

Departament de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Diana Domingo Valero.

**FENOTIPOS DE VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y
DILATACIÓN DE AORTA ASCENDENTE: ESTUDIO
MEDIANTE CARDIORRESONANCIA**

Director: Dr. Guillem Pons Lladó

Co-director: Dra. Begoña Igual Muñoz

TREBALL DE RECERCA. Año 2011-2012.

Convocatoria Junio 2012.

Índice

• Resumen	Página 3.
• Palabras clave y abreviaturas	Página 4.
• Introducción y objetivos	Páginas 5-10.
• Material y métodos	Páginas 11-17.
• Resultados	Páginas 18-23.
• Discusión	Páginas 24-28.
• Conclusiones	Página 29.
• Agradecimientos, financiación y conflicto de intereses	Página 29.
• Bibliografía	Páginas 30-33.

RESUMEN

Introducción y objetivos: La cardiorresonancia magnética (CRM) permite una excelente valoración de la válvula aórtica bicúspide (VAB) y de la aorta ascendente (AA). Los objetivos del estudio son: a) caracterizar los fenotipos de VAB y su prevalencia mediante CRM y analizar su asociación con patrones de dilatación de AA y otros parámetros clínico-radiológicos, b) identificar predictores de dilatación de AA en pacientes con VAB. Material y métodos: La población total del estudio fue de 42 pacientes con VAB. Se definieron 3 fenotipos de VAB: fusión de velo coronario izquierdo y derecho (fenotipo 1), de velo coronario derecho y no coronario (fenotipo 2) y de velo coronario izquierdo y no coronario (fenotipo 3). Se definieron 2 patrones de dilatación de AA: a) Dilatación de raíz aórtica (dilatación R), b) Dilatación de porción tubular (dilatación T). Se consideró dilatación de AA un diámetro ≥ 40 mm. Resultados: El fenotipo 1 de VAB fue el más prevalente (60%) seguido por el fenotipo 2 (40%). Ninguna VAB mostró fenotipo 3. El fenotipo 1 de VAB se asoció a mayor porcentaje de coartación de aorta y de insuficiencia aórtica (IAo) moderada-severa que el fenotipo 2 (32% vs 0%, $p:0,01$ y 32% vs 6%, $p:0,04$). La prevalencia de dilatación de AA fue del 74%, predominando la dilatación T (53%). La VAB fenotipo 1 fue predictor independiente de dilatación R (OR:9, $p: 0,04$) y el fenotipo 2 predictor independiente de dilatación T (OR:4, $p:0,03$). La edad resultó un predictor independiente para dilatación de AA (OR: 1,05, $p:0,039$) y la presencia de estenosis aórtica (EAo) moderada-severa resultó un factor protector independiente de dilatación de AA (OR: 0,165, $p:0,032$). Conclusiones: La VAB fenotipo 1 (la más prevalente) se asocia a coartación aórtica e IAo moderada-severa y predice de forma independiente la dilatación R de AA. El fenotipo 2 de VAB es predictor independiente de dilatación T de AA. La edad representa un predictor independiente de dilatación de AA en pacientes con VAB y EAo moderada-severa constituye un factor protector independiente contra esa dilatación.

Palabras clave:

Válvula aórtica bicúspide

Aorta ascendente

Cardiorresonancia

Coartación aorta

Estenosis aórtica

Insuficiencia aórtica.

Abreviaturas:

Válvula aórtica bicúspide: VAB.

Cardiorresonancia: CRM.

Aorta ascendente: AA.

Estenosis aórtica: EAo.

Insuficiencia aórtica: IAo.

Coartación de aorta: CoA.

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

1.a) Definición y epidemiología de la válvula aórtica bicúspide:

En condiciones normales, la válvula aórtica está formada por 3 velos (coronario derecho, coronario izquierdo y no coronario). La válvula aórtica bicúspide (VAB) constituye una anomalía cardíaca congénita en la que la válvula aórtica está únicamente constituida por 2 velos. La VAB representa el defecto cardíaco congénito más frecuente, con una prevalencia estimada del 0,5-2% en la población general en las distintas series¹. Existe un claro predominio de afectación en varones con una ratio 3:1 con respecto a las mujeres. La existencia de complicaciones de la VAB durante la etapa adulta de la vida en común, incluso en pacientes asintomáticos²⁻³. Dentro de las complicaciones de la VAB cabe destacar la existencia de lesión valvular (estenosis o insuficiencia), la endocarditis infecciosa y la afección de aorta ascendente (aneurismas, disección). A pesar de que la VAB constituye una entidad de gran importancia en los pacientes en edad adulta, el conocimiento del que disponemos hoy en día sobre esta patología es incompleto, y todavía quedan múltiples cuestiones por resolver.

1.b) Anatomía de la válvula aórtica bicúspide:

Durante años el estudio de la VAB se ha centrado en la morfología anormal de los velos valvulares, pero es bien sabido que la VAB constituye una enfermedad mucho más compleja que un simple defecto de la valvulogénesis. De hecho, en los pacientes con VAB coexisten con frecuencia otros trastornos genéticos del desarrollo cardíaco y patología aórtica, lo que ha conducido a la hipótesis de que existe una alteración común del desarrollo embrionario que afecta tanto a la pared arterial como a la válvula aórtica.

Desde el punto de vista morfológico, la VAB está típicamente formada por 2 velos asimétricos. En ocasiones el velo más grande puede tener un rafe central que resulta de la

fusión de las comisuras de 2 velos. Otras veces, aunque con menor frecuencia, los 2 velos de la VAB son simétricos en tamaño o no presentan rafe y a este tipo de VAB se les suele denominar VAB *puras*. Los distintos fenotipos de VAB descritos en la literatura se basan en el tipo de comisuras fusionadas de modo que clásicamente se describen 3 fenotipos: 1) Fenotipo 1: fusión de velo coronario derecho e izquierdo (el más frecuente), 2) Fenotipo 2: fusión de velo coronario derecho y no coronario, 3) Fenotipo 3: fusión de velo coronario izquierdo y no coronario (el menos frecuente)⁴.

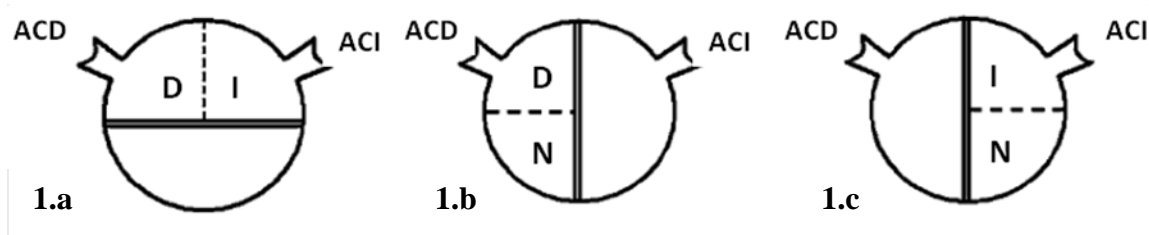


Figura 1: Representación esquemática de los fenotipos de válvula aórtica bicúspide. 1.a) VAB fenotipo 1: fusión de velo coronario izquierdo (I) y derecho (D). 1.b) VAB fenotipo 2: fusión de velo coronario derecho (D) y no coronario (N). 1.c) VAB fenotipo 3: fusión de velo coronario izquierdo y no coronario. En las 3 figuras la línea discontinua representa la posibilidad de rafe residual. ACD: arteria coronaria derecha. ACI: arteria coronaria izquierda.

1.c) Etiología de válvula aórtica bicúspide:

En los últimos años, la investigación sobre VAB se ha centrado en tratar de desentrañar la etiología de la VAB. Se postula que la VAB es un trastorno genético con carácter hereditario. De hecho se ha descrito agregación familiar de la VAB⁵, pero determinar la genética de esta patología es complejo y estudios recientes han demostrado que la VAB puede ser debida a mutaciones en distintos genes y con distintos patrones de herencia. El patrón de herencia más comúnmente descrito en la VAB es el patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta⁶. Una de las dianas genéticas asociadas a VAB mejor estudiada es la de los

reguladores de la señalización y de la transcripción NOTCH 1 (cromosoma 9q). Otros locus donde se han descrito mutaciones han sido regiones de los cromosomas 18q, 5q y 13q. Otras causas propuestas de trastornos de la valvulogénesis asociados a VAB han sido alteraciones en la migración celular, trastornos de determinadas vías de señalización y migración anormal de distintos componentes de la cresta neural⁷.

1.d) Dilatación de aorta ascendente y otros trastornos vasculares y cardiacos asociados a válvula aórtica bicúspide:

En cuanto a los trastornos asociados a la VAB, se ha descrito que hasta el 50% de pacientes adultos con VAB presentan hallazgos no valvulares, siendo el más común la dilatación de la aorta ascendente (AA). La prevalencia de dilatación de AA asociada a VAB oscila entre el 10-35% en las series quirúrgicas y necrópsicas y entre el 45-70% en las series ecocardiográficas (más precisas en la población general). La asociación entre dilatación aórtica y VAB fue descrita por primera vez en 1928 por Abbott⁸. Posteriormente, en 1972, McKusick et al⁹, describieron la asociación entre VAB y necrosis quística de la capa media aórtica. Inicialmente se postuló que la dilatación de AA asociada a la VAB era debida al estrés mecánico en la pared aórtica secundario a la dinámica de flujo anómalo a través de una válvula displásica disfuncionante. Sin embargo, diversos estudios demostraron que la existencia de dilatación de AA en contexto de VAB podía ocurrir en ausencia de disfunción valvular y que el grado de dilatación de AA no era proporcional al grado de disfunción valvular¹⁰. A partir de ese momento, se inició un estudio morfométrico exhaustivo de la aorta torácica en pacientes con VAB y se demostró que existían alteraciones estructurales a nivel celular en la lámina elástica y en la capa media de la pared de la aorta de estos pacientes. Hoy sabemos que los pacientes con VAB presentan en la pared de la aorta torácica, en comparación con los pacientes con válvula aórtica normal, menor cantidad de fibrilina 1,

mayor fragmentación de la elastina y elevada tasa de apoptosis¹¹. Además se ha demostrado un aumento de las metaloproteinasas de la matriz extracelular en la pared aórtica de los pacientes con VAB, lo que contribuye a aumentar el proceso patogénico a nivel de la pared vascular aórtica¹². Se han descrito básicamente dos patrones de dilatación de AA en pacientes con VAB: dilatación de porción sinusal o raíz de AA (Dilatación R) y dilatación de porción tubular de AA (Dilatación T). En cuanto a la evolución cronológica de los diámetros de aorta ascendente en pacientes con VAB, se han documentado casos de dilatación de AA ya en la infancia, sugiriendo que este proceso comienza en etapas precoces de la vida¹³. Así, en pacientes con VAB, el anillo aórtico y la porción sinusal y tubular de la AA presentan diámetros significativamente mayores que los pacientes con válvulas aórticas bicúspides con tres velos¹⁴. Michelena et al² mostraron en su estudio una prevalencia de dilatación de aorta ascendente (diámetro mayor de 40 mm) del 15% que aumentó hasta el 39% tras 20 años de seguimiento. La complicación más temida de la dilatación de AA en pacientes con VAB es la disección de aorta. Aunque la prevalencia de disección de aorta en contexto de VAB es variable, diversos estudios describen una prevalencia aproximada del 4%¹⁵. Con respecto a los factores asociados al riesgo de disección aórtica en pacientes con VAB, estudios publicados en los últimos años concluyen que el tamaño del aneurisma de AA en pacientes con VAB no constituye un buen predictor de complicaciones aórticas agudas y que alteraciones estructurales que debilitan la pared de la aorta pueden producirse sin dilatación. Además de la dilatación de AA, la VAB coexiste con frecuencia con otros defectos vasculares congénitos, siendo el más frecuente de ellos la coartación de aorta, de modo que el 50-75% de pacientes con coartación de aorta (CoA) presentan VAB.

1.e) Curso clínico evolutivo de los pacientes con válvula aórtica bicúspide:

El curso clínico de los pacientes con VAB es muy variable incluyendo desde formas severas de enfermedad valvular en la infancia hasta formas asintomáticas en la edad adulta. En lo referente a la función de la VAB, el desarrollo de estenosis aórtica (EAo) suele ser debido a la calcificación de los velos aórticos, probablemente favorecida y acelerada por el flujo turbulento transvalvular asociado a la VAB. En un estudio¹⁶ se describió mayor progresión de gradientes aórticos en fenotipos 1 de VAB. Con respecto a la insuficiencia aórtica (IAo) en contexto de VAB, aunque los pacientes adultos con VAB con frecuencia presentan algún grado de IAo, la prevalencia de IAo significativa pura (sin componente de estenosis asociado) es variable, con estudios que sugieren que es poco prevalente y otros estudios que sugieren que es frecuente. En una larga serie quirúrgica de VAB¹⁷, un 13% de las VAB en el momento del recambio valvular eran IAo puras. Generalmente, las manifestaciones clínicas los pacientes con VAB dependen de la función de la VAB (estenosis o insuficiencia aórtica), de la existencia de aortopatía (disección) y de complicaciones adquiridas como la endocarditis infecciosa. Recientemente se han llevado a cabo dos grandes estudios para definir mejor el curso clínico de los pacientes adultos con VAB no intervenidos²⁻³. La estimación de eventos cardíacos tardíos (complicaciones médicas y quirúrgicas) fue del 25% a la edad media de 44 años³ y del 40% a la edad media de 52 años². Las tasas de eventos cardíacos, en ambos estudios, fueron mayores si existía alguno de los siguientes factores: edad mayor de 30 años, VAB con estenosis aórtica moderada-severa y VAB con insuficiencia aórtica moderada-severa. En cualquier caso, en ambas series, las tasas de eventos cardíacos fatales fueron bajas, con una supervivencia global del $90 \pm 3\%$ a los 20 años de seguimiento en el estudio de Michelena et al² y del $96 \pm 1\%$ a los 10 años en el estudio de Tzemos et al³.

1.f) Diagnóstico de válvula aórtica bicúspide:

El diagnóstico de VAB suele llevarse a cabo mediante la ecocardiografía transtorácica, que presenta una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de este tipo de valvulopatía¹⁸. Sin embargo, la definición exacta del fenotipo de la VAB puede ser muy difícil desde el punto de vista ecocardiográfico, especialmente en VAB muy calcificadas. En los últimos años, la cardiorresonancia magnética se ha erigido como una técnica de imagen clave en la valoración de los pacientes con VAB ya que por un lado permite caracterizar de forma precisa los distintos fenotipos de la VAB (sin limitaciones por mala ventana acústica) y por otro lado permite una valoración más exacta y reproducible de los diámetros de la AA, por lo que proporciona una valoración integral de los pacientes con VAB. Un estudio reciente¹⁹ ha demostrado que la CRM es capaz de detectar la morfología de la VAB hasta el 96% frente al 73% con ecocardiografía.

1.g) Objetivos del presente estudio:

Dada la elevada prevalencia de la VAB en la población general, así como su frecuente asociación con dilatación de AA y la excelente caracterización de la VAB y de la AA mediante cardiorresonancia hemos realizado el presente estudio, cuyo objetivo es doble:

- 1) Caracterizar los diferentes fenotipos de VAB mediante cardiorresonancia así como su prevalencia y analizar su asociación con patrones de dilatación de AA y otros parámetros clínico-radiológicos.
- 2) Identificar predictores de dilatación de AA en pacientes con VAB.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

a) Población:

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se revisó la base de datos de cardiorrresonancia (CRM) de nuestro hospital entre los años 2008 y 2010 y se seleccionaron los registros informados como válvula aórtica bicúspide. De los 1215 registros revisados, en 101 de ellos constaba en diagnóstico de válvula aórtica bicúspide (VAB).

Los criterios de inclusión para los pacientes con VAB fueron: a) identificación exacta del fenotipo de VAB mediante CRM. b) disponibilidad del estudio completo biventricular mediante CRM, incluyendo volúmenes telesistólico/ telediastólico, volumen-latido y fracción de eyección de ambos ventrículos, c) disponibilidad del estudio completo de función de VAB mediante secuencias de contraste de fase y métodos volumétricos. d) disponibilidad de la valoración completa de los diámetros aórticos en porción sinusal, sino-tubular, tubular, cayado y aorta descendente.

Los criterios de exclusión fueron: a) edad menor de 14 años (para homogeneizar superficies corporales) b) estudio mediante cardiorrresonancia incompleto por falta de datos del análisis de válvula aórtica, de función/volúmenes ventriculares o de valoración de aorta ascendente c) existencia de prótesis aórtica (aunque la patología de base del paciente fuese VAB), d) shunts intracardiacos no corregidos, e) presencia de otra valvulopatía distinta de la aórtica y/o f) presencia de síndromes complejos como el síndrome de Turner o de Marfan o cardiopatías congénitas complejas.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, de los 101 pacientes inicialmente seleccionados quedaron para el análisis final 42 pacientes, en los que se revisó posteriormente la historia clínica informatizada para obtener los datos clínicos: edad (años) en el momento de la realización de la cardiorrresonancia, sexo, patología de base, índice de masa corporal.

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica de nuestro centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

b) Cardiorresonancia:

Los estudios de cardiorresonancia fueron realizados por un único cardiólogo dedicado a la resonancia magnética y con amplia experiencia en ese campo. No obstante, los estudios fueron re-evaluados por dos observadores. Se realizó un estudio de correlación intraclase y concordancia interobservador seleccionando al azar a 15 pacientes de la muestra que fueron reevaluados por otro cardiólogo dedicado a la CRM. En todas las variables analizadas (fenotipo de VAB, función de VAB, presencia de dilatación de AA, diámetros aórticos) se obtuvieron coeficientes de correlación intraclase por encima de 0,85 ($p < 0,01$) e índices kappa de concordancia interobservador por encima de 0,80 ($p < 0,01$).

Las exploraciones se realizaron en un equipo de 1,5 T (MagnetomAvanto) versión Syngo MR 2004 V (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

El protocolo utilizado incluyó:

1. Secuencias de cine: True FISP (true fast imaging with steady-state precesión sequence), tiempo de repetición 2,8 ms, tiempo de eco 1,2 ms, ángulo de flip 58°, matriz 225x192, campo de visión 370-270 mm, segmentadas en apnea, con sincronización del ECG retrospectiva, obtenidas en: plano de dos cámaras, tracto de salida de VI y 8-10 cortes de eje corto secuenciales de base a ápex (grosor de corte 8 mm, con 2 mm entre cortes). Mediante las secuencias de cine se obtuvieron los datos de volúmenes y fracción de eyección de ambos ventrículos. Los volúmenes de ventrículo derecho e izquierdo se calcularon por método de Simpsons utilizando los cortes contiguos de eje corto obtenidos en las secuencias de cine. Así el volumen

ventricular telesistólico y telediastólico derecho e izquierdo se calculó como la suma de las áreas endocárdicas telesistólicas y telediastólicas multiplicadas por la distancia entre los ejes de cada corte. Todos los volúmenes fueron indexados en función de la superficie corporal dividiendo el volumen ventricular expresado en mL por la superficie corporal expresada en m^2 . Estos datos se analizaron mediante el software MASS (QMass MR 6.1.5, para Windows) de Medis. En caso de que la VAB presentara IAo mediante estos datos se calcularon el volumen regurgitante y la fracción regurgitante de la IAo mediante métodos volumétricos. El volumen regurgitante por métodos volumétricos se definió como la diferencia entre el volumen-latido del ventrículo regurgitante (ventrículo izquierdo) y el del ventrículo normal, expresándose en mL. El volumen regurgitante indexado se calculó como el cociente entre el volumen regurgitante y la superficie corporal, expresándose en mL/m^2 . La fracción regurgitante se calculó como la razón entre el volumen regurgitante y el volumen latido del ventrículo regurgitante, expresándose en porcentaje.

2. Secuencias de contraste de fase: 4 planos axiales de la válvula aórtica. Planificadas sobre planos axiales y sagitales para evitar oblicuidades. Segmentadas en apnea, Matriz 256x128 mm. Flipangle 20, band width 31mm, FOV 370-270 en el plano con VENC (velocity encoding) crecientes hasta que no se visualice aliasing. Mediante las secuencias de contraste de fase (secuencias de magnitud y secuencias de fase) se definió el fenotipo de VAB, se planimetró el área valvular aórtica y se analizó el flujo en la válvula aórtica, calculando el flujo anterógrado y retrógrado. Usando el software FLOW (QFlow para Windows) de Medis, valoramos la existencia de estenosis aórtica (con velocidad máxima transvalvular y gradiente máximo por ecuación de Bernoulli) y la existencia de IAo, pudiendo calcular de forma directa (métodos directos) el

volumen regurgitante (mL/m^2) y la fracción regurgitante de la IAo (flujo retrógrado/flujo anterógrado x 100) expresada en porcentaje.

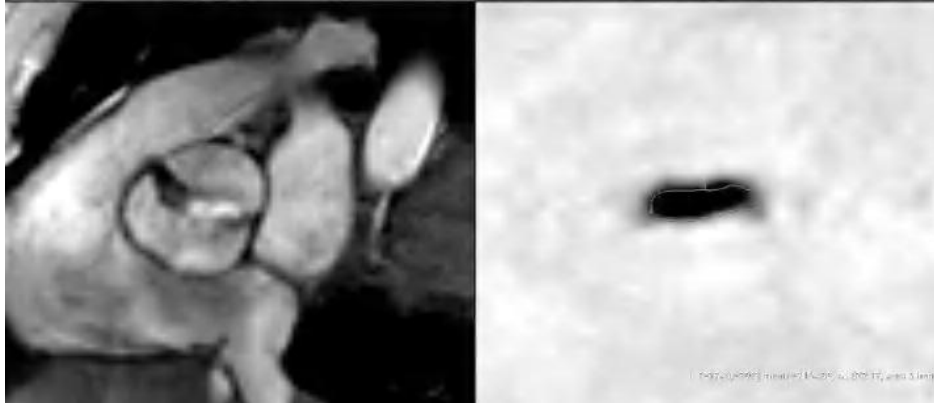


Figura 2. Secuencias de contraste de fase de VAB mediante CRM. A la izquierda de la imagen se observa una secuencia de magnitud (anatómica) y a la derecha una secuencia de fase (codificación de velocidad a través de la

3. Secuencias angiográficas para valoración de diámetros de aorta ascendente.
 - Flash 3D gadolinium enhanced MRA: 128-134 cortes, orientación coronal.
 - Mascara (adquisición sin contraste)cortes de 1-1,5mm de grosor ,resolución espacial 0.8-1,5
 - Contraste. Magnevist 0.2 mmol/kg a 5ml/h. Bolus trigger.
 - Adquisición arterial. Adquisición venosa. Adquisición venosa 2. Se midieron diámetros a nivel de aorta sinusal, unión-sinotubular, aorta tubular, cayado aórtico y aorta torácica descendente y se definió también mediante estas secuencias el tipo de dilatación de AA.

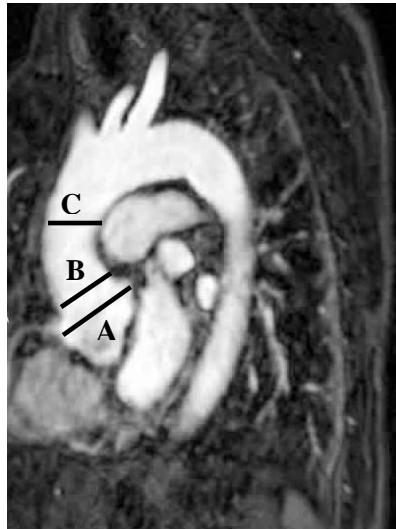


Figura 3: secuencia angiográfica sagital de CRM con los principales puntos de medida de diámetros aórticos en AA. A: porción sinusal. B: unión sino-tubular. C: porción tubular.

c) Definiciones de las variables:

-Válvula aórtica bicúspide:

Se definieron los 3 fenotipos de VAB descritos clásicamente en la literatura: 1) Fenotipo 1: fusión de velo coronario izquierdo y derecho. 2) Fenotipo 2: fusión de velo coronario derecho y no coronario. 3) Fenotipo 3: fusión de velo coronario izquierdo y no coronario.

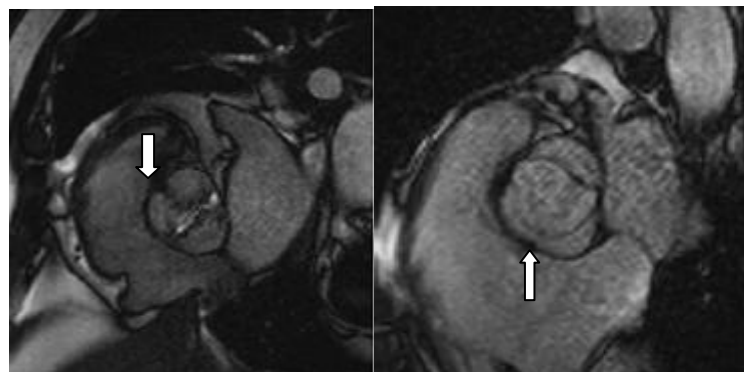


Figura 4: Secuencias de magnitud en plano valvular aórtico durante la sístole. En la figura de la izquierda se observa una VAB fenotipo 1 y en la imagen de la derecha fenotipo 2. Las flechas blancas señalan los rafeles residuales entre el velo coronario derecho e izquierdo en la figura izquierda y entre el velo coronario derecho y no coronario en la figura derecha.

En cuanto a la función de la VAB, se describieron 3 categorías en función de los cálculos de flujo transaórtico realizados mediante métodos volumétricos y con secuencias de contraste de fase: 1) normofuncionante, 2) estenosis aórtica (severa si área valvular aórtica planimetrada $< 1\text{cm}^2$ o velocidad máxima > 4 m/seg, moderada si área valvular aórtica entre $1-1,5\text{ cm}^2$ o velocidad máxima entre 3-4 m/seg) y 3) Insuficiencia aórtica (severa si fracción regurgitante $> 50\%$ por métodos directos y/o volumétricos, moderada si fracción regurgitante $>30\%$ por métodos directos y/o volumétricos).

- Dilatación de aorta ascendente:

Se definió dilatación de aorta ascendente como un diámetro aórtico ≥ 40 mm.

Se definieron 2 fenotipos de dilatación de aorta ascendente: 1) Dilatación predominante de la porción sinusal o raíz aórtica (Dilatación R) y 2) Dilatación predominante de porción tubular aórtica (Dilatación T).

c) Análisis estadístico:

Las variables cualitativas están expresadas en porcentaje y las cuantitativas en media \pm desviación estándar. Antes de realizar el análisis univariado y multivariado se realizó un test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con las variables que iban a ser analizadas demostrando una distribución normal de todas ellas.

En análisis univariado se utilizó el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (cuando era aplicable) para valorar diferencias entre variables cualitativas y el test de t-student para muestras independientes para variables cuantitativas.

Se realizó además un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria para identificar predictores independientes. Se introdujeron en este análisis multivariado las variables con $p \leq 0,10$ en el análisis univariado.

En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

3. RESULTADOS:

a) Población del estudio:

La población total de la muestra fue de 42 pacientes. Las características basales del total de la muestra se reflejan en la tabla 1. En cuanto a la distribución por sexos de la muestra hubo un claro predominio del varones (81%) frente a mujeres, presentado la población total de la muestra una edad media de 48 ± 19 años. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la muestra fue la hipertensión arterial (50%). En cuanto al fenotipo de las VAB de la población muestral es importante remarcar que todas la VAB tenían rafe, ninguna era pura. El fenotipo predominante fue el fenotipo 1 (fusión de velo coronario derecho e izquierdo) que estaba presente en el 60% de los pacientes, seguido del fenotipo 2 (fusión del velo coronario derecho y no coronario) en un 40%. Ninguna de las VAB analizadas en la muestra presentaba el fenotipo 3 (fusión de velo coronario izquierdo y no coronario). Atendiendo al funcionamiento de la VAB, la prevalencia de la EAo moderada-severa (43%) fue prácticamente el doble que la de la IAo moderada-severa (21%). Un 19% de nuestra muestra presentaba coartación de aorta asociada a la VAB. Los datos del ventrículo izquierdo en CRM analizados en la muestra mostraron volumen telediastólico y telesistólico medios indexados del ventrículo izquierdo dentro de la normalidad (90 ± 29 y 34 ± 16 mL/m² respectivamente) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo media también normal ($63 \pm 10\%$). En los pacientes con EAo moderada-severa no existieron en el análisis univariado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, la edad y la prevalencia de hipertensión arterial (p: 0.2, 0.62 y 0.53 respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sexo, edad y prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con IAo moderada-severa (p: 0.1, 0.33 y 0.7 respectivamente).

Tabla 1: Características basales del total de la muestra

	TODOS
n	42
Varones, n (%)	34 (81)
Edad (años)	48±19
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión arterial, n (%)	21 (50)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (7)
Dislipemia, n (%)	15 (36)
Función VAB	
EAo mod-severa (AVA<1,5 cm ²), n (%)	18 (43)
IAo mod-severa (FR > 30%), n (%)	9 (21)
Fenotipo VAB	
Fenotipo 1, n (%)	25 (60)
Fenotipo 2, n (%)	17 (40)
Lesiones asociadas	
Coartación aorta, n (%)	8 (19)
Datos del ventrículo izquierdo en CRM	
VTDVI indexado (mL/m ²)	90± 29
VTSVI indexado (mL/m ²)	34±16
FEVI (%)	63±10

AVA: área valvular aórtica; FR: fracción regurgitante; VTDVI/VTSVI: volumen telediastólico/telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

b) Dimensiones de aorta ascendente:

En la tabla 2 se muestran los diámetros medios de los distintos segmentos de aorta medidos mediante cardiorresonancia en el total de la muestra. El mayor diámetro medio de aorta ascendente se observó a nivel de aorta tubular (42±9 mm). Considerando dilatación de AA un diámetro aórtico ≥ 40 mm, la prevalencia de dilatación de AA en la muestra fue del 74%, con

sólo un 26% de pacientes con AA de tamaño normal. El tipo de dilatación de aorta predominante en la muestra fue la dilatación de porción tubular aórtica (53%) frente a la dilatación de raíz o porción sinusal aórtica (21%). La existencia de IAo moderada-severa no se asoció en el análisis univariado con diferencias significativas en los diámetros de porción sinusal (40 ± 7 mm vs 36 ± 8 mm; p: 0,09), unión sino-tubular (36 ± 6 mm vs 33 ± 7 ; p: 0,15) y porción tubular aórtica (45 ± 10 mm vs 41 ± 9 mm; p:0,379). La existencia de EAo moderada-severa se asoció en el análisis univariado con diámetros menores de porción sinusal (34 ± 6 mm vs 40 ± 9 mm; p: 0,019) y de unión sino-tubular (31 ± 6 mm vs 36 ± 6 mm; p:0,013) sin diferencias significativas en porción tubular aórtica (42 ± 8 mm vs 40 ± 10 mm; p: 0,150).

Tabla 2: Dimensiones aórticas: diámetros medios medidos mediante CRM.

	TODOS (n: 42)
Anillo aórtico (mm)	25 ± 4
Aorta sinusal (mm)	38 ± 8
Aorta sino-tubular (mm)	34 ± 7
Aorta tubular (mm)	42 ± 9
Cayado aórtico (mm)	23 ± 6
Aorta descendente (mm)	23 ± 3

c) Diferencias en función de fenotipo de VAB:

En la tabla 3 se muestran las características basales de cada subgrupo de fenotipo de VAB. Como se puede apreciar en dicha tabla, no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular y datos del ventrículo izquierdo medidos por CRM entre ambos subgrupos. Sin embargo, en el análisis univariado se observó que la IAo moderada-severa era significativamente más frecuente en el fenotipo 1

que en el fenotipo 2 de la VAB (32% vs 6%; p: 0,04). La asociación de coartación de aorta con VAB también fue significativamente más frecuente en el fenotipo 1 que en el fenotipo 2 de VAB, y de hecho ninguna de las VAB con fenotipo 2 presentó coartación de aorta asociada (32% vs 0%; p:0,01).

Tabla 3: Características basales de los subgrupos de VAB. Análisis univariado.

	FENOTIPO 1 VAB (n:25, 60%)	FENOTIPO 2 VAB (n:17, 40%)	p
Edad (años)	47±18	51±20	0,34
Varones, n (%)	19 (76)	15 (88)	0,32
HTA, n (%)	11 (44)	10 (58)	0,35
DM, n (%)	2 (8)	1 (6)	0,79
DL (%)	7 (28)	8 (47)	0,2
EAo mod-severa, n (%)	10 (40)	8 (47)	0,65
IAo mod-severa, n (%)	8 (32)	1 (6)	0,04
Coartación Ao, n (%)	8 (32)	0 (0)	0,01
Sup.corporal (m2)	1,88±0,19	1,94±0,14	0,23
FEVI (%)	62±10	65±11	0,15
VTVDI (mL/m ²)	91±35	89±16	0,85
VTSDI (mL/m ²)	35±17	33±14	0,73

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DL; dislipemia; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VTVDI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSDI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

d) Relación del fenotipo de válvula aórtica bicúspide con el patrón de dilatación de aorta ascendente.

En el análisis univariado no se encontraron diferencias estadísticamente en los porcentajes de dilatación de aorta ascendente (aorta ascendente \geq 40 mm) entre el fenotipo 1 y el fenotipo 2 de VAB (76% vs 72%; p: 0,746). En la tabla 4 se muestran las diferencias en los diámetros medios aórticos en cada segmento en función de fenotipo de VAB. En la VAB fenotipo 1 el

diámetro de la aorta sinusal fue significativamente mayor que en la VAB fenotipo 2 (42 ± 9 mm vs 32 ± 8 mm; $p: 0,03$). En la VAB fenotipo 2 el diámetro de la aorta tubular fue significativamente mayor que en la VAB fenotipo 1 (46 ± 8 mm vs 36 ± 10 mm; $p: 0,03$). En el resto de segmentos aórticos no se encontraron diferencias en los diámetros aórticos entre ambos fenotipos de VAB.

Tabla 4: Diámetros aórticos medios en cada subgrupo de VAB. Análisis univariado.

	FENOTIPO 1 VAB (n:25, 60%)	FENOTIPO 2 VAB (n:17, 40%)	p
Anillo aórtico (mm)	26 ± 4	23 ± 3	0,14
Aorta sinusal (mm)	42 ± 9	32 ± 8	0,03
Aorta sino-tubular (mm)	35 ± 7	32 ± 6	0,64
Aorta tubular (mm)	36 ± 10	46 ± 11	0,03
Cayado aórtico (mm)	22 ± 6	24 ± 5	0,17
Aorta descendente (mm)	23 ± 4	23 ± 3	0,87

En cuanto a la relación del fenotipo de VAB con el patrón de dilatación de aorta ascendente, el análisis univariado demostró que el patrón de dilatación R (dilatación predominante en raíz/porción sinusal aórtica) era significativamente más frecuente en el fenotipo 1 de VAB (36% vs 6%; $p:0,024$). Por el contrario, el patrón de dilatación T (dilatación predominante en porción tubular aórtica) fue significativamente más frecuente en el fenotipo 2 de VAB (71% vs 36%; $p:0,028$). A la vista de los resultados de este análisis univariado, se realizó un análisis multivariado para identificar predictores independientes de ambos tipos de patrones de dilatación de aorta ascendente. En este análisis multivariado se objetivó que el fenotipo 1 de VAB era el único predictor independiente de dilatación R de AA ($p: 0,04$, OR 9, IC 95% OR 1,01-79) y que el fenotipo 2 de VAB era el único predictor independiente de dilatación T de AA ($p:0,032$, OR:4, IC 95% OR: 1,1-16).

e) Variables predictoras de dilatación de aorta ascendente en pacientes con VAB.

En el análisis univariado la edad se asoció de forma estadísticamente significativa con la dilatación de AA, de modo que la edad media de los pacientes con VAB y AA dilatada fue de 53 ± 18 años frente a los 37 ± 19 años de los pacientes sin dilatación de AA ($p:0,023$). La existencia de EAo moderada-severa se asoció de forma significativa pero inversa con la dilatación de AA de modo que tan sólo un 33% de pacientes con AA dilatada presentaban EAo severa frente al 67% que no la presentaban ($p:0,02$). Ninguna otra variable clínico-radiológica mostró asociación significativa con la dilatación de aorta ascendente.

En el análisis multivariado mediante regresión logística binaria, la edad demostró ser un predictor independiente de dilatación de AA en pacientes con VAB ($p: 0,039$, OR:1,05, IC 95% OR 1,003-1,1) y la presencia de EAo moderada-severa demostró ser un factor protector independiente de dilatación de AA en paciente con VAB ($p:0,032$, OR;0,165, IC 95% OR: 0,032-0,856).

4. DISCUSIÓN:

Aunque en la literatura está ampliamente descrita la existencia de varios fenotipos de VAB y de distintos patrones de dilatación de AA en este contexto, existen muy pocos estudios que valoren la relación de los distintos fenotipos de VAB con los patrones de dilatación de AA y los que existen han utilizado como técnica de imagen el ecocardiograma²⁰. En un intento de crear una clasificación fenotípica única integrada que relacione fenotipo de VAB con patrón de dilatación de AA se ha planteado el presente estudio usando como técnica de imagen la CRM por la excelente caracterización de la VAB que ofrece y su precisión en la medida de diámetros aórticos.

a) Población del estudio:

Entre los criterios de exclusión del estudio que requieren mención específica está el criterio de edad < 14 años. Se decidió utilizar este criterio en un intento de conseguir una muestra de población homogénea en cuanto a superficie corporal y en cuanto a tasa de crecimiento fisiológico de diámetros aórticos para poder trabajar con diámetros absolutos de aorta ascendente, sin necesidad de indexarlos por superficie corporal.

En cuanto a las características epidemiológicas de la muestra, destaca la existencia de un predominio importante del género masculino, lo que concuerda con la inmensa mayoría de estudios realizados en VAB¹.

b) Válvula aórtica bicúspide:

Todas las VAB recogidas en la muestra han sido VAB con rafe residual, ninguna pura. Este hecho ha facilitado la clasificación fenotípica de la VAB. Además la CRM ha podido identificar en el 100% de los casos la morfología de la VAB. La prevalencia de los distintos

fenotipos de VAB en el presente estudio, con un predominio de la VAB fenotipo1, es superponible a las publicaciones previas¹⁸. Ninguna de las VAB del presente estudio presentó fenotipo 3, lo cual no es de extrañar dado lo reducido del tamaño muestral y la baja prevalencia de este fenotipo de VAB. En cuanto a la funcionalidad de la VAB, la EAo ha sido la patología valvular predominante de la muestra. La prevalencia de EAo descrita en la muestra concuerda con los datos publicados en estudios anteriores²¹, con cifras que oscilan entre el 30-50% en población adulta. Sin embargo, la prevalencia de IAo descrita en este estudio (21%) es discretamente superior a la descrita clásicamente en la literatura¹⁷. En cuanto a las lesiones asociadas a la VAB, en el presente estudio la prevalencia de la coartación de aorta ha sido del 19%, prevalencia superior a la descrita en estudios previos como el de Schaefer et al²⁰, donde se describe una prevalencia de coartación de en torno al 3-5%. No obstante es importante remarcar que el estudio de Schaefer es ecocardiográfico y por tanto no es del todo comparable con el presente en que hemos utilizado CRM y que además existe en el presente estudio un riesgo de sesgo de selección que tienda a supraestimar la prevalencia de coartación de aorta, ya que hasta en un 16% de las ocasiones la indicación para realizar la CRM fue el control evolutivo de una coartación de aorta nativa o intervenida. En estudios previos ecocardiográficos como el de Schaefer et al²⁰ se había descrito que el fenotipo 1 de VAB se asociaba a mayor predominio de género masculino que el fenotipo 2. En el presente estudio no se han confirmado dichas diferencias epidemiológicas y en la comparación de las características basales de los fenotipos 1 y 2 de VAB no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular y datos de volúmenes y función del ventrículo izquierdo. Es importante remarcar del presente estudio las diferencias obtenidas entre el fenotipo 1 y 2 de VAB en cuanto al porcentaje de coartación de aorta y de insuficiencia aórtica significativa. En la literatura existen datos contradictorios entre la asociación de coartación de aorta con VAB fenotipo 1 puesto que hay

estudios que avalan esta asociación²² y otros estudios, en los que no se observa tal asociación²⁰. Con respecto a la mayor prevalencia de insuficiencia aórtica asociada al fenotipo 1 de VAB, este es el primer estudio en el que se describe tal asociación. Aunque la explicación fisiopatológica más plausible es que esta IAo fuese secundaria a dilatación de raíz sinusal (más frecuente en fenotipo 1) en el análisis univariado no se han observado diferencias en diámetros sinusales en pacientes con IAo moderada-severa frente a pacientes con IAo ligera o sin IAo. Esto lleva a pensar que existen alteraciones intrínsecas de la VAB tipo 1 que favorecen la aparición de IAo. Además el hecho de que la VAB tipo 1 se asocie a mayor tasa de coartación de aorta y a mayor IAo moderada-severa junto con observaciones de otros estudios que han demostrado mayores índices de rigidez en la pared arterial de las VAB tipo 1²² pone de manifiesto que hay una correlación entre la severidad de la lesión histológica en la capa media aórtica y el fenotipo valvular. Así la VAB fenotipo 1 expresaría una forma más grave de aortopatía²³, y de hecho hay estudios que la tasa de crecimiento de la aorta ascendente es mayor en los pacientes con fenotipo 1²⁴.

c) Dilatación de aorta ascendente y relación con fenotipo de VAB:

La prevalencia de dilatación de AA (diámetro ≥ 40 mm) en el presente estudio es elevada (74%). Esta cifra concuerda con las descritas en alguna series ecocardiográficas pero es sustancialmente mayor que la descrita en otros estudios²⁴. Esta diferencia puede venir determinada, al igual que ocurría en la coartación de aorta, porque la mayoría de estudios en este ámbito se han realizado con ecocardiograma. La dilatación predominante de porción tubular aórtica (dilatación T) ha sido el patrón más común de dilatación aórtica (53%). Este hallazgo ya había sido descrito en series previas. Analizando la prevalencia de dilatación de AA en la muestra en función del fenotipo de VAB no se han observado diferencias significativas en la tasa de dilatación aórtica entre ambos subgrupos. Sin embargo, en cuanto a

la relación del fenotipo de VAB con distintos patrones de dilatación de AA, este estudio ha demostrado que la VAB fenotipo 1 se asocia con dilatación R de AA y que la VAB fenotipo 2 se asocia con dilatación T de VAB. Estos hallazgos habían sido descritos por Schaefer et al²⁰ en su estudio ecocardiográfico pero no habían sido confirmados en otro estudio de VAB y AA mediante CRM²⁵ en el que los autores concluyeron que no existían diferencias estadísticamente significativas en las dimensiones aórticas en base al fenotipo de VAB. Por tanto el presente estudio es el primer estudio de valoración por CRM de fenotipos de VAB y patrones de dilatación de AA que ha demostrado la asociación de fenotipo de VAB con patrón de dilatación de AA. Es más, es el primer estudio que muestra que el fenotipo 1 de VAB es el único predictor independiente de dilatación R aórtica y que el fenotipo 2 es el único predictor independiente de dilatación T aórtica.

d. Predictores de dilatación de aorta ascendente en pacientes con VAB.

En este estudio se ha identificado una variable asociada a dilatación de AA en pacientes con VAB y una variable protectora frente a dilatación de AA. La variable asociada a dilatación de AA y predictora independiente de la misma es la edad. Este hallazgo ya había sido descrito en algún estudio previo como el de Della Corte et al²⁶. En este último estudió otros factores relacionados con dilatación de AA fueron el género y la existencia de disfunción valvular significativa. En el presente estudio la asociación entre estas variables y la dilatación de AA no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas. De hecho, en nuestro estudio, la estenosis aórtica moderada severa ha resultado ser un factor protector independiente de dilatación de AA. Este hallazgo también había sido confirmado por el grupo de Della Corte et al²⁶, que describieron en su serie un subgrupo de pacientes con VAB y aorta ascendente de reducidas dimensiones (diámetro < 29 cm) siendo la estenosis aórtica significativa un predictor independiente (OR:10) de pacientes con VAB y aorta de pequeño tamaño. El

hallazgo demostrado en nuestro estudio de la ausencia de asociación entre disfunción valvular y dilatación de aorta ascendente confirma la hipótesis de que los factores hemodinámicos no parecen ser los responsables máximos de la dilatación de AA en los pacientes con VAB sino que la afectación intrínseca de la pared aórtica juega un papel fundamental en dicha dilatación.

e. Limitaciones:

Se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, con las limitaciones inherentes que ello conlleva. Además en este estudio se han incluido solo pacientes mayores de 14 años, de modo que las conclusiones del mismo no pueden ser aplicadas a la población pediátrica. En este sentido, otra limitación del estudio es que no se han hecho los cálculos con diámetros aórticos indexados pero dado que el estudio se ha realizado en población no pediátrica las superficies corporales de los pacientes han sido muy similares con una desviación estándar de la superficie corporal muy pequeña.

La limitación de la variabilidad intraobservador e interindividual en la definición del fenotipo de VAB y de los diámetros y patrones de AA no está presente en nuestro estudio ya que todas las exploraciones fueron realizadas por un único cardiólogo con amplia experiencia en el campo de la resonancia nuclear magnética cardíaca y además en el análisis de la variabilidad intraobservador se obtuvieron coeficientes de correlación muy buenos con todas las variables.

Una limitación digna de mención es que el presente estudio incluye únicamente VAB con rafe residual. Así, las conclusiones del mismo, a falta de más estudios, no son aplicables a VAB puras.

Un dato a reseñar y a tener en cuenta para futuros estudios es que no ha existido en este estudio un control evolutivo de CRM para ver si la tasa de progresión de dilatación de AA es diferente en función del fenotipo de VAB.

5. CONCLUSIONES:

En la caracterización por CRM de las VAB existen varios fenotipos identificables de VAB siendo el más frecuente el fenotipo 1 (fusión de velo coronario derecho e izquierdo) seguido del fenotipo 2 (fusión de velo coronario derecho y no coronario). Aunque en la literatura está descrito el fenotipo 3 (fusión de velo coronario izquierdo y no coronario) en nuestra muestra ninguna de las VAB ha mostrado este fenotipo. No existen diferencias en las características basales clínicas, factores de riesgo cardiovascular y datos de ventrículo izquierdo por CRM entre las VAB fenotipo 1 y 2. Sin embargo la VAB fenotipo 1 se asocia con más frecuencia que la tipo 2 a coartación de aorta e insuficiencia aórtica moderada-severa. La prevalencia de dilatación de AA en pacientes con VAB es elevada (74%) siendo el fenotipo de dilatación más frecuente el tipo T (53%). No existen diferencias en prevalencia de dilatación de AA en función de fenotipo de VAB pero sí existen diferencias en el patrón de dilatación de AA de modo que la VAB fenotipo 1 es el único predictor independiente de dilatación R aórtica y la VAB fenotipo 2 es el único predictor independiente de dilatación T aórtica. En cuanto a los factores asociados a dilatación de AA la edad es un predictor independiente de dilatación de AA en pacientes con VAB mientras que la EAo significativa (moderada-severa) es un factor protector independiente de dilatación aórtica.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillem Pons Lladó y a la Dra. Begoña Igual Muñoz por su inestimable colaboración en este trabajo. A los compañeros de la unidad de imagen cardiaca ERESA (Valencia).

FINANCIACIÓN: Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-5.
2. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776-84.
3. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317-25.
4. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-33.
5. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73:400-4.
6. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-43.
7. 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;102:830-6.

8. Abbott ME. An Early Canadian Biologist, Michel Sarrazin (1659-1735) His Life and Times. Can Med Assoc J 1928;19:600-7.
9. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. Lancet 1972;1:1026-7.
10. 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;19:283-8.
11. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. Circulation 2002;106:900-4.
12. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:797-806.
13. Beroukhi RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. Am J Cardiol 2006;98:828-30.
14. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. Am J Cardiol 2005;95:292-4.

15. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:712-6.
16. 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;71:322-7.
17. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg* 2004;77:177-85.
18. Chan KL, Stinson WA, Veinot JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol* 1999;15:48-52.
19. Joziassse IC, Vink A, Cramer MJ, et al. Bicuspid stenotic aortic valves: clinical characteristics and morphological assessment using MRI and echocardiography. *Neth Heart J* 2011;19:119-25.
20. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634-8.
21. Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life. *Int J Cardiol* 1993;42:217-23.

22. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Byers PH, Otto CM. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am J Cardiol* 2007;99:686-90.
23. Mendez I, Prado B, Gallego P, et al. [Valve repair for bicuspid aortic valve regurgitation: an option?]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:209-12.
24. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:821-8.
25. Buchner S, Hulsmann M, Poschenrieder F, et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2010;96:1233-40.
26. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:397-404; discussion -5.