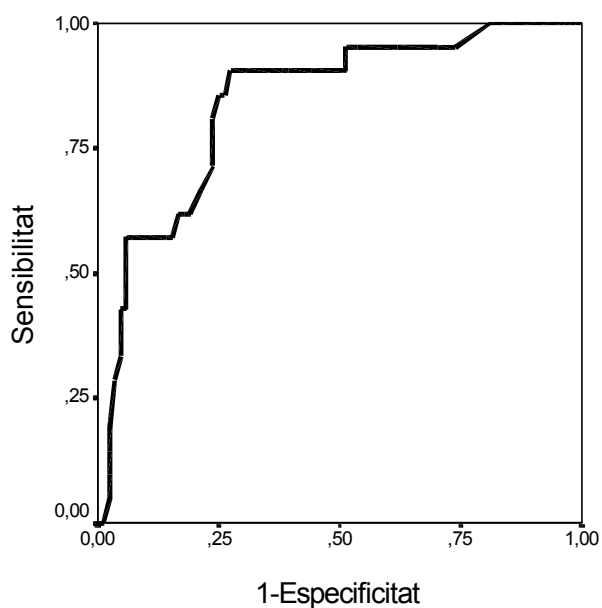
Figura 6

Relació entre l'edat i la prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb (barres ratllades) i sense hipertensió arterial (barres negres).



A l' anàlisi multivariant, l'estenosi aòrtica, la hipertensió arterial i l'edat es mantenen com components independents. L'estenosi aòrtica es mantenia relacionada amb la presència de VAB, mentre que també es mantenia la relació inversa entre edat i hipertensió arterial amb VAB. En conseqüència, la normotensió estava directament relacionada amb VAB. D'acord amb la corba ROC per a l'edat, el millor punt de tall per a identificar una vàlvula aòrtica bicúspide o tricúspide era els 64 anys (Figura 7).

Figura 7. Corba ROC per determinar el millor punt de tall per l'edat en la predicció de la morfologia de la vàlvula aòrtica.



Quan s'introduïa l'edat com a variable dicotòmica a l'anàlisi univariant, l'edat menor de 65 anys, es convertia en la variable més directament relacionada amb VAB (Taula 3).

Taula 3. Anàlisi multivariant de variables clíniques i ecocardiogràfiques relacionades amb vàlvula aòrtica bicúspide en 105 subjectes amb dilatació de l'arrel aòrtica. A) incloent l'edat com a variable contínua, i B) definint edat <65 anys i substituint hipertensió per normotensió.

A)

Variable	Coeficient β	Error estàndard	P
Edat	- 0.12	0.03	0.0006
Hipertensió arterial	-3.01	0.91	0.001
Estenosi aòrtica	4.37	1.32	0.001
Insuficiència aòrtica ($\geq 3/4$)	1.43	0.98	0.31

B)

Variable	Coeficient β	Error estàndard	P
Edat < 65	4.82	1.35	0.0001
Normotensió	4.18	1.01	0.0001
Estenosi aòrtica	4.40	1.34	0.001

Predicció de la morfologia de la vàlvula aòrtica

A partir de les variables significatives a l'anàlisi multivariant, es va dissenyar un model amb l'intenció de predir la morfologia de la vàlvula aòrtica com a bicúspide o tricúspide. Amb les variables *edat menor de 65 anys*, *estenosi aòrtica* i *normotensió*, es classificava adequadament la morfologia de la vàlvula aòrtica en 99 dels 105 subjectes (àrea baix la corba ROC 0.94). La sensibilitat era del 91% (interval de confiança del 95%= 78–100%) amb una especificitat del 95% (interval de confiança del 95%= 90%–100%) per a identificar correctament els pacients amb VAB utilitzant aquestes variables (Taula 4).

Taula 4. Predictors de vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica.

	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VNP
Edat < 65	0.42 (0.28–0.57)	0.97 (0.92–1.0)	0.91 (0.78–1.0)	0.69 (0.59–0.79)
Normotensió	0.49 (0.32–0.65)	0.94 (0.89–0.98)	0.81 (0.64–0.98)	0.79 (0.70–0.87)
Estenosi aòrtica	0.33 (0.13–0.53)	0.98 (0.94–1.0)	0.78 (0.51–1.0)	0.85 (0.78–0.93)
Model	0.91 (0.78–1.0)	0.95 (0.90–1.0)	0.83 (0.67–0.98)	0.98 (0.94–1.0)

VPP: valor predictiu positiu; VNP: valor predictiu negatiu. Els valors en parèntesis són els intervals de confiança al 95%.

Quan 2 d'aquestes 3 variables estaven presents, es podia predir la presència de VAB amb una elevada exactitud. L'algoritme d'aquest model, juntament amb la sensibilitat i l' especificitat d'aquestes variables es presenten a la Figura 8.

Figura 8.

a) Fòrmula i b) algoritme del model que prediu la morfologia de la vàlvula aòrtica en 105 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica. Els quadres foscos prediuen vàlvula bicúspide i els quadres clars prediuen vàlvula tricúspide.

a) Fòrmula

$$Y = -7.58 + 4.82 \text{ edat} + 4.18 \text{ hipertensió} + 4.40 \text{ estenosi aòrtica}$$

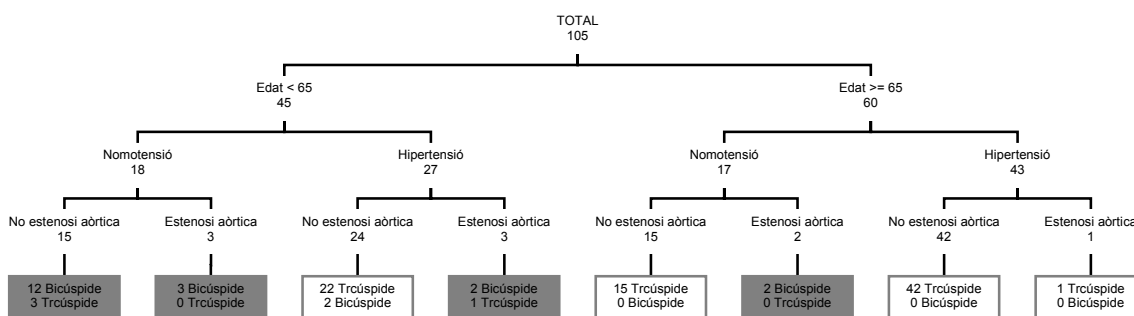
Edat: $\geq 65=0$ $<65=1$ hipertensió: sí=0 no=1 estenosi aòrtica: no=0 sí=1

$$Y = \text{edat} + \text{hipertensió} + \text{estenosi aòrtica}$$

Si: $Y > 1 \longrightarrow$ bicúspide

Si: $Y \leq 1 \longrightarrow$ tricúspide

b) Algoritme



FASE II. VALIDACIÓ DEL MODEL PREDICTIU

Posteriorment, hem investigat prospectivament la validesa d'aquest model en 61 nous pacients consecutius als que es va detectar una arrel aòrtica dilatada posteriorment a la definició de l'algoritme. En 56 d'ells (92%) es va poder definir la morfologia de la vàlvula aòrtica, havent-se practicat 16 ETE. Les característiques clíniques es descriuen a la Taula 5. En 11 pacients es va detectar una VAB (19%), diferència no significativa respecte a la prevalença a la Fase I de l'estudi.

	N (%)
Edat	62 ± 12
Homes	49 (88)
Tabaquisme	9 (16)
Hipertensió	35 (63)
Diabetes mellitus	5 (9)
Cardiopatia isquèmica	5 (9)
Accident vascular cerebral	2 (4)
Vasculopatia perifèrica	2 (4)
Insuficiència aòrtica ($\geq 1/4$)	32 (57)
Insuficiència aòrtica severa ($\geq 3/4$)	15 (26)
Estenosi aòrtica (gradient mitjà ≥ 20 mmHg)	5 (9)

Taula 5. Característiques clíniques i ecocardiogràfiques de 56 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica en els que es va validar l'algoritme predictor.

Aplicant l'algoritme proposat, es van classificar adequadament com a VAB o VAT el 90% dels casos. La sensibilitat per a identificar una VAB fou del 100%, mentre que la especificitat fou del 89% (Taula 6).

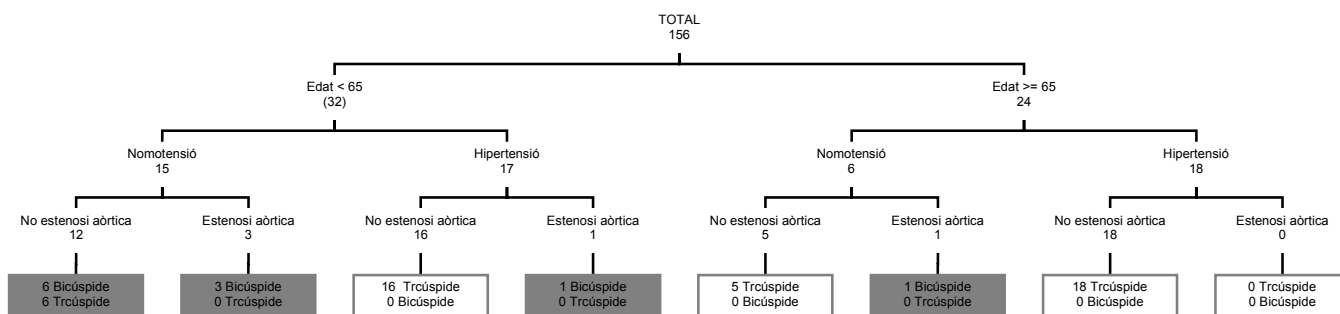
Taula 6. Aplicació del model predictiu de vàlvula aòrtica bicúspide a 56 pacients consecutius amb dilatació de l'arrel aòrtica.

	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VNP
Model	1	0.89 (0.76–0.97)	0.65 (0.39–0.90)	1

VPP: valor predictiu positiu; VNP: valor predictiu negatiu. Els valors en parèntesis són els intervals de confiança al 95%.

El subgrup on pitjor es preia la morfologia va ser el subgrup de menors de 65 anys, no hipertensos i sense estenosi aòrtica, teòricament bicúspides, on només el 50% presentaven una VAB (Figura 9).

Figura 9. Aplicació de l'algoritme predictor de la morfologia de la vàlvula aòrtica en 56 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica. Gris: predit com a bicúspide; Blanc: predit com a tricúspide.



FASE III. ANÀLISI DESCRIPTIU CONJUNT

Aquesta fase està constituïda pel conjunt dels 174 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica estudiats, dels quals en 161 es va poder definir la morfologia valvular aòrtica per ecocardiografia.

Prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide en el grup global

Del total de 161 pacients amb morfologia de la vàlvula aòrtica definible, el 90% eren homes. L'edat mitjana fou de 63 ± 13 anys. El diàmetre mitjà de l'arrel aòrtica fou de 41 ± 4 mm i el de l'aorta ascendent de 40 ± 8 mm. Es van diagnosticar 32 pacients amb una VAB, el que suposa el 20% del total.

Definició de la morfologia de la vàlvula aòrtica mitjançant ecocardiografia

Dels 174 amb dilatació de l'arrel aòrtica, en 161 (93%) es va poder definir la morfologia de la vàlvula aòrtica. En 131 dels 174 pacients estudiats (75%) es va definir per ETT. Es va practicar un ETE a 59 pacients dels quals es va definir la morfologia en 56 (95%). En 10 casos amb ETT no diagnòstic no es va realitzar un ETE. Per tant, quan es va poder emprar l'ETT combinat amb l'ETE es va definir la morfologia del 98% dels pacients.

La morfologia es va definir per ETT en el 89% dels pacients amb VAT i en el 56% dels pacients amb VAB ($p < 0.001$). Era menys probable obtenir un ETT diagnòstic quan la vàlvula era bicúspide, quan hi havia una estenosi aòrtica o quan la vàlvula

estava calcificada (Taula 7). A l'anàlisi multivariant només la presència d'una VAB feia menys probable el diagnòstic per ETT.

Taula 7. A) Anàlisi univariant i B) anàlisi multivariant dels factors relacionats amb la definició de la morfologia de la vàlvula aòrtica mitjançant ecocardiograma transtoràcic.

A)

Variable	ETT		P
	Diagnòstic n=131	No Diagnòstic n=43	
Edat	64±12	60±14	0.05
Pes (kg)	80±13	79±13	0.67
Talla (cm)	169±8	168±8	0.4
Superfície corporal (m ²)	1.89±0.17	1.88±0.85	0.64
Sexe (homes)	115 (89%)	32 (89%)	1.0
Engruiximent valvular	50 (38%)	23 (55%)	0.08
Calcificació valvular	23 (18%)	15 (35%)	0.03
Arrel aòrtica (mm)	41±6	41±5	0.16
Aorta ascendent (mm)	40±6	40±13	0.22
Estenosi aòrtica	9 (7%)	10 (23%)	0.005
Insuficiència aòrtica (≥2/4)	35 (27%)	15(35%)	0.09
Bicúspide	17 (13%)	15 (35%)	0.001

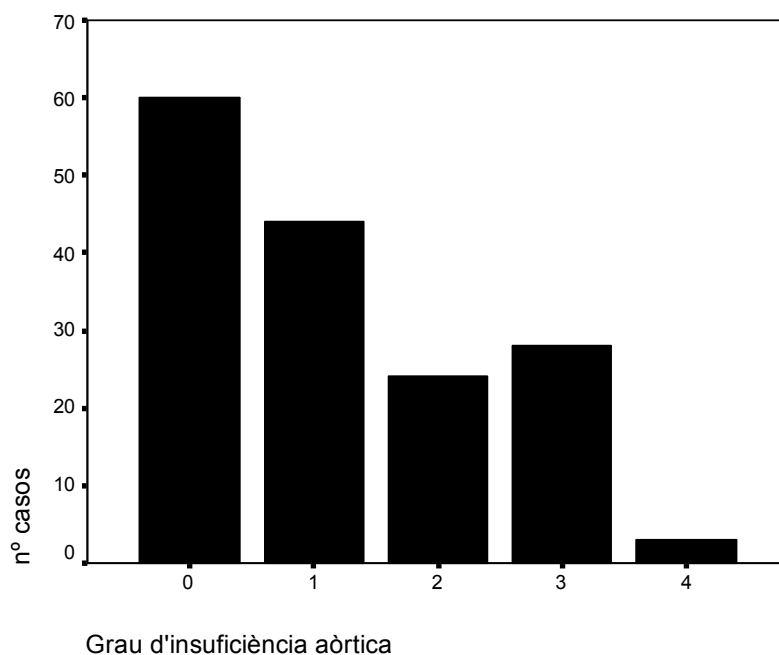
B)

Variable	Coefficient β	Error estàndard	P
Bicúspide	-2,01	0.64	0.001

Característiques de la insuficiència aòrtica en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica. Importància de la indexació dels diàmetres.

Dels 161 pacients amb morfologia valvular definida, es van detectar 99 pacients amb insuficiència aòrtica (grau $\geq 1/4$), el que suposa el 61% del total (Figura 10).

Figura 10. Número de pacients segons els diferents graus d'insuficiència aòrtica en 161 pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica.



L'anàlisi multivariant va demostrar que el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat per la superfície corporal i la fibrocalcificació valvular es relacionaven directament amb la presència (grau $\geq 1/4$) i severitat (grau $\geq 3/4$) de la insuficiència aòrtica (Taules 8 i 9). La resta de variables analitzades perdien la significació independent.

Taula 8. Variables relacionades amb la presència d'una insuficiència aòrtica ($\geq 1/4$). A) anàlisi univariant, B) anàlisi multivariant.

A)

Variable	Insuficiència aòrtica		P
	Present n=99	Absent n=62	
Edat	63±13	64±9	0.75
Sexe (homes)	85 (86%)	55 (89%)	0.27
SC	1,86±0,16	1,94±0,17	0,004
IMC	27,1±3,5	28,7±4,5	0,03
HTA	58 (59%)	46 (74%)	0.02
Arrel aòrtica (mm)	42±4	40±3	0.03
Arrel aòrtica/SC (mm/ m ²)	22.4±2.5	20.7±2.0	0.0001
Aorta ascendent (mm)	42±6	39±4	0.03
Aorta ascendent (mm/ m ²)	22.7±4.0	20.4±2.4	0.0001
Fibrocalcificació valvular	51 (52%)	15 (24%)	0,0001
Estenosi aòrtica	10 (10%)	4 (7%)	0,46
Bicúspide	26 (26%)	6 (10%)	0.01

B)

Variable	Coefficient β	Error estàndard	P
Fibrocalcificació valvular	1.80	0.48	0.0001
Arrel aòrtica/SC (mm/m ²)	0.38	0,11	0.0001

SC: superfície corporal; IMC: índex de massa corporal

R²=0.32

Taula 9. Variables relacionades amb la presència d'una insuficiència aòrtica ($\geq 3/4$). A) anàlisi univariant, B) anàlisi multivariant.

A)

Variable	Insuficiència aòrtica		P
	Present n=31	Absent n=130	
Edat	62±13	64±12	0.36
Sexe (homes)	26 (84%)	115 (88%)	0.27
SC	1,81±0,16	1,91±0,17	0,007
IMC	26.2±3.2	28.1±4.0	0,03
HTA	13 (42%)	90 (69%)	0.002
Arrel aòrtica (mm)	43±5	41±3	0.04
Arrel aòrtica/SC (mm/m ²)	23.7±2.9	21.3±2.1	0.0001
Aorta ascendent (mm)	42±5	40±4	0.09
Aorta ascendent (mm/m ²)	23.6±3.8	20.9±2.9	0.01
Fibrocalcificació valvular	20 (65%)	45 (35%)	0,003
Estenosi aòrtica	2 (7%)	12 (9%)	1
Bicúspide	11 (36%)	21 (16%)	0.02

B)

Variable	Coefficient β	Error estàndard	P
Fibrocalcificació valvular	1.67	0.54	0.002
Arrel aòrtica/SC (mm/m ²)	0.46	0,11	0.0001

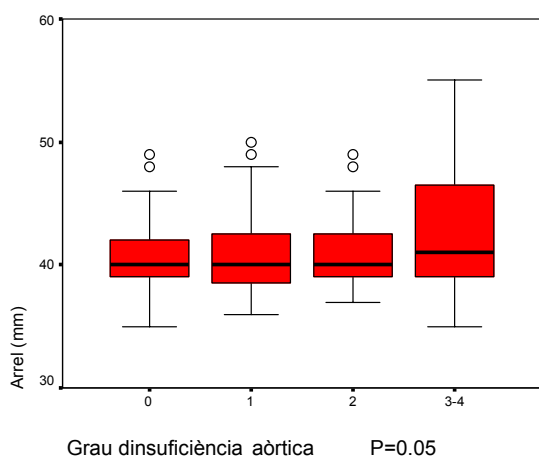
SC: superfície corporal; IMC: índex de massa corporal

R²=0.34

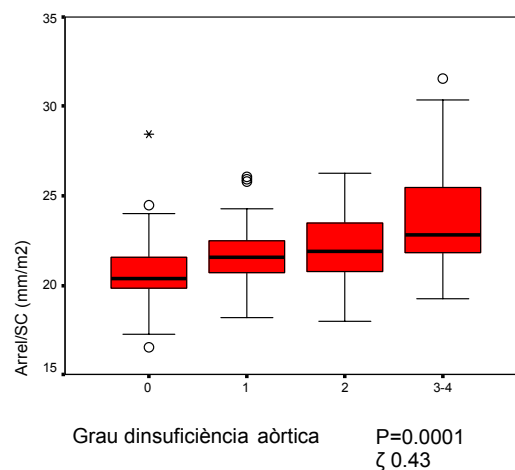
Mitjançant el test d'ANOVA es van observar diferències en el diàmetre de l'arrel aòrtica entre els subgrups de diferents graus d'insuficiència aòrtica (0, I, II, III-IV), especialment quan es considerava el diàmetre indexat (arrel en mm: F 3.2, p 0.03; en mm/m²: F 10.7, p 0.0001). Analitzant el coeficient de correlació de Spearman s'observava una relació lineal entre el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat i grau d'insuficiència aòrtica (ζ 0.43), mentre que quan el diàmetre de l'arrel aòrtica es definia en xifres absolutes s'aproximava a la significació (Figura 11).

Figura 11. Relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica i grau d'insuficiència aòrtica. A) amb el diàmetre amb xifres absolutes, i B) amb el diàmetre corregit per la superfície corporal.

A)



B)

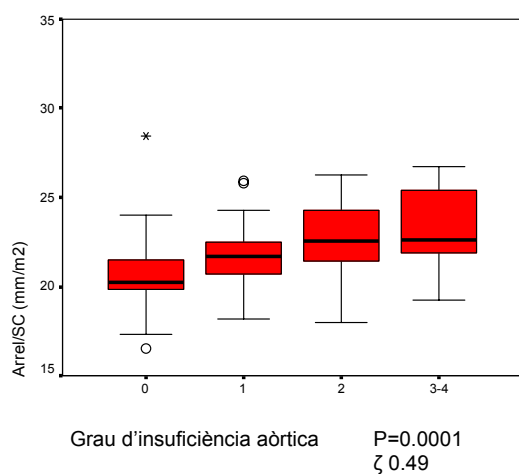


Malgrat que a l'ANOVA seguien observant-se diferències entre els subgrups quan es consideraven per separat els pacients amb VAT i VAB, l'associació lineal entre arrel/SC i grau d'insuficiència aòrtica només era evident en els pacients amb VAT (Figura 12). En pacients amb VAB s'observaven diferències en el diàmetre de

l'arrel aòrtica indexat quan es consideraven els que tenien una insuficiència severa en front a la resta (Figura 13).

Figura 12. Relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica i grau d'insuficiència aòrtica. A) en pacients amb vàlvula tricúspide, i B) en pacients amb vàlvula bicúspide.

A)



B)

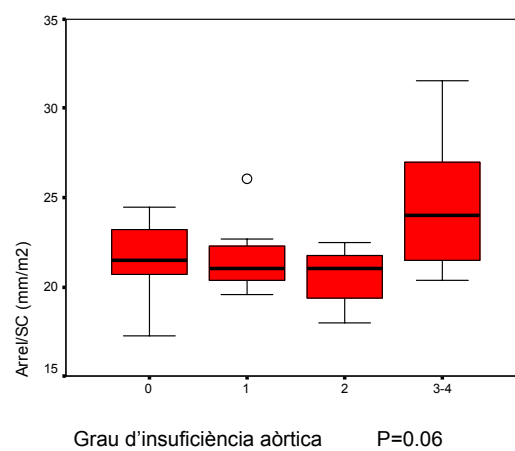
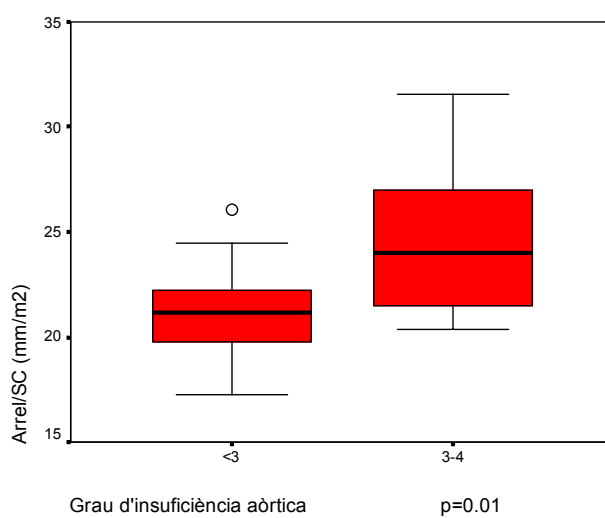


Figura 13. Relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica (corregit per la superfície corporal) i insuficiència aòrtica severa en pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide.



S'han detectat 55 pacients amb insuficiència aòrtica moderada o severa ($\geq 2/4$). En 7 casos (12%) s'associava a estenosi aòrtica, trobant-se una VAB en 5 d'ells. Es van diagnosticar, per tant, 48 pacients amb insuficiència aòrtica significativa aïllada, el que suposa el 30% dels casos. D'aquests, 13 (27%) tenien una VAB. La insuficiència era més freqüentment excèntrica en els pacients amb VAB que en els pacients amb VAT (92% vs 38%, $p = 0.001$) (Figura 14).

Es va estudiar per ETE l'anomalia valvular funcional subjacent en els pacients amb VAB. En 10 dels 13 pacients era evident un prolapse valvular que determinava una insuficiència aòrtica (Figura 14), un cas era post-endocarditis i en 2 casos havia una vàlvula significativament fibrocalcificada a nivell de la comissura central sense evidència de prolapse.

Figura 14. Insuficiència aòrtica excèntrica en un pacient amb dilatació aneurismàtica de l'arrel aòrtica i vàlvula aòrtica bicúspide.





Figura 15. Vàlvula aòrtica bicúspide amb prolapse evident de la valva posterior. S'observa a la imatge superior el tancament de la vàlvula a l'inici de la diàstole i un prolapse evident de la valva posterior a la telediàstole (fletxa), mentre que la valva anterior es manté en el mateix lloc.

Anàlisi del subgrup amb dilatació de l'arrel aòrtica indexada

Donada la diferència observada en les relacions entre diàmetre de l'arrel aòrtica i insuficiència aòrtica segons s'indexava o no el diàmetre de l'arrel aòrtica, es van seleccionar els pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica indexada i es van refer les anàlisis. Es van prendre dos referències: 20 mm/m² i la referència de 21 mm/m² proposada per Roman (96).

Considerant com a referència 20 mm/m², 127 pacients (el 79%) tindrien una dilatació de l'arrel aòrtica. D'aquests el 70% tenia algun grau d'insuficiència aòrtica i el 40% una insuficiència aòrtica aïllada al menys moderada.

Considerant com a referència 21 mm/m², 96 pacients (el 60%) tindrien una dilatació de l'arrel aòrtica. La presència d'insuficiència aòrtica era similar al tall a 20 mm/m², però discretament més elevada, això és, el 78% tenia algun grau d'insuficiència aòrtica i el 47% tenia una insuficiència aòrtica aïllada de grau $\geq 2/4$. Amb el tall a 20 mm/m², el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat per la superfície corporal i la fibrocalcificació valvular es relacionaven amb la presència d'algun grau d'insuficiència aòrtica mentre que diàmetre de l'aorta ascendent indexat per la superfície corporal i també la fibrocalcificació valvular es relacionaven amb la detecció d'una insuficiència aòrtica severa (Taula 10). Amb el tall a 21 mm/m² no havia cap variable que independentment es relacionés amb la presència d'insuficiència aòrtica ($\geq 1/4$). El diàmetre de l'aorta ascendent indexat per la superfície corporal i la fibrocalcificació valvular també es relacionaven amb la presència d'una insuficiència aòrtica severa (Taula 11).

Taula 10. Variables relacionades amb la presència d'una insuficiència aòrtica a l'anàlisi multivariant en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica indexada ($\geq 20 \text{ mm/ m}^2$). A) per a insuficiència aòrtica $\geq 1/4$. B) per a insuficiència aòrtica $\geq 3/4$.

A)

Variable	Coefficient β	Error estàndard	P
Fibrocalcificació valvular	1.54	0.54	0.004
Arrel aòrtica/SC (mm/m^2)	0.39	0,16	0.01

B)

Variable	Coefficient β	Error estàndard	P
Fibrocalcificació valvular	1.62	0.55	0.003
Aorta ascendent/SC (mm/m^2)	0.24	0,07	0.001

Taula 11. Variables relacionades a l'anàlisi multivariant amb la presència d'una insuficiència aòrtica severa en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica indexada ($\geq 21 \text{ mm/ m}^2$) (*).

Variable	Coefficient β	Error estàndard	P
Fibrocalcificació valvular	1.4	0.6	0.02
Aorta ascendent/SC (mm/m^2)	0.26	0,08	0.001

SC: superfície corporal

(*) Cap variable es relacionava amb la presència d'insuficiència aòrtica $\geq 1/4$

DISCUSSIÓ

Hem observat una elevada prevalença (20%) de VAB en pacients amb una arrel aòrtica dilatada, considerablement més alta que la descrita a la població general, on es descriu entre el 0.4% i el 2.3% (60). Hem observat que una edat menor de 65 anys, la presència d'estenosi aòrtica i l'absència d'hipertensió arterial són factors fortament relacionats amb la presència d'una VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica. La presència de dos d'aquestes variables classifica la morfologia de la vàlvula aòrtica amb una exactitud del 90%. També hem comprovat que es pot definir la morfologia de la vàlvula aòrtica en quasi tots els pacients estudiats quan es combina ETT i ETE. Hem observat una elevada prevalença d'insuficiència aòrtica (un 61%). Existeix una relació directa entre el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat per la superfície corporal i la presència i severitat de la insuficiència aòrtica, malgrat que té un comportament diferent segons la vàlvula sigui bicúspide o tricúspide.

Elevada prevalença de vàlvula aòrtica bicúspide: relació entre vàlvula aòrtica bicúspide i arrel aòrtica dilatada

L'alta prevalença de VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica detectada en el present estudi complementa les dades existents a la literatura sobre la relació entre VAB i patologia aòrtica. Es pensa que la dilatació de l'arrel aòrtica en pacients amb VAB és conseqüència de les alteracions histològiques de la paret aòrtica, malgrat que hi ha treballs a la literatura que apunten en una altra direcció.

Analitzarem les dades clíniques de que es disposen i els estudis que proposen les causes d'aquesta relació.

Com s'ha citat prèviament, s'ha descrit en diversos estudis (1-5) que els individus amb VAB tenen majors diàmetres de l'arrel aòrtica i una major prevalença de dilatació a aquest nivell que els individus amb vàlvula aòrtica tricúspide. La dilatació aòrtica en pacients amb VAB habitualment s'extén a l'aorta ascendent més enllà de la unió sinotubular, com també s'ha observat en aquest estudi, on el diàmetre mitjà a l'inici de l'aorta ascendent era de 41 ± 5 mm. És de destacar que aquesta associació no sembla estar relacionada essencialment amb alteracions funcionals valvulars (1, 3, 5). Lindsay (7) va proposar l'associació entre la VAB i la dilatació de l'aorta toràctica que tindria com a explicació la fragilitat de la capa mitjana aòrtica, que també predisposaria a la dissecció aòrtica. Les seves dades, però, tenien la limitació d'estar interferides per les alteracions funcionals valvulars dels pacients estudiats, fet que podria determinar un patró hemodinàmic que contribuís a la dilatació aòrtica. Hahn (2) descriu una sèrie de 83 pacients amb VAB on observa una significativa proporció de pacients amb dilatació als diferents nivells de l'arrel aòrtica, independentment de les anomalies valvulars i de l'edat. El percentatge de pacients amb dilatació variava segons tinguessin o no alteracions funcionals valvulars i segons el lloc estudiat; així, a nivell del sinus de Valsalva oscil.lava entre el 36-78%, a l'anell supra-aòrtic entre el 50-64% i a l'aorta ascendent entre el 47-95% de pacients amb dilatació. En un estudi retrospectiu recent que recull casos quirúrgics es descriu que al voltant d'un terç dels pacients amb VAB tindrien dilatació de l'aorta ascendent, xifra que s'elevaria al voltant del 50% en el sexe femení (104). També Pachulski (1), en un estudi casos-control, va

estudiar els diàmetres de l'arrel aòrtica, en aquest cas en una sèrie de pacients amb VAB i sense alteracions valvulars significatives (GTAo mitjà menor de 25 mmHg o regurgitació mínima) comparant-los amb controls, observant que els pacients amb VAB tenien majors diàmetres i major incidència de dilatació de l'arrel aòrtica. En un estudi prospectiu realitzat en joves reclutes sense alteracions valvulars –ni tan sols lleugeres-, Nistri (3) confirma aquestes troballes, observant que els joves amb VAB tenien diàmetres majors a nivell dels sinus de Valsalva, anell supraaòrtic i aorta ascendent. Cap pacient, però, presentava una dilatació aneurismàtica i en la meitat dels casos amb VAB els diàmetres eren equiparables als controls.

Diversos estudis histopatològics aporten dades consistents que associen VAB i anomalies de la mèdia aòrtica. En pacients amb VAB s'han descrit diverses anomalies focals de la mèdia aòrtica que es descriuen com necrosi quística de la mitjana de Erdheim i que es caracteritza per una triada de pèrdua de cèl.lules musculars llises no inflamatòria, fragmentació de les fibres elàstiques i acumulació de substància dins d'àrees depleccionades de cèl.lules de la capa mitjana dels vasos de la paret (9-12). Aquestes troballes no són específiques ja que es poden observar lesions similars en pacients amb estrès de paret sever, infeccions, síndrome de Ehlers-Danlos, dèficit de fibrilina-1 i en pacients amb síndrome de Marfan, que també tenen una contingut anormal de fibrilina-1 (105). Les anomalies descrites suggereixen un procés degeneratiu que pot resultar en una feblesa de la paret aòrtica que predisposi a una dilatació de l'arrel aòrtica (20-23, treball alemà). Analitzarem tres treballs que comparen mostres quirúrgiques de la aorta de pacients amb VAB i VAT. En un interessant estudi, Bonderman (106) estudià

marcadors d'apoptosi en mostres quirúrgiques de pacients sotmesos cirurgia cardíaca. Va identificar un elevat grau d'apoptosi en les mostres dels pacients amb VAB, principalment quan hi havia una dilatació de l'aorta ascendent. Altrament, troballes similars també es van observar en pacients amb VAT i aorta dilatada. Recentment també s'han demostrat fenòmens d'apoptosi en mostres quirúrgiques, aquestes procedents exclusivament de pacients amb aneurisma d'aorta ascendent. S'observava una marcada fragmentació del DNA de cèl·lules musculars llises així com l'expressió de mediadors de promotors de la mort cel·lular procedents de limfòcits infiltrants. Aquestes alteracions s'observaven tant en pacients amb VAB com VAT, malgrat que eren més evidents en el subgrup amb VAB (107). En un altre estudi on es realitzava una anàlisi morfomètrica de la paret de l'aorta ascendent en mostres d'una sèrie de 107 pacients sotmesos a cirurgia valvular aòrtica (108) es va observar que els pacients amb BAV tenien unes lamel·les de la mitjana aòrtica discretament més fines ($2.71 \pm 0.23 \mu\text{m}$ vs $2.83 \pm 0.23 \mu\text{m}$, $p < 0.006$) així com una major distància entre elles ($27.2 \pm 8.7 \mu\text{m}$ vs $24.3 \pm 5.3 \mu\text{m}$). Altrament, la distància entre les lameles era similars en els pacients amb dilatació aòrtica important, fossin bicúspides o tricúspides.

No està aclarit, però, el mecanisme que lliga la VAB amb les anomalies histopatològiques descrites.

Malgrat que s'ha citat l'apoptosi com a implicada en la gènesi de la degeneració de l'aorta, quedaria per definir el lligam amb la VAB.

Diverses publicacions proposen la hipòtesi de la coexistència d'una *anomalia congènita en el desenvolupament* de la vàlvula aòrtica i de la paret aòrtica (33-35). S'ha suggerit que una anomalia en el desenvolupament de la capa

neuroectodermal es relacionaria amb la presència de la VAB i feblesa de l'aorta. A nivell experimental s'han demostrat els efectes malformatius de l'ablació experimental de la cresta neural en la formació del tracte de sortida (109).

També s'han proposat alteracions a nivell de la *matriu extracel.lular* aòrtica per a justificar la coexistència de les dos malformacions. La matriu extracel.lular juga un paper important en proporcionar una estructura de suport i en donar les senyals ambientals necessàries per al desenvolupament normal del teixit valvular i en la homeostasis (110). De fet, la matriu extracel.lular ajuda a dirigir la diferenciació cel.lular i la formació de les cúspides durant la valvulogènesi. Les proteïnes de les microfibrilles actuen com andamiatge per a cèl.lules embrionàries i regulen la formació de teixit en el desenvolupament de les vàlvules aòrtiques. Així, la diferenciació de cèl.lules mesenquimals cap a cèl.lules valvulars madures es correlaciona amb l'expressió de les proteïnes microfibrilars fibrilina i fibulina (111). Dades preliminars recolzen la hipòtesi de que hi ha un dèficit de proteïnes microfibrilars en adults amb valvulopatia bicúspide, que a més a més justificaria la feblesa de l'arrel aòrtica (112). Les *metaloproteïnasses* de la matriu, enzims endògens que degraden components de la matriu, s'han implicat en la formació d'aneurismes ateroscleròtics aòrtics (113). Les metaloproteïnasses s'activen en teixits amb dèficit de fibrilina-1, degradant el suport estructural de la aorta i resultant en dilatació, aneurismes i dissecció. Estudis preliminars també suggereixen que aquestes poden estar elevades en pacients amb VAB (112).

Malgrat que hi ha estudis on també s'observa una dilatació de l'arrel aòrtica en pacients amb VAB sense alteracions funcionals significatives, no s'ha valorat l'impacte que pot tenir l'alteració de la dinàmica valvular i la modificació de la

direcció del flux transvalvular aòrtic sobre la dinàmica i estructura de la paret aòrtica, així com l'efecte del canvi del suport estructural al modificar-se el número de valves i si això pot repercutir en una eventual dilatació. Robicsek (114) refereix dades preliminars a partir de les quals proposa que les alteracions de la capa mitjana serien conseqüència d'un estrès hemodinàmic anormal degut a que la BAV determinaria un flux marcadament turbulent i no-axial que danyaria la paret aòrtica.

En conclusió, l'elevada prevalença de VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica detectada en el nostre estudi descriu que un percentatge important de les dilatacions de l'arrel aòrtica detectades a un ecocardiograma s'observen en el context de la relació patològica establerta entre VAB i histopatologia de la paret aòrtica. Malgrat que hi ha descrites diverses anomalies histopatològiques a l'aorta de pacients amb VAB, aquestes no són exclusives ja que també es poden observar alteracions similars en pacients amb VAT i dilatació de l'arrel aòrtica. Queda per definir si aquestes anomalies poden explicar la dilatació aòrtica o si són la manifestació histopatològica de la dilatació més que la pròpia causa. També cal definir el mecanisme que justifica el lligam entre VAB i histopatologia aòrtica.

Variables clíniques relacionades amb una vàlvula aòrtica bicúspide en pacients amb arrel aòrtica dilatada

Diverses variables clíniques entre les que es citen l'edat, el sexe, el pes, l'alçada, la superfície corporal (96, 98, 99), el tabac (115), l'aterosclerosi (99, 115) i la hipertensió (98, 99, 116) s'han relacionat amb el diàmetre de l'arrel aòrtica. A més a més i com s'ha dit abans, diversos treballs descriuen la relació entre la VAB i la

dilatació de l'arrel aòrtica. També s'han descrit diverses anomalies genètiques que predisposen a la dilatació de l'arrel aòrtica. La més coneguda és la síndrome de Marfan, on hi ha un dèficit de fibrilina-1 degut a una mutació del gen que la codifica, FBN1, situat al cromosoma 15 (117, 118). Una altra anomalia genètica que es relaciona amb dilatació de l'arrel aòrtica és la síndrome de Turner (X0) (49, 50). Actualment s'estan buscant noves anomalies genètiques que estiguin implicades en la dilatació de l'arrel aòrtica considerada idiopàtica. S'han descrit fins ara locus situats al cromosoma 11 (TAAD1) (119), al cromosoma 5 (FAA1) (120) i al cromosoma 3 (121), així com una variant de la síndrome de Marfan deguda a una mutació situada al cromosoma 3 (MFS2) (122).

Existeixen dades contradictòries en relació a l'efecte de les diverses variables descrites prèviament sobre el diàmetre de l'arrel aòrtica. De totes elles, l'edat és la variable més constantment relacionada amb la dilatació de l'arrel aòrtica, especialment en majors de 40 anys (96). La fragmentació de l'elàstica i la necrosi quística de la mitjana que es descriu a l'aorta toràctica de la gent gran es citen com els possibles factors implicats en la dilatació. Existeixen discrepàncies a la literatura sobre l'efecte de la hipertensió arterial en el diàmetre de l'arrel aòrtica. Així, a l'estudi de Framingham (98) es descriu una relació directa entre la tensió arterial diastòlica i diàmetre de l'arrel aòrtica, mentre que s'observava una relació inversa amb la tensió arterial sistòlica i el pols de pressió. En un altre estudi, Kim (116) cita una relació lleugera però significativa entre hipertensió i diàmetre de l'arrel aòrtica. On aquesta relació era més evident fou a nivell de la unió sinotubular i aorta ascendent i estava en relació amb la severitat de la hipertensió, especialment la diastòlica. Amb dades procedents de l'HyperGEN Study, Palmieri

(99) descriu diàmetres lleugerament majors a nivell dels sinus de Valsalva en els pacients amb hipertensió no controlada en front dels que la tenien controlada o eren normotensos, sense observar, però, major prevalença d'arrel aòrtica dilatada en el grup d'hipertensos. Els estudis descrits, però tenen la limitació d'incloure majoritàriament pacients amb hipertensió arterial lleugera, d'una edat relativament jove i sense malalties afegides. En quan a l'aterosclerosi, estudis previs havien proposat la seva relació amb la dilatació de l'aorta ascendent (99, 115). En un estudi poblacional molt recent citat prèviament (102) no s'ha observat relació entre el diàmetre de l'aorta toràcica ascendent amb la presència d'ateromatosis a l'ecocardiograma transesofàgic. També el sexe masculí es cita com a relacionat amb dilatació de l'arrel aòrtica (98, 99), inclús després ajustar les dades en relació a l'edat i la superfície corporal (98), mentre que altres autors no troben diferències quan el diàmetre de l'arrel aòrtica és indexat (96).

En el present treball s'hipotetitza que els subjectes amb una arrel aòrtica dilatada i vàlvula aòrtica tricúspide tindrien una major prevalença d'alguna d'aquestes variables que la literatura ha relacionat amb dilatació de l'arrel aòrtica respecte als subjectes amb VAB, on la causa de la dilatació seria un defecte primari de la mèdia de l'aorta. L'absència d'alguns d'aquests "factors de risc" de dilatació en un pacient amb una arrel aòrtica dilatada, seria per tant, predictor de VAB. També vàrem incloure la disfunció valvular aòrtica a l'anàlisi, freqüentment observada en subjectes amb VAB, i que també s'ha relacionat amb la dilatació de l'arrel aòrtica (2, 123).

S'han identificat 3 variables, definides a l'anàlisi multivariant, fortament relacionades amb la presència de VAB: l'edat menor de 65 anys, la normotensió i

l'estenosi aòrtica. La variable amb una relació més marcada fou l'edat menor de 65 anys. Pensem que el petit número de pacients majors de 65 anys amb VAB que s'han trobat pot ser degut a que els afectes de VAB han patit símptomes que han requerit d'una intervenció quirúrgica o han mort abans d'aquesta edat. La identificació d'aquestes variables, especialment quan 2 o més estan presents, hauria d'alertar-nos davant de la possibilitat de la presència d'una VAB. S'ha definit un algoritme a partir de la regressió logística que ve a dir que quan 2 d'aquestes variables estan presents, es pot predir la presència d'una VAB amb una elevada fiabilitat.

Al grup de validació hem observat una elevada sensibilitat (100%) i especificitat (89%, IC 76%-97%) de l'algoritme proposat en predir la morfologia de la vàlvula, classificant-se correctament el 89% dels pacients. Tots els pacients amb VAB van ser detectats per l'algoritme, mentre que alguns pacients que es van predir com a bicúspides eren tricúspides. Hem observat que on pitjor es prediu la morfologia de la vàlvula és en el subgrup de menors de 65 anys, no hipertensos i sense estenosi aòrtica, teòricament bicúspides; d'aquests 12 pacients només 6 tenien una VAB. En aquests subgrup s'acumula la pràctica totalitat dels errors de predicció.

Malgrat l'elevada exactitud de l'algoritme proposat, és una simplicitat pensar que es pugui prescindir de les tècniques d'imatge per establir el diagnòstic morfològic de la vàlvula aòrtica. Diversos factors que no es recullen en aquest algoritme i que s'han citat prèviament (factors genètics, síndrome de Marfan) i així com d'altres com és l'esport de competició (124) s'han implicat en la dilatació de l'arrel aòrtica i justifiquen que hagin pacients que s'escapin a l'aplicació de l'algoritme. Per tant, les dades facilitades per l'algoritme ens han de servir d'ajut en posar-nos

sobreavís de la possibilitat de que hagi una VAB per a posteriorment realitzar el maneig que considerem oportú.

Implicacions Clíniques

A) Anàlisi de la morfologia de la vàlvula aòrtica

En aquest estudi hem observat la utilitat de combinar l'ETT amb l'ETE per a definir la morfologia de la vàlvula aòrtica. S'ha pogut descriure la presència d'una vàlvula bicúspide o tricúspide en el 98% dels pacients als que s'ha aplicat aquesta metodologia. El considerable número de pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide (32 casos) dóna més valor a aquesta definició. Quan hi havia una vàlvula tricúspide habitualment es podia definir per ETT (es va poder definir en el 89% dels casos), mentre que quan la vàlvula era bicúspide l'ETT només era diagnòstic en el 56% dels casos (p 0.001). Quan l'ETT no era diagnòstic, l'ETE, però, podia definir la morfologia en el 95% dels pacients, aconseguint globalment un 98% de vàlvules definides.

Estudis anteriors, amb ecocardiògrafs que no incorporaven segon harmònic, i en un àmbit pre-quirúrgic (que fa suposar que s'estudiaven vàlvules més patològiques que les del present estudi) descriuen sensibilitats per a detectar una vàlvula bicúspide elevades. Així, autors de la Clínica Mayo (70) van descriure a l'any 1983 una sensibilitat del 78% i una especificitat del 96%, amb una precisió diagnòstica global del 93% en una sèrie pre-quirúrgica de 115 pacients. Chan (71) a l'any 1999 cita una sensibilitat del 92% i una especificitat també del 96%. Cal dir, però, que els dos estudis són retrospectius i que un número important de casos no es van incloure a l'anàlisi per considerar-se que la morfologia valvular aòrtica no era

analitzable per calcificació severa en el primer estudi o per mala finestra en el segon (un 25% i 42% de casos respectivament). A més a més els pacients de l'estudi de la Clínica Mayo eren menors de 50 anys, factor que pot tenir implicacions en la qualitat de la finestra ecogènica i en el grau de calcificació. En un altre estudi també retrospectiu i prequirúrgic es va valorar la utilitat de l'ETE amb sonda multiplana en aquesta anàlisi. Es va definir una sensibilitat del 87% i una especificitat del 91% (72).

Per tant, les característiques dels estudis publicats fan que no siguin del tot extrapolables a la pràctica clínica habitual. Les dades que s'aporten en aquest treball creiem que serveixen per actualitzar i situar les dades prèvies.

La metodologia utilitzada en la definició de la morfologia valvular del present estudi pot contribuir a tenir un menor número de vàlvules amb morfologia definida per ETT. Al no poder comparar la descripció ecocardiogràfica amb l'anatomo-patològica degut a que aquest no és un estudi pre-quirúrgic, s'ha estat molt estricte a l'hora de definir una vàlvula bicúspide o tricúspide. Només s'ha definit la morfologia de la vàlvula quan era evident, requerint-se a més a més la concordança entre dos observadors, de tal manera que aquesta definició s'aproximés a un "patró or" en quan a la especificitat, assumint una sensibilitat més baixa.

El fet de que els pacients tinguessin una arrel aòrtica dilatada també podria contribuir a disminuir el percentatge de vàlvules definibles per ETT donat que la dilatació pot modificar l'angle de la vàlvula respecte al tracte de sortida. A l'anàlisi de la relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica i definició de la vàlvula per ETT, però, no es va observar relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica i definició de la

morfologia. Malgrat que les dades descrites podria considerar-se que estrictament serien només aplicables a una població amb dilatació de l'arrel aòrtica, aquesta dada probablement les fa extrapolables a una població general. Per altra part, tindria problemes ètics plantejar un estudi morfològic de la vàlvula aòrtica utilitzant ETE en una població general.

La presència d'una VAB ha estat la única variable que es relacionava amb menys probabilitats de definir la morfologia. Crida l'atenció la tendència a la significació de l'edat com a inversament relacionada amb la possibilitat de definició de la vàlvula per ETT, relació que s'elimina del tot a l'anàlisi multivariant. Observem que en el subgrup de pacients d'edat més jove s'acumulava la majoria de pacients amb VAB, que era més difícilment definible per ETT. Al ajustar per la presència d'una VAB s'eliminava la relació. L'escàs número de pacients amb estenosi aòrtica sobre VAT, patologia que limita (71) l'estudi morfològic, explica que no s'hagi implicat com a variable relacionada a l'anàlisi multivariant en el present estudi.

L'elevada prevalença de VAB en pacients amb una arrel aòrtica dilatada ens adverteix d'estudiar acuradament la morfologia de la vàlvula aòrtica. Malgrat que l'ETT ens definirà la morfologia de la vàlvula en la majoria de casos, l'ETE complementa adequadament la definició la morfologia valvular. L'algoritme proposat ens orientarà amb bastanta exactitud sobre la morfologia valvular subjacent i, consegüentment, caldrà valorar la realització de l'ETE en el context clínic del pacient. També s'ha de considerar la seva realització versus altres tècniques de imatge quan es detecti un aneurisma de l'arrel aòrtica, especialment quan s'ha detectat una VAB, per a realitzar un estudi complet de l'aorta toràcica.

B) Insuficiència aòrtica en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica

A nivell poblacional s'han descrit diversos factors relacionats amb la presència d'insuficiència aòrtica (125, 126, 99). L'edat i el diàmetre de l'arrel aòrtica a nivell dels sinus de Valsalva es citen de forma coincident, mentre que també es nombren la fibrocalcificació valvular i l'estenosi aòrtica i mitral. Existeixen dades contradictòries en relació al sexe. Així, a l'Hypergen Study (99), el sexe femení es relacionava amb la presència d'insuficiència aòrtica, mentre que a l'estudi Framingham (125) ho era el sexe masculí i a l'Strong Heart Study (126) el sexe tenia un efecte neutre. Malgrat que s'havia proposat prèviament, en aquests estudis no s'ha demostrat relació de la insuficiència aòrtica ni amb la hipertensió arterial ni amb l'obesitat. Inclús al Strong Heart Study i a l'Hypergen Study l'índex de massa corporal estava inversament relacionat amb l'aparició d'insuficiència aòrtica.

Diversos treballs postulen que el diàmetre de l'arrel aòrtica és determinant per a explicar l'existència i severitat de la insuficiència aòrtica (127-130). Els estudis assenyalats engloben pacients amb varietat de diàmetres. En el present anàlisi estudiem específicament la insuficiència aòrtica en pacients amb arrel aòrtica dilatada, centrant-nos en els factors que la justifiquen i en les seves característiques, que podrien ser diferents de les del grup global de pacients amb insuficiència aòrtica.

Els estudis previs no han tingut presents les variables antropomètriques i la morfologia de la vàlvula aòrtica en la relació del diàmetre de l'arrel aòrtica i la insuficiència aòrtica. Focalitzarem l'anàlisi d'aquests dos punts.

Destacarem les següents troballes. 1) Hem observat una elevada prevalença d'algun grau d'insuficiència aòrtica (61%), i d'insuficiència aïllada de grau al menys moderat (34%). La prevalença era major quan es consideraven només els pacients amb dilatació de l'arrel indexada. 2) La detecció i la severitat de la insuficiència augmenten en relació amb el progressiu augment del diàmetre de l'arrel aòrtica, amb certes variacions quan es consideren només els pacients amb dilatació de l'arrel indexada. 3) Observem un comportament diferent en la relació entre diàmetre de l'arrel aòrtica i grau d'insuficiència aòrtica segons la vàlvula sigui tricúspide o bicúspide. Analitzarem cadascun d'aquests punts.

1) Prevalença d'insuficiència aòrtica

En el present treball hem observat que una majoria de pacients amb una arrel aòrtica dilatada tenen algun grau d'insuficiència aòrtica, especialment quan considerem xifres indexades. Cal dir, però, que en una quarta part dels pacients amb dilatació indexada no s'ha detectat insuficiència aòrtica. Deduïm que la dilatació de l'arrel aòrtica és un factor implicat però no condicionant en l'aparició d'insuficiència aòrtica.

2) Relació dels diàmetres de l'arrel aòrtica absoluts i indexats amb la insuficiència aòrtica

Hem observat que hi ha una relació més estreta entre diàmetre de l'arrel aòrtica i presència i severitat d'insuficiència aòrtica quan s'analitzen xifres indexades. A més a més, la tendència lineal entre diàmetre de l'arrel i grau d'insuficiència aòrtica només s'observava amb els diàmetres indexats. Això li dona un caire funcional a la relació antropomètrica entre diàmetre i superfície corporal. Els estudis que descriuen la relació antropomètrica entre diàmetre de l'arrel aòrtica i

superfície corporal proposen, en definitiva, que diàmetres que poden considerar-se dilatació en pacients amb una determinada superfície corporal s'han de considerar normals en pacients amb superfícies corporals majors. Aquí afegim una valoració funcional a aquesta consideració: amb un diàmetre de l'arrel aòrtica determinat que es consideri dilatació, és probable que es detecti una insuficiència aòrtica secundària en un pacient amb una determinada superfície corporal, mentre que això no serà aplicable a un altre pacient amb el mateix diàmetre i una superfície corporal major. A major diàmetre indexat, més presència i grau d'insuficiència aòrtica, relació que no és del tot aplicable al diàmetre en xifres absolutes.

En els pacients amb dilatació de l'arrel indexada, el diàmetre que tenia més relació amb la detecció d'insuficiència aòrtica severa era el diàmetre de l'aorta ascendent indexat, juntament amb la fibrocalcificació valvular. Podem deduir que tant el diàmetre de l'arrel aòrtica com el de l'aorta ascendent estaran implicats en l'aparició d'insuficiència aòrtica, depenent el seu pes relatiu del grau de dilatació. En pacients amb diàmetres de l'arrel aòrtica relativament menors, és aquest el que té més implicació en l'aparició d'insuficiència aòrtica. En pacients amb diàmetres de l'arrel aòrtica relativament majors, el diàmetre de l'aorta ascendent complementarà l'efecte del diàmetre de l'arrel aòrtica, determinat ja per la selecció del subgrup, i estarà també implicat independentment en l'aparició d'insuficiència aòrtica. Val a dir que amb el tall a 21 mm/m^2 cap variable era predictora de la presència d'insuficiència aòrtica ($\geq 1/4$), potser per la disminució del número de casos i per estar inclòs ja l'efecte del diàmetre de l'arrel aòrtica en la selecció del subgrup.

La fibrocalcificació de la vàlvula aòrtica també es relaciona amb la presència i severitat de la insuficiència aòrtica, que es justifica pel fet de ser una causa potencial d'una incorrecta superposició de les valves, explicant, per tant, una predisposició per a la insuficiència.

Com es dedueix de la R^2 de la regressió logística, el diàmetre de l'arrel aòrtica i la fibrocalcificació només expliquen un terç de la incertesa sobre la presència o no d'algun grau d'insuficiència aòrtica i d'insuficiència aòrtica severa. Altres factors anatòmics i funcionals, com són la geometria de l'arrel aòrtica, el diàmetre de l'anell aòrtic i de la unió sinotubular i l'estrés de les valves (131), variables que no queden recollides a la present anàlisi i que afecten a la correcta coaptació valvular estan implicats en l'aparició d'insuficiència aòrtica. En el present estudi vam optar per recollir sistemàticament només el diàmetre a nivell dels sinus de Valsalva i a l'aorta ascendent per dos motius: 1) per a facilitar la seva aplicació a la rutina assistencial, i 2) perquè hem observat que freqüentment no queda ben definida la unió sinotubular en el context d'una dilatació global de l'arrel aòrtica i aorta ascendent.

Hem pres com a referència de dilatació de l'arrel indexada 20 mm/m^2 i 21 mm/m^2 . La referència més citada com a referència de dilatació de l'arrel aòrtica indexada prové del treball de Roman, qui proposa la xifra de 21 mm/m^2 . En aquest article es donen referències de les mesures de l'arrel aòrtica i es relacionen amb la superfície corporal i l'edat. La població estudiada foren 135 familiars no afectes de pacients amb prolapse valvular mitral i síndrome de Marfan, que tenien una edat mitjana de 43 ± 15 i entre 20 i 74 anys. Es poden fer algunes consideracions a les referències proposades. 1) Les mesures es van fer en 2D, la qual cosa es

relacionava amb diàmetres majors que quan es fa per mode M, com és el nostre cas. 2) L'edat dels casos estudiats varia àmpliament. Malgrat que els autors descriuen com a destacat l'efecte de l'edat sobre el diàmetre de l'arrel aòrtica, especialment en majors de 40 anys, les referències es donen a partir de la mitjana i desviació estàndard obtingudes de l'estudi de tota la població. Això ha d'implicar uns diàmetres de referència majors que si es consideressin només adults joves. Malgrat que sigui habitual que el diàmetre augmenti amb l'edat, això no vol dir que sigui fisiològic. La referència poblacional hauria de ser obtinguda d'una població sense efecte evident "nociu" d'altres variables, com pot ser l'edat. Com exemple, recordem el cas de la hipertensió arterial. De tots es sabut que la prevalença d'hipertensió arterial augmenta amb l'edat (132), però els criteris diagnòstics són els mateixos per qualsevol adult. La relació amb el seu grup d'edat seguirà tenint interès i situaria la proporció de la dilatació.

Per aquests motius, la xifra proposada com a dilatació, 21 mm/m², creiem que seria excessivament restrictiva, per la qual cosa l'anàlisi també s'ha fet amb la referència de 20 mm/m², xifra que s'aproxima a la que s'obté de l'estudi de Framingham (98).

Proposem que les mesures de referència de l'arrel aòrtica fossin obtingudes d'una població adulta que hagués completat el seu desenvolupament antropomètric, però encara sense un efecte transcendent de l'edat, com podia ser al voltant dels 20-25 anys.

3) Efecte de la morfologia valvular en la presència d'insuficiència aòrtica

Mentre en els pacients amb VAT havia una relació lineal entre diàmetre de l'arrel aòrtica indexat i grau d'insuficiència aòrtica, en pacients amb VAB no s'observava

aquesta correlació. Per explicar aquesta troballa es pot plantejar que la implicació del diàmetre de l'arrel aòrtica en l'aparició d'insuficiència aòrtica en pacients amb VAT és més evident que en pacients amb VAB, on la insuficiència seria conseqüència de l'anomalia valvular, estant només implicat el diàmetre en que l'anomalia fos severa. Diversos estudis especulen sobre el mecanisme de la insuficiència aòrtica en pacients amb VAB, proposant-se com a causes el prolapse valvular i la retracció d'una de les valves així com la dilatació de l'arrel aòrtica. (79, 133, 134). En un estudi previ sense ús del Doppler es va observar una elevada prevalença de prolapse valvular aòrtic en pacients amb VAB, però sense relació amb la presència d'insuficiència aòrtica detectada clínicament. L'ETE aporta una valoració més acurada de la morfologia i de les característiques dinàmiques de la vàlvula aòrtica. A més a més, indubtablement l'ús del Doppler aporta una anàlisi més exacte en la quantificació i característiques de la insuficiència aòrtica. Utilitzant l'ETE, en el nostre grup de pacients hem observat que en la gran majoria de pacients amb VAB i insuficiència aòrtica es detecta un prolapse valvular que justificaria l'aparició d'insuficiència aòrtica i a més a més explicaria l'excentricitat de la regurgitació. La dilatació de l'arrel aòrtica contribuiria a la severitat de la insuficiència aòrtica.

C) Modificació de les pautes de seguiment en pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide

Degut a les complicacions inherents a la història natural de la VAB (disfunció valvular, endocarditis infecciosa) i de la dilatació de l'arrel aòrtica (progressió de

l'aneurisma de l'aorta toràtica, dissecció aòrtica o ruptura aòrtica), quan es detectés una VAB s'haurien d'aplicar les actuacions adequades per disminuir el risc d'events. Analitzem com podem prevenir cadascuna de les potencials complicacions.

1) Control de la progressió de la disfunció valvular

S'ha descrit que en els pacients amb valvulopatia aòrtica bicúspide la disfunció valvular evoluciona més ràpidament que en pacients amb vàlvula tricúspide (135). En aquest context, en aquests pacients probablement hauríem d'establir pautes de seguiment clínic-ecocardiogràfiques més acurades que les habituals.

En els darrers anys s'ha proposat la "teoria arterioscleròtica" de l'estenosi aòrtica, cada cop recolzada per major número de publicacions (136-139). Segons això, l'esclerosi aòrtica i la posterior estenosi aòrtica serien una manifestació més de l'arteriosclerosi. Diversos estudis han mostrat la presència de cèl.lules inflamatòries en vàlvules de pacients intervinguts d'estenosi aòrtica (140, 141). Recentment també s'han observat aquestes alteracions en pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide (142). També recentment s'ha publicat que el tractament amb estatines pot enlentir l'evolució de l'estenosi aòrtica (143). Per tant, a l'haver-se observat també en pacients amb VAB alteracions que fan pensar en un nexa comú amb la teoria arterioscleròtica de l'estenosi aòrtica degenerativa, també es podria plantejar el benefici d'un hipotètic tractament amb estatines per a evitar la progressió de l'estenosi aòrtica en VAB, si aquest tractament mostrés definitivament la seva utilitat en la prevenció de l'estenosi aòrtica degenerativa.

2) Prevenció de la progressió de la dilatació i de la dissecció aòrtica

El risc de dissecció i ruptura aòrtica dels aneurismes de l'aorta toràcica està en relació amb el seu diàmetre (144, 145). Per tant, haurem establir mesures per intentar evitar la progressiva dilatació de l'aorta, controlar el seu diàmetre mitjançant tècniques d'imatge i plantejar cirurgia reconstructora de l'aorta toràcica quan procedeixi.

Diverses variables s'han implicat en la progressió del tamany dels aneurismes de l'aorta toràcica (144-147). Aquests són el diàmetre –els aneurismes més grans augmentarien de tamany més ràpidament-, l'absència de tractament amb B-blocadors, la insuficiència renal, la dissecció aòrtica i la tensió arterial diastòlica. Així, Masura (146) cita a la tensió arterial diastòlica com un dels factors implicat. S'han citat abans dades de l'estudi Hypergen, on es descriu que els pacients amb hipertensió ben controlada tenen diàmetres de l'arrel aòrtica similars als dels normotensos, a diferència dels pacients amb hipertensió no controlada, que tenen majors diàmetres, fent pensar, per tant, que un tractament acurat de la hipertensió pot evitar una dilatació progressiva de l'arrel aòrtica. En conseqüència, és lògic plantejar un control estricte de la hipertensió arterial en tots els pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica, i especialment en els pacients amb VAB, per evitar la progressió del diàmetre de l'aneurisma.

Un seguiment adequat amb tècniques de imatge ens ajudarà a controlar la progressió de la dilatació. En pacients amb majors diàmetres, ja que es planteja que puguin tenir una progressió més ràpida (144), el control haurà de ser més estricte. El control es podrà fer amb ecocardiografia, amb TAC o RM. L'ecocardiografia pot resoldre el problema quan interressi una valoració clínica

puntual. Malgrat que en un estudi ecocardiogràfic retrospectiu (148) es descriu la progressió en el temps de la dilatació als diferents segments de la aorta toràcica, al ser canvis molt petits, probablement calguin tècniques amb menys variabilitat interobservador, com pot ser la TAC o la RM, quan interressi un control evolutiu acurat.

Donat que, com s'ha dit, el risc de dissecció i ruptura aòrtica està en relació al tamany de l'aneurisma, caldrà valorar la *cirurgia reconstructora de l'aorta ascendent* quan el diàmetre de l'aorta impliqui un risc significatiu de dissecció. En la sèrie que reporten Coady i Rizzo (145), els aneurismes de l'aorta ascendent van patir dissecció o ruptura quan tenien un tamany de 6 cm de mediana. Aquests autors citen un augment progressiu del risc de dissecció o ruptura segons el diàmetre de l'aorta, observant-se un increment significatiu del risc a partir de 5 cm. No hi ha un consens sobre quan s'hauria d'indicar la cirurgia reconstructora de l'aorta ascendent. S'ha proposat el recanvi de l'arrel aòrtica quan el diàmetre sigui major de 5 cm (149), mentre que altres autors són una mica més conservadors (150). En els pacients amb síndrome de Marfan el criteri és menys restrictiu, donat que es pot produir una dissecció aòrtica amb diàmetres menors. Diversos autors proposen ser més agressius, plantejant-se un recanvi de l'arrel aòrtica quan el diàmetre de l'arrel aòrtica supera els 4.3-4.5 cm (149). En pacients amb VAB no està definit clarament quin és el punt de tall per a indicar cirurgia reconstructora de l'aorta però les xifres que es plantegen són similars a la síndrome de Marfan, especialment quan hi ha indicació clínica de recanvi valvular aòrtic (149).

- *3) Valoració prequirúrgica de la morfologia valvular aòrtica*

En els pacients amb disfunció valvular aòrtica i dilatació de l'arrel aòrtica tributaris de recanvi valvular, donada l'elevada prevalença de VAB detectada, caldrà valorar adequadament la tècnica quirúrgica a realitzar, tenint presents el diàmetre de l'arrel, la morfologia de la vàlvula i el risc quirúrgic afegit que suposa un empelt d'aorta ascendent.

Dades recents mostren que, en el seguiment després d'un recanvi valvular en pacients amb VAB, hi ha un risc significatiu de dilatació progressiva de l'aorta i de dissecció aòrtica. Així, en una publicació recent, Russo (151) descriu un estudi casos-control en pacients intervinguts de recanvi valvular aòrtic, on compara l'evolució a llarg termini de dos grups de 50 pacients segons s'hagués observat a l'acte quirúrgic una vàlvula aòrtica bicúspide o tricúspide. En un seguiment a 5 anys i mig, aquest autor descriu una major incidència de mort sobtada (14% vs 0%) i de síndrome aòrtica aguda (10% vs 0%), així com diàmetres significativament majors (48.4 mm vs 36.8 mm) en el grup de VAB. Per tant, al plantejar un recanvi valvular aòrtic en pacients amb VAB s'haurà de valorar acuradament la cirurgia reconstructora de l'aorta ascendent malgrat no tenir diàmetres estrictament indicatius d'aquesta, donat el risc de complicacions aòrtiques en el seguiment.

La tècnica quirúrgica habitual per a tractar la insuficiència aòrtica és la substitució valvular, habitualment amb pròtesis mecàniques, afegint un empelt d'aorta ascendent quan es compleixin els criteris de dilatació de l'arrel aòrtica descrits prèviament. En aquest cas l'empelt és combinat i inclou la pròtesi aòrtica, requerint la reimplantació de les artèries coronàries. Aquesta tècnica, que ha rebut

posteriorment algunes modificacions, és coneguda com intervenció de Bentall i en mans experimentades té uns resultats operatoris i una supervivència a llarg termini excel·lents (152), havent de servir de referència per a noves tècniques que es vulguin introduir.

Com s'ha descrit abans, els pacients amb insuficiència aòrtica i VAB són d'edat més jove que els afectes d'estenosi aòrtica. Donat que la col·locació d'una pròtesi mecànica suposa un risc de sagnants i tromboembolisme en el seguiment a llarg termini i donat que les biopròtesis tenen un índex inacceptable de degeneració valvular, s'han descrit diverses tècniques quirúrgiques amb la finalitat d'evitar una pròtesi mecànica en pacients insuficiència aòrtica i VAB. Comentarem algunes de les opcions.

En els darrers temps s'està utilitzant cada cop més una variant d'una tècnica inicialment descrita per Ross (153) consistent en la col·locació d'un autoempelt pulmonar a nivell aòrtic que substitueix la vàlvula aòrtica i l'arrel aòrtica, i un homoempelt criopreservat de cadàver al territori pulmonar. Els resultats d'aquesta tècnica a mig termini són bons, citant-se com a principal problema la possibilitat de dilatació i insuficiència aòrtica de l'autoempelt en el seguiment (154). Per aquest motiu es discuteix la indicació de la tècnica de Ross en pacients amb VAB. S'han descrit a nivell de la paret de l'artèria pulmonar de pacients amb VAB sotmesos a aquesta tècnica troballes histopatològiques similars a les de la paret aòrtica, plantejant-se que aquestes anomalies serien la causa de la dilatació de l'empelt pulmonar (9). Altres estudis, però no han detectat majors anomalies histològiques a nivell de l'artèria pulmonar en pacients amb VAB respecte a pacients amb VAT (155). A un treball clínic-ecocardiogràfic tampoc observen diferències

significatives a mig termini entre pacients amb VAB i VAT (156). Aquest punt és motiu de controvèrsia a la literatura.

Una altra tècnica que s'utilitza per alguns grups és l'homoempelt (157, 158). Consisteix en la substitució de la vàlvula i l'arrel aòrtica per un empelt de cadàver, de forma similar a la de l'empelt combinat. Els avantatges que aporta són que no necessita anticoagulació, un perfil hemodinàmic excel·lent i sembla que major resistència a les infeccions, que el farien idoni per tractar quirúrgicament a pacients amb endocarditis. Els inconvenients són la durada a llarg termini, que encara no és del tot coneguda, que estaria limitada per la resposta immune i inflamatòria.

També s'han descrit diverses tècniques reconstructores de l'arrel aòrtica que preserven la vàlvula aòrtica. En pacients amb insuficiència aòrtica secundària a un prolapse de la valva fusionada s'ha proposat la reparació valvular, sent la resecció triangular i la plicatura de la valva prolapsant la tècnica que sembla tenir millors resultats (159, 160). Donat que el prolapse valvular coexisteix freqüentment amb dilatació de l'arrel aòrtica, s'han descrit tècniques alternatives a la substitució de l'aorta ascendent per un empelt tubulat. Així, s'ha proposat la aortoplàstia per a tractar dilatacions de l'aorta ascendent de pacients amb VAB, especialment quan eren sotmesos a recanvi valvular (161). Aquesta tècnica consisteix en realitzar una ressecció longitudinal de l'aorta ascendent en forma oval, podent ser completada amb una pròtesi externa de suport, a mode de funda. Bauer (161) descriu bons resultats a mig termini amb les dues tècniques, amb i sense funda, només observant dilatacions significatives posteriors en el subgrup sense pròtesi externa als que no s'havia reduït significativament el diàmetre de l'arrel al post-operatori.

En resum, és importat l'anàlisi de la morfologia valvular aòrtica a l'estudi preoperatori d'una disfunció valvular aòrtica donat que la detecció d'una VAB hauria d'implicar una actitud més agressiva davant una cirurgia reconstructora aòrtica. Quan hi hagi una insuficiència aòrtica i en grups quirúrgics que realitzin tècniques alternatives al recanvi valvular, l'estudi morfològic també ha de ser d'utilitat per a dissenyar la tècnica quirúrgica més adequada. Valguin aquí les idees expressades a l'apartat de l'anàlisi de la morfologia valvular.

LIMITACIONS DEL PRESENT ESTUDI

La població estudiada són subjectes referits per a la pràctica d'un ecocardiograma, i, conseqüentment, pot representar un biaix en l'avaluació de la prevalença de VAB en pacients amb dilatació de l'arrel aòrtica en la població general; a més a més, les característiques dels pacients remesos al laboratori d'ecocardiografia poden variar entre diferents centres i repercutir també sobre la prevalença de VAB. La falta de correlació eco-patològica creiem que és suplida pels estrictes criteris diagnòstics i l'utilització de l'ETE, tal com s'ha discutit prèviament.

Cal tenir present que la definició de la morfologia valvular també ha d'estar influïda per l'experiència del ecocardiografista i per la qualitat de l'ecògraf. Aparells d'última generació poden aportar una millor definició de la morfologia valvular.

En aquest estudi la selecció inicial de pacients amb "dilatació de l'arrel aòrtica" s'ha fet a partir de xifres absolutes de l'arrel aòrtica per motius de facilitat de l'aplicació a l'estudi i en concordància amb la pràctica habitual. Creiem que les xifres definides (≥ 38 mm en homes, ≥ 36 mm en dones), que són d'ús habitual per a definir una dilatació de l'arrel aòrtica, segueixen tenint valor per a una consideració inicial per després contrastar-les amb la superfície corporal, donat que la tendència de les xifres absolutes és a donar un excés de dilatacions (96).

CONCLUSIONS

Donats els objectius plantejats en aquest treball, les conclusions a les que podem arribar són les següents:

- 1) Hi ha una elevada prevalença (20%) de VAB en pacients amb arrel aòrtica dilatada, el que comporta connotacions de caràcter diagnòstic i pronòstic.
- 2) Caldrà sospitar la presència de VAB en pacients amb arrel aòrtica dilatada menors de 65 anys, quan hi hagi una estenosi aòrtica i en absència d'hipertensió arterial. Amb aquestes variables s'obté un model predictiu que es resum en que la presència de dos d'aquests factors va molt a favor de l'existència d'una VAB.
- 3) L'utilització conjunta d'ETT i ETE ha permès caracteritzar la morfologia de la vàlvula aòrtica en quasi tots els pacients estudiats.
- 4) La insuficiència aòrtica, que té una elevada prevalença en pacients amb arrel aòrtica dilatada, té una clara relació amb el diàmetre de l'arrel aòrtica indexat i un diferent comportament en pacients amb VAT o VAB, el que pot tenir conseqüències pronòstiques i terapèutiques.

REFERÈNCIES

1. 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.
2. 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
3. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999; 82: 19-22.
4. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3):III 35-39.
5. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammass NM, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Desjardins V, Horn RA, Tajik AJ. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:351-356.
6. Mc Kusick VA. Association of congenital bicuspid valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972; 1: 1026-1027.
7. Lindsay J. Coarctation of the aorta, bicuspid valve and abnormal ascending aortic wall. *Am J Cardiol* 1988; 61: 182-184.
8. Ando M, Okita Y, Morota T, Takamoto S. Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 629-634.

9. de Sa M, 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.
10. Veinot JP. Congenitally bicuspid aortic valve and associated aortic medical disease. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1067–1068.
11. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001; 103:393–400.
12. Parai JL, Masters RG, Walley VM, et al. Aortic medial changes associated with bicuspid aortic valve: myth or reality? *Can J Cardiol* 1999; 15:1233–1238.
13. Sud A, Parker F, Magilligan DJ Jr. Anatomy of the aortic root. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:76-79.
14. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, Davies MJ. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98: 362-367.
15. Aragoncillo P. Anatomía e histología de la aorta. En: Patología y función de la aorta. Ediciones Arán, Madrid 1998.
16. 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.
17. Davies MJ. Pathology of Cardiac Valves. London: Butterworths; 1980.
18. Bacon APC, Matthews MB. Congenital bicuspid aortic valves and the aetiology of isolated aortic stenosis. *Q J Med* 1959; 28: 545-560.

19. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83: 81-85.
20. Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, Braimen J, Slovenkai GA. Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1104-1108.
21. Waller BF, Carter JB, Williams HJ Jr, Wang K, Edwards JE. Bicuspid aortic valve. Comparison of congenital and acquired types. *Circulation*. 1973; 48:1140-1150.
22. Moore GW, Hutchins GM, Brito JC, Kang H. Congenital malformations of the semilunar valves. *Human Pathol* 1980; 11: 367-372.
23. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation*. 1970;41: 1067–1075.
24. Hogers B, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE. Unilateral vitelline vein ligation alters intracardiac blood flow patterns and morphogenesis in the chick embryo. *Circ Res* 1997; 80: 473-481.
25. Topper JN, Gimbrone, MA. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Molec Med Today* 1999; 5, 40-46.
26. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75, 519-560.
27. Hove JR, Köster RW, Forouhar AS, Acevedo-Bolton G, Fraser SE., Morteza G. Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. *Nature* 2003; 421, 172 – 177.
28. Ranger AM, Grusby MJ, Hodge MR, Gravallesse EM, Charles de la Brousse F, Hoey T, Mickanin C, Baldwin HS, Glimcher LH. The transcription factor NF-ATc is essential for cardiac valve formation. *Nature* 1998; 392: 186-190.

29. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000; 101:2345-2348.
30. Bloch W, Fleischmann BK, Lorke DE, et al. Nitric oxide synthase expression and role during cardiomyogenesis. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 675–684.
31. Sadler T. Langman's Medical Embryology. 9^a edició. Lippincott Williams & Wilkins Publishers 2003.
32. Kirby ML. Plasticity and predetermination of mesencephalic and trunk neural crest transplanted into the region of the cardiac neural crest. *Dev Biol* 1989; 134: 402-412.
33. 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.
34. Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke* 1995;26: 1935-1940.
35. Fernandez B, Fernandez MC, Duran AC, Lopez D, Martire A, Sans-Coma V. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1998;250:70-79.
36. Fernandez B, Duran AC, Martire A, Lopez D, Sans-Coma V. New embryological evidence for the formation of quadricuspid aortic valves in the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Comp Pathol* 1999;121:89-94.
37. Schang SJ, Pepine CJ, Bemiller CR. Anomalous coronary artery origin and bicuspid aortic valve. *Vasc Surg* 1975;9:67-72.

38. Palomo AR, Schrage BR, Chahine RA. Anomalous origin of the right coronary artery from the ascending aorta high above the left posterior sinus of Valsalva of a bicuspid aortic valve. *Am Heart J* 1985;109:902-904.
39. Aoyagi S, Suzuki S, Kosuga K, Ohishi K. Anomalous origin of the right coronary artery associated with congenital bicuspid aortic valve. *Kurume Med J* 1991;38:199-202.
40. Topaz O, DeMarchena EJ, Perin E, Sommer LS, Mallon SM, Chahine RA. Anomalous coronary arteries: angiographic findings in 80 patients. *Int J Cardiol* 1992;34: 129-138.
41. Takahashi M, Ikeda U, Shimada K, Takeda H. Rare association of congenital bicuspid aortic valve, annuloaortic ectasia, and anomalous origin of left circumflex coronary artery. *Cardiology* 1994;84: 61-64.
42. San M, Demirtas M, Bozkurt A, Niazova Z, Birand A. Aorto-left atrial fistula associated with left coronary artery origin anomaly and bicuspid aortic valve and aortic regurgitation: a case report. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39:330.
43. Topcuoglu MS, Salih OK, San M, Kayhan C, Ulus T. Aorto-left atrial fistula with bicuspid aortic valve and coronary artery origin anomaly. *Ann Thorac Surg* 1997;63: 854-856.
44. Scholz DG, Lynch JA, Willerscheidt AB, Sharma RK, Edwards JE. Coronary arterial dominance associated with congenital bicuspid aortic valve. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:417-418.
45. Lerer PK, Edwards WD. Coronary arterial anatomy in bicuspid aortic valve. Necropsy study of 100 hearts. *Br Heart J* 1981;45: 142-147.

46. Moene RJ, Gittenberger-de Groot AC, Oppenheimer-Dekker A, Bartelings MM. Anatomic characteristics of ventricular septal defect associated with coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1987; 59: 952-955.
47. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J* 1998;19: 1573-1582.
48. Feizi O, Farrer Brown G, Emanuel R. Familial study of hypertrophic cardiomyopathy and congenital aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1978 ;41: 956-964.
49. Miller MJ, Geffner ME, Lippe BM, Itami RM, Kaplan SA, DiSessa TG, Isabel-Jones JB, Friedman WF. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. *J Pediatr* 1983;102: 47-50.
50. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102: e12.
51. Hallidie-Smith KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:809-813.
52. Gelb BD, Zhang J, Sommer RJ, Wasserman JM, Reitman MJ, Willner JP. Familial patent ductus arteriosus and bicuspid aortic valve with hand anomalies: a novel heart-hand syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 87: 175-179.
53. Stevens CA, Bhakta MG. Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995;59: 346-348.
54. 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.

55. McDonald K, Maurer BJ. Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence? *Eur Heart J* 1989;10:676-677.
56. 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.
57. 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.
58. Glick BR, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994; 73: 400- 404.
59. 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.
60. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900.
61. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970; 26: 72-83.
62. Osler W. The bicuspid conditions of the aortic valves. *Trans Ass Amer Phys.* 1886; 1: 185-192.
63. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984; 53: 849-855.
64. Pauperio HM, Azevedo AC, Ferreira CS. The aortic valve with two leaflets-a study in 2,000 autopsies. *Cardiol Young* 1999;9:488-498.
65. Steinberger J, Moller JH, Berry JM, Sinaiko AR. Echocardiographic diagnosis of heart disease in apparently healthy adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 815-818.

66. Shaver JA, Salerni R. Auscultation of the heart. A: Schlant RC, Alexander RW, eds. *The heart*. McGraw-Hill, 1994:261.
67. Sutton GC. Examination of the cardiovascular system. A: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, et al. *Diseases of the heart*, 2^a edició. WB Saunders, 1996:140.
68. Baim DS, Grossman W. Cardiac catheterization, angiography and intervention. 5^a edició. Williams & Wilkins, 2000: 262.
69. Zema M, Caccavano M. Two dimensional echocardiographic assessment of aortic valve morphology: feasibility of bicuspid valve detection. Prospective study of 100 adult patients. *Br Heart J* 1982; 48: 428-433.
70. Brandenburg 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: 1469-1473.
71. Chan K, Stinson W, Veinot J. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol* 1999; 15: 48-52.
72. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC, Aaluri SR, Mukhtar O, Sekar PC. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am Heart J* 2000; 139: 1071-1076.
73. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 69:237-240.
74. Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol* 1977;39:164-169.

75. Davies MJ, Treasure T, Parker DJ. Demographic characteristics of patients undergoing aortic valve replacement for stenosis: relation to valve morphology. *Heart* 1996;75:174-178.
76. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71:322-327.
77. Shapiro LM, Thwaites B, Westgate C, Donaldson R. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse. *Br Heart J* 1985;54:179-183.
78. Stewart WJ, King ME, Gillam LD, Guyer DE, Weyman AE. Prevalence of aortic valve prolapse with bicuspid aortic valve and its relation to aortic regurgitation: a cross-sectional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1984; 54:1277-1282.
79. Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1981; 47:206-209.
80. Guiney TE, Davies MJ, Parker DJ, Leech GJ, Leatham A. The aetiology and course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study. *Br Heart J* 1987;58:358-368.
81. Sadee AS, Becker AE, Verheul HA, Bouma B, Hoedemaker G. Aortic valve regurgitation and the congenitally bicuspid aortic valve: a clinico-pathological correlation. *Br Heart J* 1992; 67: 439-441
82. Yotsumoto G, Moriyama Y, Toyohira H, Shimokawa S, Iguro Y, Watanabe S, Masuda H, Hisatomi K, Taira A. Congenital bicuspid aortic valve: analysis of 63 surgical cases. *J Heart Valve Dis* 1998;7:500-503.

83. Michel PL, Aubert I, Boustani F, Acar J. Chirurgie de l'insuffisance aortique bacterienne. Indications et resultats. *Annales de Medecine Interne* 1987; 138:610–614.
84. Janatuinen MJ, Vantinnen EA, Nikoskelainen J, Inberg MV. Surgical treatment of active native valve endocarditis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 24:181–185.
85. Varstela E, Verkkala K, Pohjola-Sintonen S, Valtonen V, Maamies T. Surgical treatment of infective aortic valve endocarditis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25:167–174.
86. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve. A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 336-341.
87. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96:358-366.
88. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978; 57: 1022–1025.
89. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 712-716.
90. Spittell PC, Spittell JA, Joyce JW. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 642–651.

91. Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R. Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo assesment with transesophageal echocardiography. *Eur Heart J* 1994; 15: 1520-1527.
92. Gore I. Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age. *Arch Pathol* 1953; 55: 1-13.
93. Feigenbaum H. Echocardiography, 4^a edició. Lea & Febiger, 1986.
94. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiography measurements in normal subjects from infacy to old age. *Circulation* 1980; 62: 1054-1061.
95. Triulzi M, Guillam LD, Gentile F, Newell F, Newell JB, Weyman AE. Normal adult cross-sectional echocardiographic values: linear dimensions and chamber areas. *Echocardiography* 1984; 1: 1403-1415.
96. 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: 507-552.
97. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, Thomas JD, Newee J, King ME, Weyman AE. New perspectives in the assesment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 983-988.
98. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 91: 734-740.
99. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Paranicas M, Rao DC, Devereux RB. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2001; 37: 1229-1235.

100. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991; 13: 452-458.
101. Absi TS, Sundt TM 3rd, Tung WS, Moon M, Lee JK, Damiano RR Jr, Thompson RW. Altered patterns of gene expression distinguishing ascending aortic aneurysms from abdominal aortic aneurysms: complementary DNA expression profiling in the molecular characterization of aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 344-357.
102. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Sicks JD, Fought AJ, O'Fallon WM, Wiebers DO, Tajik AJ. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1076-1083.
103. DuBois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.
104. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Grimm RA, Smedira N, Griffin BP. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 92:99-101.
105. Braunstein H. Histochemical study of the adult aorta. 1960; 69:617– 632.
106. 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.

107. Schmid FX, Bielenberg K, Schneider A, Haussler A, Keyser A, Birnbaum D. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2003; 23: 537-543.
108. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid valve. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 58-62.
109. Waldo K, Zdanowicz M, Burch J, Kumiski DH, Stadt HA, Godt RE, Creazzo TL, Kirby ML. A novel role for cardiac crest in heart development. *J Clin Invest* 1999; 103: 1499-1507.
110. Markwald RR. The role of extracellular matrix in development. Ed. Trelstead. New York. 1994. 323-350.
111. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circ Res.* 1995; 77:1-6.
112. Fedak PW, Verma S., David TE., Leask R., Weisel D, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106: 900-904.
113. Elmore JR, Keister BF, Franklin DP, Youkey JR, Carey DJ. Expression of matrix metalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 102: 576-583.
114. Robicsek F. Aortic media in bicuspid valve disease. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:337-338.

115. Bonser RS, Pagano D, Lewis ME, Rooney SJ, Guest P, Davies P, Shimada I. Clinical and patho-anatomical factors affecting expansion of thoracic aortic aneurysms. *Heart* 2000; 84: 277-283.
116. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension*. 1996; 28:47-52.
117. Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest* 1992; 89:79-86.
118. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996; 94:2708-2711.
119. Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz DM, Devereux RB, Basson CT. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation* 2001; 103:2469-2475.
120. Guo D, Hasham S, Kuang SQ, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, Abuelo D, Dietz HC, Basson CT, Shete SS, Milewicz DM. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation* 2001;103: 2461-2468.
121. Hasham SN, Willing MC, Guo DC, Muilenburg A, He R, Tran VT, Scherer SE, Shete SS, Milewicz DM. Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. *Circulation* 2003; 107:3184-3190.

122. Collod G, Babron MC, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O, Bourdarias JP, Bonaiti-Pellie C, Junien C, Boileau C. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet* 1994; 8: 264-268.
123. Crawford MH, Roldan CA. Prevalence of aortic root dilatation and small aortic roots in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2001; 87:1311-131.
124. Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J* 2000;139:723-728.
125. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83:897-902. Errata a: *Am J Cardiol* 1999; 84:1143.
126. Lebowitz NE, Bella JN, Roman MJ, Liu JE, Fishman DP, Paranicas M, Lee ET, Fabsitz RR, Welty TK, Howard BV, Devereux RB. Prevalence and correlates of aortic regurgitation in American Indians: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 461-467.
127. Frater RW. Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. *Circulation* 1986; 74:1136-142.
128. Roman MJ, Devereux RB, Niles NW, Hochreiter C, Kligfield P, Sato N, Spitzer MC, Borner JS. Aortic root dilatation as a cause of isolated, severe aortic regurgitation. Prevalence, clinical and echocardiographic patterns, and relation to left ventricular hypertrophy and function. *Ann Intern Med* 1987; 106:800-807.

129. Borrás X, Carreras F, Auge JM, Pons-Llado G. Prospective validation of detection and quantitative assessment of chronic aortic regurgitation by a combined echocardiographic and Doppler method. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1: 422-429.
130. Seder JD, Burke JF, Pauletto FJ. Prevalence of aortic regurgitation by color flow Doppler in relation to aortic root size. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3:316-319.
131. Grande KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Mechanisms of aortic valve incompetence: finite element modeling of aortic root dilatation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1851-1857.
132. Braunwald E, Libby P, Zipes DD. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders 2001.
133. Stewart WJ, King ME, Gillam LD, Guyer DE, Weyman AE. Prevalence of aortic valve prolapse with bicuspid aortic valve and its relation to aortic regurgitation: a cross-sectional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1984;54: 1277-1282.
134. Shapiro LM, Thwaites B, Westgate C, Donaldson R. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse. *Br Heart J* 1985; 54:179-183.
135. Padial LR, Oliver A, Vivaldi M, Sagie A, Freitas N, Weyman AE, Levine RA. Doppler echocardiographic assessment of progression of aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1997; 80:306-314.
136. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO 3rd, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;72:194-198.

137. Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart* 1997;78:475-479.
138. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000;101:2497-2502.
139. Chan K, Ghani, M, Woodend, Kirsten RN; Burwash, IG. Case-Controlled Study to Assess Risk Factors for Aortic Stenosis in Congenitally Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol* 2001; 88: 690-693.
140. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesions of degenerative valvular stenosis. *Circulation* 1994; 90: 844-853.
141. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522-1528.
142. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88:348–351.
143. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1723-1730.

144. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, de Asla RA, Quintana C, Wallenstein S, Ergin AM, Griep RB. The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1323-1332.
145. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-491.
146. Masuda Y, Takanashi K, Takasu J, Morooka N, Inagaki Y. Expansion rate of thoracic aortic aneurysms and influencing factors. *Chest* 1992; 102:461-466.
147. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:1335-1341.
148. 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.
149. Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, Griep RB. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how?. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1834-1839.
150. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:17-27.
151. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, Lanfranconi M, Colombo T, Vitali E. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1773-1776.

152. Hagl C, Strauch JT, Spielvogel D, Galla JD, Lansman SL, Squitieri R, Bodian CA, Griep RB. Is the Bentall procedure for ascending aorta or aortic valve replacement the best approach for the long-term event-free survival? *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 698-703.
153. Ross D. Replacement of aortic and mitral valves with pulmonary autograft. *Lancet*. 1967; 2:956–958.
154. 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.
155. Luciani GB, Barozzi L, Tomezzoli A, Casali G, Mazzucco A. Bicuspid aortic valve disease and pulmonary autograft root dilatation after the Ross procedure: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:74-79.
156. Schmidtke C, Bechtel M, Hueppe M, Sievers HH. Time course of aortic valve function and root dimensions after subcoronary Ross procedure for bicuspid versus tricuspid aortic valve disease. *Circulation* 2001; 104[suppl I]:I-21-I-24.
157. Doty DB. Aortic valve replacement with homograft and autograft. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:249-254.
158. Arbatli H, DeGeest R, Demirsoy E, Wellens F, Degrieck I, VanPraet F, Korkut AK, Vanermen H. Management of infected grafts and mycotic aneurysms of the aorta using cryopreserved homografts. *Cardiovasc Surg* 2003; 11:257-263.
159. Schafers HJ, Langer F, Aicher D, Graeter TP, Wendler O. Remodeling of the aortic root and reconstruction of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 542-546.

160. Sundt TM 3rd, Mora BN, Moon MR, Bailey MS, Pasque MK, Gay WA Jr. Options for repair of a bicuspid aortic valve and ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1067-1068.
161. Bauer M, Pasic M, Schaffarzyk R, Siniawski H, Knollmann F, Meyer R, Hetzer R. Reduction Aortoplasty for Dilatation of the Ascending Aorta in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:720–724.