

Mecanismos de la disfunción y marcadores pronósticos en la válvula aórtica bicúspide

Mechanisms of Dysfunction and Prognostic Markers in Bicuspid Aortic Valve

MARÍA C. CARRERO¹, GONZALO R. DÍAZ BABIO^{1,2}, GERARDO MASSON JUAREZ^{1,2}, IVÁN CONSTANTIN¹, FACUNDO VERÓN^{1,3}, MARÍA D.C. MEZZADRA^{1,2}, GUSTAVO L. VERA JANAVAL¹, PABLO G STUTZBACH¹

RESUMEN

Introducción: La complicación más frecuente de la válvula aórtica bicúspide (VAB) es la disfunción valvular aórtica, pero resulta complejo predecir qué pacientes desarrollarán estenosis aórtica (EAO) o insuficiencia aórtica (IAO) significativa (moderada/grave).

Objetivos: Este trabajo busca analizar la progresión y las variables asociadas con el desarrollo de EAO e IAO significativa en adultos con VAB.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes consecutivos con VAB (2009-2017), se analizó la progresión de la disfunción valvular aórtica y en el grupo sin disfunción basal se identificaron variables predictoras de IAO y EAO significativas mediante análisis uni- y multivariados.

Resultados: Se incluyeron 243 pacientes (43 ± 14,9 años, 73,2% hombres). La mayoría (n = 194, 79,8%) con VAB tipo I y rafe (n = 179; 73,6%). En el ecocardiograma basal, 111 pacientes presentaban IAO leve (45,6%); 49, moderada (20,1%); y 10, grave (4,1%). La EAO basal fue menos frecuente: 20 sujetos tuvieron EAO moderada (8,2%) y 12, EAO grave (4,9%).

Hubo 2 muertes y 20 cirugías valvulares (8,2%) en 4,7 ± 1,7 años de seguimiento. Los pacientes con disfunción valvular significativa basal presentaron mayor tasa de progresión y requerimiento de cirugía valvular (p < 0,0001). Hubo 39 nuevos casos (17,2%) de IAO o EAO significativas en el seguimiento. El prolapso valvular aórtico (p < 0,001) y el sexo masculino (p < 0,04) se asociaron al desarrollo de IAO significativa (p < 0,001). El score de calcificación basal se asoció con EAO significativa (p < 0,02).

Conclusiones: Los pacientes con VAB y disfunción valvular aórtica significativa basal requirieron cirugía en una elevada proporción a corto plazo. Se identificaron características clínicas y morfológicas asociadas con el desarrollo de disfunción valvular aórtica significativa.

Palabras clave: Válvula aórtica bicúspide - Insuficiencia de la válvula aórtica - Estenosis de la válvula aórtica - Válvula aórtica/cirugía

ABSTRACT

Introduction: The most common complication of the bicuspid aortic valve (BAV) is aortic valve dysfunction, but it is difficult to predict which patients will develop aortic stenosis (AS) or significant aortic regurgitation (AoR) (moderate/severe).

Objectives: The aim of this work was to analyze the progression and the variables associated with the development of AS and significant AoR in adults with BAV.

Methods: Consecutive patients with BAV were studied between 2009 and 2017. The progression of their aortic valve dysfunction was analyzed and in the group without baseline dysfunction, significant predictors of AoR and AS were identified through univariate and multivariate analysis.

Results: Two hundred and forty-three patients (mean age 43 ± 14.9 years, 73.2% men) were included in the study. The majority (n=194, 79.8%) with type I and raphe BAV (n=179, 73.6%). In the baseline echocardiogram, 111 patients presented mild (45.6%); 49, moderate (20.1%); and 10, severe (4.1%) AoR. Baseline AS was less frequent: 20 subjects had moderate (8.2%) and 12, severe (4.9%) AS.

Two patients died and 20 valve surgeries (8.2%) were performed in 4.7 ± 1.7 follow-up years. Patients with significant baseline valve dysfunction presented a higher rate of progression requiring valve surgery (p<0.0001). There were 39 new cases (17.2%) of significant AoR or AS at follow-up. Aortic valve prolapse (p<0.001) and male sex (p<0.04) were associated with the development of significant AoR (p<0.001). Baseline calcification score was associated with significant AS (p<0.02).

Conclusions: A high proportion of patients with BAV and significant baseline aortic valve dysfunction required short-term surgery. Clinical and morphological characteristics associated with the development of significant aortic valve dysfunction were identified.

Key words: Bicuspid aortic valve- Aortic regurgitation- Aortic stenosis- Aortic valve replacement

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:109-117. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.14512>

Recibido: 23/10/2018 - Aceptado: 11/12/2018

Dirección para separatas: María Celeste Carrero dra.celestecarrero@gmail.com, von Wernicke 3031 - B1609JRA - San Isidro, Buenos Aires, Argentina. ICSI, Sanatorio Las Lomas. +54-11- 4129-5500.

Sin fuentes de financiamiento externo.

¹ Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI), Sanatorio Las Lomas, Buenos Aires, Argentina

² Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI). Sede Nordelta, Buenos Aires, Argentina

³ Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI). Sede Pilar, Buenos Aires, Argentina

Abreviaturas

DFDVI	Diámetro de fin de diástole de ventrículo izquierdo	SC	Superficie corporal
ETT	Ecocardiograma Doppler transtorácico	VAB	Válvula aórtica bicúspide
FEyVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	VAT	Válvula aórtica trivalva
RIC	Rango intercuartilo	EAO	Estenosis aórtica
RVAo	Reemplazo valvular aórtico	IAO	Insuficiencia aórtica

INTRODUCCIÓN

Hace más de cinco siglos, Leonardo Da Vinci describía en uno de sus dibujos la geometría óptima de una válvula aórtica trivalva (VAT), en contraposición a una cuadrícúspide y otra bicúspide. Pero recién en el siglo XIX se asoció la válvula aórtica bicúspide (VAB) con un mayor riesgo de disfunción valvular y endocarditis infecciosa. (1)

La VAB constituye una entidad usual y clínicamente relevante, tanto por las complicaciones relacionadas con la válvula aórtica (disfunción valvular, endocarditis infecciosa) como por su asociación frecuente con aneurisma aórtico, por lo que es concebida como una válvulo-aortopatía. (2) Sin embargo, no todos los pacientes que presentan VAB desarrollan complicaciones a lo largo de su vida. (3, 4)

La disfunción valvular aórtica lleva al desarrollo de estenosis aórtica (EAO) o de insuficiencia aórtica (IAO), o de ambas, a edades mucho más tempranas que en la población general. De hecho, constituye la primera causa de reemplazo valvular aórtico (RVAO) en pacientes menores de 65 años. (5) Si bien la IAO es más frecuente desde la segunda década de la vida, la EAO progresa de manera significativa en pacientes con VAB a partir de los 40 años. Son discutidos aún los factores que llevan a que un paciente con VAB desarrolle disfunción valvular; entre los clásicamente descriptos se encuentran características anatómicas, como el fenotipo valvular, la presencia de rafe de fusión, la calcificación valvular, la dilatación de la raíz aórtica y del anillo aórtico y el prolapso valvar. (4-11)

En la actualidad resulta difícil predecir cuál va a ser la evolución de la disfunción valvular en un paciente al que se le diagnostica VAB. Existen pocos estudios longitudinales que evalúen la historia de la enfermedad con las terapéuticas disponibles hoy en día. (3, 4) Asimismo, existe escasa información sobre el pronóstico de esta patología en Argentina, así como de la incidencia de la disfunción valvular aórtica o su progresión.

Aunque algunos trabajos recientes analizan el impacto del fenotipo de la VAB sobre la evolución de la disfunción valvular, no existe casi bibliografía que analice todos los mecanismos de disfunción valvular en los pacientes con VAB que desarrollan estenosis o IAO. (4, 5, 8) Aún se desconoce si hay características valvulares que puedan identificarse en los estadios iniciales y que permitan predecir la evolución a la disfunción valvular. (12)

Nuestro grupo de trabajo considera que la identificación de determinadas características iniciales per-

mitiría detectar precozmente a aquellos pacientes que desarrollarán insuficiencia o estenosis aórtica significativa y que, por lo tanto, requerirían un seguimiento más cercano. Es por ello que planteamos el trabajo observacional y prospectivo descripto a continuación, cuyos objetivos fueron los siguientes:

- Analizar las características clínicas y ecocardiográficas basales de pacientes adultos con VAB
- Analizar la progresión de la disfunción valvular aórtica
- Identificar variables (anatómicas y clínicas) asociadas con el desarrollo de disfunción valvular significativa durante el seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se incluyeron de manera prospectiva todos los pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de VAB (2009-2017) en seguimiento en nuestra red de salud, que incluye instituciones de segundo y tercer nivel de complejidad (ICSI Las Lomas, ICSI Nordelta e ICSI Pilar).

El criterio de inclusión fue VAB constatada con ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT). En los casos con hallazgos dudosos se utilizó otro método para confirmar el diagnóstico (ecocardiograma transesofágico, resonancia cardíaca o tomografía multicorte cardíaca). Todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado, aprobado por nuestra institución. Se excluyeron pacientes menores de 18 años, sujetos previamente intervenidos por VAB, con aortopatías familiares, síndrome de Marfan o cardiopatías congénitas complejas.

Protocolo de estudio y puntos finales

Todos los procedimientos siguieron los principios de la Declaración de Helsinki y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

A todos los pacientes se les realizó ETT basal y estudios de imágenes de seguimiento. Se analizaron características clínicas basales, como la edad, el sexo, la altura, el peso, la presencia de factores de riesgo cardiovascular mayores (hipertensión arterial definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, diabetes, tabaquismo y dislipidemia), antecedentes familiares de primer grado de VAB o aortopatía, síntomas (disnea según la clasificación de la *New York Heart Association*, angor o síncope) y medicación habitual. Se calculó la superficie corporal (SC) con la fórmula de DuBois ($m^2 = 0.007184 \times \text{altura (cm)}^{0.725} \times \text{peso (kg)}^{0.425}$).

Las imágenes se grabaron en formato DICOM para auditoría *off-line* por dos cardiólogos experimentados (MCC y PS), con enmascaramiento de mediciones previas y datos del paciente.

El seguimiento se inició en el momento del primer ETT y se realizaron sucesivos, analizando la progresión de la disfunción valvular aórtica, la calcificación valvular y los diámetros

aórticos. (20) A un subgrupo de pacientes se les realizó angiotomografía computarizada multicorte o resonancia cardíaca, y para unificar, se tomaron los mismos puntos de corte que para el ETT.

A través del análisis de la historia clínica y la comunicación directa con el paciente o su familia, o con el médico de cabecera (de forma telefónica), se documentó la progresión de la disfunción valvular aórtica y la incidencia de eventos: RVAO, cirugía aórtica o cirugía combinada, la causa de la intervención, disección aórtica, endocarditis infecciosa y/o muerte

El protocolo de seguimiento de los pacientes comprendió consulta y ETT anual en pacientes sin disfunción valvular aórtica o con disfunción leve. En aquellos con disfunción valvular aórtica significativa (moderada/grave), se realizó un seguimiento presencial cada 3-6 meses.

La indicación de intervención quirúrgica fue tomada por el equipo de valvulopatías en todos los casos y se realizó principalmente ante la presencia de síntomas. En pacientes asintomáticos, la decisión quirúrgica se tomó sobre la base de evidencia de disfunción ventricular izquierda ($FEy \leq 55\%$, diámetro de fin de diástole de VI ≥ 75 mm) o con diámetros aórticos ≥ 55 mm. (14)

Examen ecocardiográfico

A todos los pacientes se les realizó un ETT basal convencional y completo con transductor de 2 a 4 Mhz (Vivid S5, GE® Vingmed Ultrasound, Israel, y Vivid T8, GE® Medical Systems, China), a cargo de un equipo de cinco cardiólogos universitarios especializados en ecocardiografía y entrenados en medición de aorta (Nivel III).

El diagnóstico de VAB se basó en el reconocimiento en proyección paraesternal de eje corto de grandes vasos de un orificio de apertura valvular aórtico elíptico y la identificación de 2 valvas en mesosístole y 2 comisuras, y de cierre valvular aórtico excéntrico o apertura en domo de la válvula aórtica. Se obtuvieron múltiples vistas para corroborar el diagnóstico.

En todos los pacientes se realizaron las mediciones de variables ecocardiográficas de rutina (diámetros del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, volumen de la aurícula izquierda, velocidad transvalvular aórtica y del tracto de salida de ventrículo izquierdo, y estimación de la presión sistólica pulmonar). Se realizó el cálculo de la masa ventricular izquierda indexada por SC, el espesor parietal relativo, el volumen de la aurícula izquierda indexado por SC y la relación E/A.

La EAO se clasificó en leve (área valvular aórtica, AVA $> 1,5$ cm², gradiente pico < 36 mmHg), moderada (AVA 1-1,5cm², gradiente pico 36-64 mmHg) o grave (AVA < 1 cm², gradiente pico > 64 mmHg). (13, 14) La IAO se clasificó en leve, moderada y grave utilizando una aproximación diagnóstica integral, que incorporó criterios cuantitativos y semicuantitativos (diámetros del ventrículo izquierdo, relación del jet regurgitante con el tracto de salida, tiempo de hemipresión, presencia de flujo holodiastólico en aorta descendente, ancho de vena contracta y área del orificio regurgitante efectivo). (15,16) Se consideró como disfunción valvular significativa a aquella de grado moderado o grave.

Factores de riesgo de disfunción valvular

Se dividieron los pacientes en dos grupos: aquellos sin disfunción valvular aórtica significativa basal y los que presentaban disfunción significativa basal (es decir, disfunción moderada o severa). En los pacientes del primer grupo se evaluaron diferentes variables que podrían asociarse con el desarrollo de disfunción valvular durante el seguimiento (fenotipo valvular, presencia de rafe, prolapso valvar, calcificación valvular, dilatación aórtica, etc.).

El fenotipo valvular se clasificó del siguiente modo: I, fusión de valvas coronarias; II, fusión de valva coronaria derecha y no coronaria; y III, fusión de valva no coronaria y coronaria izquierda. (6)

Se constató la presencia o ausencia de rafe y los revisores determinaron *a posteriori* el grado de calcificación de 0 a 3 (ausente, leve, moderado o grave). (9) Además, en pacientes sin disfunción significativa basal se calculó el *score* de Michelena sumando el grado de calcificación, el engrosamiento valvar y la restricción de movilidad valvar basales (este puntaje fue de 0 a 3, desde normal a severo). (4)

Se definió un *score* de degeneración valvular de 0 a 9 puntos. En todos los pacientes se constató la presencia de prolapso valvar aórtico, definido como la protrusión valvar ≥ 1 mm a través del plano del anillo aórtico en vista paraesternal izquierda o en vista de 5 cámaras (Material suplementario). (11)

Las dimensiones aórticas fueron evaluadas en 6 niveles: anillo aórtico, senos de Valsalva, unión sino-tubular, aorta ascendente proximal, cayado aórtico y aorta descendente proximal, con técnica de borde superior a borde superior en telediástole. Se definió como dilatación anular un diámetro $\geq 23,5$ mm y en senos un diámetro $\geq 36,1$ mm, ambas medidas corresponden a un *Z-score* ≥ 2 en nuestra población. (17) Se definió aortopatía como un diámetro ≥ 40 mm o ≥ 21 mm/m², y aneurisma aórtico como un diámetro ≥ 45 mm. (3, 18) La aortopatía se clasificó en tres tipos: I, dilatación de la porción tubular y de la porción sinusal; II, dilatación de la porción tubular; y III, dilatación de la porción sinusal. (19)

Análisis estadístico

Las variables continuas se compararon con el test de t de Student (2-colas) y las variables categóricas con el test de chi-cuadrado con corrección de Yates o test exacto de Fisher. Las variables continuas se expresaron como media \pm desvío estándar, mediana y rango intercuartilo (RIC) o prevalencia (en porcentaje), según correspondiera.

En el grupo sin valvulopatía aórtica significativa basal se realizó un análisis univariado de todos los parámetros obtenidos en el reclutamiento para predecir el desarrollo de IAO y EAO significativa en el seguimiento. Luego se realizó un análisis multivariado y los criterios para introducir variables fueron la relevancia clínica y la significación estadística en el análisis univariado.

Se construyeron dos modelos de regresión logística multivariada para identificar predictores independientes de IAO y EAO significativas. El primero consideró los siguientes factores: edad, sexo, dilatación anular, dilatación de senos, fenotipo valvular, *score* de calcificación basal, hipertensión arterial, tabaquismo, presencia de rafe y prolapso valvar. El segundo incluyó las covariables edad, sexo, fenotipo valvular, *score* de calcificación basal, hipertensión arterial, tabaquismo y presencia de rafe.

Los resultados se reportaron como RR (univariado) y OR con intervalos de confianza del 95%

El análisis estadístico se realizó con el *software* Sofastat R y Evan Miller-Wizard, con sistema Macintosh. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales y eventos

Se incluyeron 243 pacientes con diagnóstico confirmado de VAB en nuestra institución (2009-2017), 6,5% con antecedentes familiares de VAB, con un seguimiento de $4,7 \pm 1,7$ años, que se completó en 226 casos (93%). Se observó rafe en 179 pacientes (73,6%), sin diferencias significativas en sus características basales entre el fenotipo valvular I y II (Tabla 1).

	Total (n = 243)	VAB Tipo I (n = 195)	VAB Tipo II (n = 32)	p
Edad, años	43,1 ± 14,9	41,9 ± 14,7	45,1 ± 15,3	NS
Hombres, n (%)	178 (73,2)	142 (72,8)	26 (81,2)	NS
Ascendencia europea, n (%)	226 (93,2)	183 (93,8)	30(93,7)	NS
Hipertensión arterial, n (%)	47 (19,4)	33 (18,8)	6 (18,7)	NS
Diabetes mellitus, n (%)	6 (2,5)	1 (0,5)	3 (9,3)	0,03
Tabaquismo, n (%)	35 (14,4)	28 (14,3)	3 (9,3)	NS
Dislipidemia, n (%)	28 (11,5)	20 (10,2)	4 (12,5)	NS
VAB como hallazgo, n (%)	173 (71,2)	142 (72,8)	21 (65,6)	NS
Edad al diagnóstico, años	36,3 ± 15,7	35,6 ± 15,4	36,9 ± 17,1	NS
Peso (kg)	77,5 ± 15,5	77,1 ± 15,3	80,4 ± 16,5	NS
Altura (cm)	172,5 ± 8,5	172,8 ± 8,5	171,9 ± 7	NS
SC - Dubois (m ²)	1,81 ± 0,21	1,80 ± 0,22	1,92 ± 0,18	NS
FEyVI, %	64,2 ± 6,3	63,7 ± 6	63,5 ± 4,8	NS
Vol Ali, ml/m ²	26,3 ± 8,1	26,1 ± 8,2	26,5 ± 8,3	NS
Creatinina, mg/dL	0,90 ± 0,17	0,89 ± 0,17	0,93 ± 0,17	NS
Colesterol total, mg/dL	193,1 ± 39	191,9 ± 36,2	202,1 ± 55,2	NS

Abreviaturas: FEyVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, SC: superficie corporal, VAB: válvula aórtica bicúspide, Vol Ali: volumen de aurícula izquierda indexado por superficie corporal. Los resultados se expresan como media ± DS.

Tabla 1. Características basales de los pacientes según fenotipo valvular

Hubo 20 pacientes (8,2%) a los que se les realizó RVAO durante el seguimiento, principalmente por disfunción valvular sintomática. La media de tiempo del inicio del seguimiento al RVAO fue de $4,95 \pm 2,6$ años. Aquellos intervenidos por IAO grave sintomática (n = 5) fueron más frecuentemente hombres (100% vs. 33%, p = 0,001), más jóvenes ($35,4 \pm 7,3$ años vs. $60,8 \pm 8,1$ años, p = 0,0001), con mayor DFDVI ($6,5 \pm 0,5$ cm vs. $4,7 \pm 0,8$ cm, p = 0,0007) y mayor diámetro anular ($2,7 \pm 0,3$ cm vs. $2,1 \pm 0,3$ cm, p = 0,02) y de aorta ascendente ($4,2 \pm 0,3$ cm vs. $3,4 \pm 0,3$ cm, p = 0,01) que los intervenidos por EAO sintomática (n = 9). Todos los pacientes sometidos a RVAO por IAO grave que requirió dicha práctica presentaban prolapso de válvula aórtica en el ETT basal.

Progresión de la disfunción valvular

En el ETT basal, 170 pacientes (69,9%) presentaban algún grado de IAO, que era significativa en un cuarto de ellos. Por su parte, la EAO se presentaba en 1 de cada 4 pacientes al inicio del seguimiento y era significativa en el 13%. En la Figura 1 se observa la proporción de cada valvulopatía y su grado de gravedad al inicio y al final del seguimiento.

Durante el seguimiento de los pacientes sin disfunción valvular aórtica significativa basal, 39 pacientes (17,2%) desarrollaron disfunción significativa: hubo 26 (11,5%) que desarrollaron regurgitación significativa (tiempo medio de progresión: $4,2 \pm 2,3$ años) y 13 (5,3%) que desarrollaron EAO significativa (tiempo medio de progresión: $5,1 \pm 2,4$ años).

La mayoría de los pacientes sin disfunción significativa no progresaron durante el seguimiento. Los

pacientes con EAO o IAO significativa basal presentaron mayor tasa de progresión y de RVAO durante el seguimiento (p < 0,001; Figura 2).

Variables asociadas al desarrollo de disfunción valvular aórtica significativa

Los pacientes que desarrollaron IAO significativa fueron más jóvenes que aquellos que desarrollaron EAO significativa ($44,9 \pm 13,1$ años vs. $51,2 \pm 11,2$ años, p = 0,03).

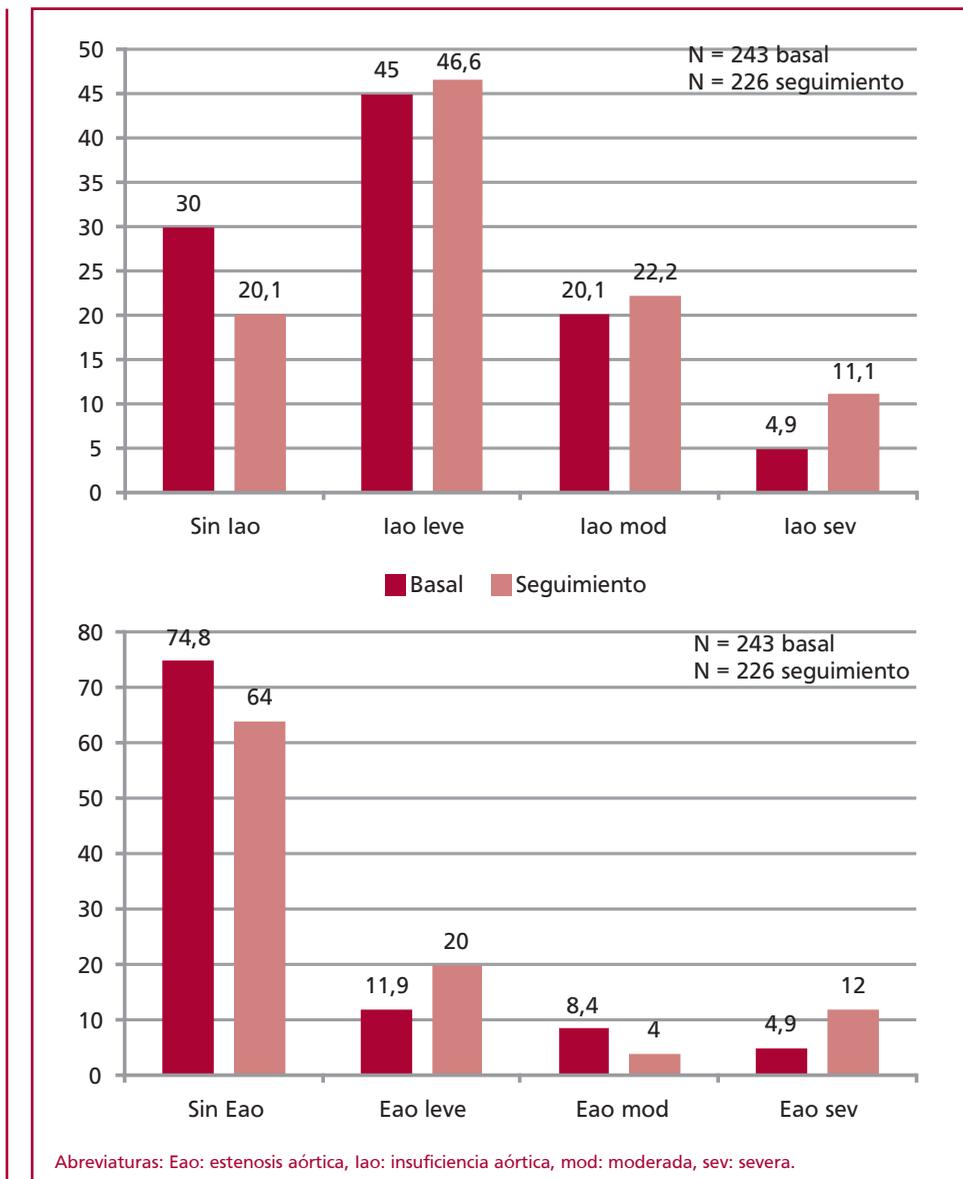
En el ecocardiograma basal, a 41 pacientes (16,8%) se les diagnosticó prolapso valvar. Este subgrupo presentó mayor progresión a IAO significativa que los que no presentaban prolapso (RR = 4,45 [3,02-6,57], p < 0,001).

El 10% (17 pacientes) de los pacientes con algún grado de IAO presentaba la calcificación valvular como único mecanismo de disfunción y, de ellos, 3 presentaban también estenosis moderada.

El grado de calcificación se asoció significativamente y de manera lineal con la edad. Los pacientes con un score de calcio basal de 0 (n = 87, 36%) eran significativamente más jóvenes que los que presentaban calcificación grado 3 ($37,2 \pm 3,1$ años vs. $60,2 \pm 4,3$ años, p < 0,001). Los pacientes con EAO significativa en el seguimiento presentaban mayor grado de calcificación valvular basal (p < 0,001; Figura 3).

Asimismo, en pacientes con un score de degeneración valvular basal ≥ 1 , el desarrollo de EAO significativa fue más frecuente (RR = 2,17 [1,86-2,52], p < 0,001, Figura 4). Ninguno de los pacientes con un score basal de 0 desarrolló EAO significativa.

Fig. 1. Proporción de insuficiencia y estenosis aórtica y severidad al inicio y al final del seguimiento



Análisis de regresión logística

- 1) Modelo de predicción de IAO significativa: Los predictores independientes fueron el sexo masculino (OR = 15,5 [1,2-197,2]; $p < 0,04$) y el prolapso valvar (OR = 15,6, [3,5-69,9]; $p < 0,001$).
- 2) Modelo de predicción de EAO significativa: El único predictor independiente fue el *score* de calcificación valvular aórtica basal (OR = 47,7 [5,7-107,5]; $p < 0,001$). Tabla 2.

Todas las demás variables no se asociaron significativamente con el desarrollo de valvulopatía significativa durante el seguimiento ($p = \text{NS}$).

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

El presente estudio proporciona evidencia de la evolución clínica contemporánea de una cohorte de pacientes

adultos con VAB en Argentina. La tasa de progresión a disfunción valvular aórtica significativa y de requerimiento de RVAO fue elevada, a pesar de tratarse de una población joven y con seguimiento medio a casi 5 años. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que la VAB es una patología que se asocia al desarrollo de valvulopatía significativa a edades tempranas. (3, 4)

La VAB constituye una de las primeras causas de RVAO y suele cursar con calcificación valvular a edades tempranas. La calcificación es un proceso inflamatorio activo, lentamente progresivo, que evoluciona en sus estadios iniciales a la restricción del movimiento valvar y el desarrollo de EAO. (21, 22) Se relaciona con la edad, como nuestros hallazgos lo confirman, pero no se relacionó con el fenotipo valvular en nuestra serie. La evaluación semicuantitativa del grado de calcificación valvular aórtica, aun con ciertas limitaciones, ha demostrado ser útil, como se

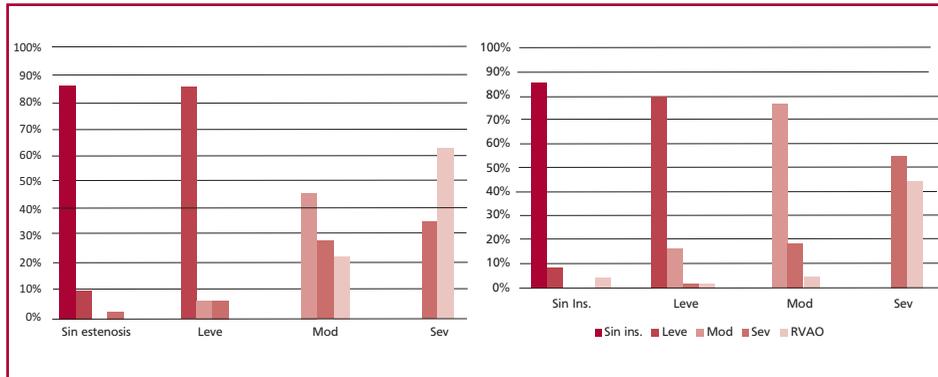


Fig. 2. Progresión del grado de disfunción valvular y requerimiento de reemplazo valvular aórtico durante el seguimiento

Abreviaturas: EAo: estenosis aórtica, IAO: insuficiencia aórtica, L: leve, M: moderada, RVAO: reemplazo valvular aórtico, Seg: seguimiento, S: severa

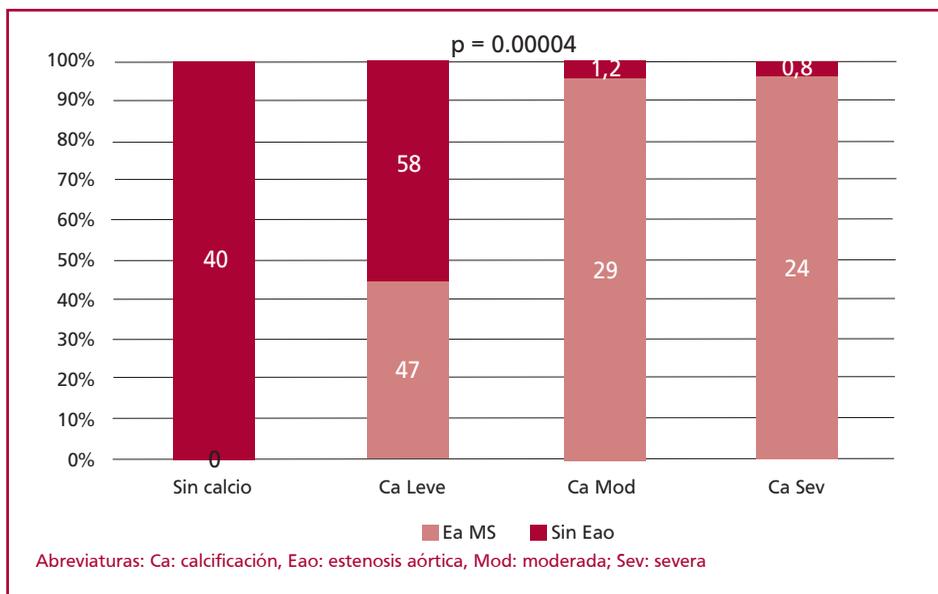


Fig. 3. Asociación entre el grado de calcificación valvular-aórtica basal y el desarrollo de estenosis aórtica significativa en el seguimiento

Abreviaturas: Ca: calcificación, Eao: estenosis aórtica, Mod: moderada; Sev: severa

	OR (IC95%)	P
Insuficiencia aórtica moderada/grave en el seguimiento		
Sexo masculino	15,5 (1,2-197,2)	< 0,04
Prolapso valvular aórtico	15,6 (3,5-69,9)	< 0,001
Estenosis aórtica moderada/grave en el seguimiento		
Score de calcificación valvular basal	47,7 (5,7-107,5)	< 0,001

Tabla 2. Predictores independientes de IAO y EAO significativas en el seguimiento (análisis de regresión logística)

Variables incluidas en el análisis de regresión logística. 1) Modelo IAO: edad, sexo, dilatación anular, dilatación de senos, fenotipo valvular, score de calcificación basal, hipertensión arterial, tabaquismo, presencia de rafe y prolapso valvular; 2) Modelo EAO: edad, sexo, fenotipo valvular, score de calcificación basal, hipertensión arterial, tabaquismo y presencia de rafe,

ha publicado previamente. (4, 9, 23) Un *score* de calcio basal aumentado o un *score* de Michelena ≥ 1 se asociaron con mayor riesgo de desarrollar EAO significativa a corto plazo, como ha sido sugerido. (23)

Algunos resultados publicados recientemente proponen que la presencia de rafe se asociaría a mayor prevalencia de disfunción valvular aórtica y mayor tasa de RVAO. (8) En nuestro estudio, la presencia de rafe no se asoció de manera independiente al desarrollo de EAO significativa. Nuestro grupo sostiene que la presencia de rafe podría acelerar el grado de calcificación valvular, por lo que en el análisis multivariado no llega a ser independiente del *score* de calcificación basal.

A pesar de que el prolapso se ha descrito como un mecanismo de IAO, existen pocas publicaciones que analicen esta característica como predictor de disfunción valvular en pacientes con VAB. (11, 23) Nuestros resultados indican que el prolapso se asocia de manera independiente con mayor riesgo de desarrollar IAO significativa a corto plazo, sobre todo en hombres.

En nuestro trabajo encontramos que los pacientes que fueron operados por IAO sintomática fueron significativamente más jóvenes que aquellos sometidos a RVAO por EAO sintomática. Esto sugiere un comportamiento rápidamente progresivo de la IAO significativa.

Limitaciones del estudio

Como limitaciones identificamos un seguimiento que aún es corto, tratándose de una patología congénita; asimismo podrían existir limitaciones para extrapolar estos resultados a poblaciones más numerosas.

La cuantificación del grado de calcificación valvular por ETT presenta limitantes y fue realizada *a posteriori* por el grupo revisor. Sin embargo, creemos que nuestros resultados constituyen un aporte significativo al conocimiento actual de esta patología. Futuros trabajos con mayor número de pacientes podrían confirmar o no los presentes hallazgos.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio demuestran que los pacientes con VAB y disfunción valvular aórtica moderada a grave basal progresaron y requirieron RVAO en una elevada proporción, a pesar de tratarse de una población joven y con seguimiento limitado a pocos años.

Por otra parte, identificamos al prolapso valvar y el sexo masculino como variables asociadas con el desarrollo de IAO significativa, mientras que un *score* de calcificación valvular aumentado se asoció al desarrollo de EAO significativa a corto plazo.

Estos hallazgos permitirían identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo, en los que se debería intensificar el seguimiento cardiológico.

Direcciones futuras

Nuestro grupo actualmente está llevando a cabo un subestudio para evaluar la utilidad de la tomografía

multicorte cardíaca combinada con ETT para la cuantificación de calcio e identificación precoz de características valvulares en adultos con VAB. Por otra parte, estos resultados reflejan los primeros años de seguimiento de la cohorte, que aún continúa.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Agradecimientos

A los pacientes que forman la parte esencial de este trabajo. A todo el equipo que forma parte del Instituto Cardiovascular San Isidro en sus tres sedes.

A los Dres. Jorge Thierer y Sebastián Peralta por su asesoramiento y ayuda invaluable en el proceso de corrección y mejora del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Osler, W. On the condition of fusion of two segments of the semi-lunar valves. Montreal General Hospital Reports. 1880;1:233-42.
- Carro AG, Teixido-Tura A, Evangelista A. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. Rev Esp Cardiol 2012;65:977-81. <http://doi.org/f2fsd6>
- Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. JAMA 2008;300:1317-25. <http://doi.org/bkxwbz>
- Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. Circulation 2008;117:2776-84. <http://doi.org/cmrxvf>
- 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. <http://doi.org/bbtmptw>
- Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. Heart. 2008;94:1634-8. <http://doi.org/fj2p82>
- Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2211-4. <http://doi.org/bz7v7k>
- Kong WK, Delgado V, Poh KK, Regeer MV, Ng AC, McCormack L, et al. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy. JAMA Cardiol 2017;2:285-92. <http://doi.org/cjjm>
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med. 2000;343:611-7. <http://doi.org/d3347g>
- Keane, M,G., S,E, Wieggers, T, Plappert, A, Pochettino, J,E, Bavaria,M,G, Sutton, Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. Circulation 2000;102: III35-39. <http://doi.org/cjjn>
- Shapiro LM, Thwaites B, Westgate C, Donaldson R. Prevalence and clinical significance of aortic valve prolapse. Br Heart J 1985;54:179-83. <http://doi.org/bgsh75>
- El Khoury G, Glineur D, Rubay J, Verhelst R, d'Acoz Yd, Poncelet A, et al. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. Curr Opin Cardiol 2005;20:115-21. <http://doi.org/dnbpm7>
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:1-23. <http://doi.org/cf47k7>

14. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148. <http://doi.org/b8q4ms>

15. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802. <http://doi.org/bvj6vj>

16. Lax J, Beck M, Perea FM, Cianciulli T, Grancelli H, Piñeiro D, y cols. Consenso de valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:1-103. <http://doi.org/cx6j>

17. Carrero MC, Masson G, Veron F, Mezzadra M, Diaz Babio G, Vera Janavel G et al. Variability of thoracic aortic diameters according to

gender, age and body surface area: nomograms should replace absolute cut-off values? (abstract). *Eur Heart J* 2017;38:1097. <http://doi.org/cx6k>

18. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104-12. <http://doi.org/ddb398>

19. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *New Engl J Med* 2014;370:1920-9. <http://doi.org/cjpp>

20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, L,A, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e1159-95. <http://doi.org/cx6m>

21. Atkins SK, Sucusky P. Etiology of bicuspid aortic valve disease: Focus on hemodynamics. *World J Cardiol*. 2014;6:1227-33. <http://doi.org/cx6n>

22. 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;88:348-51. <http://doi.org/bsfk2m>

23. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900-4. <http://doi.org/d6phwp>

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Características basales de los pacientes que no completaron el seguimiento

	n = 17
Edad, años	32 ± 14
Sexo masculino, n (%)	16 (94,2%)
VAB tipo I, n (%)	16 (94,2%)
Aorta > 40 mm, n (%)	5 (29%)
Lesión asociada, n (%)	2 (11,7%)
Antecedentes fliares., n (%)	1 (5,8%)
FEV VI, %	62,9 ± 7,4
Creatininemia, mg/dL	0,9 ± 0,21
Colesterol total, mg/dL	190,2 ± 32,4
Insuficiencia aórtica leve, n (%)	5 (29,5%)
Insuficiencia aórtica moderada, n (%)	3 (17,6%)
Insuficiencia aórtica severa, n (%)	1 (5,8%)
Sin insuficiencia aórtica, n (%)	8 (47,1%)
Estenosis aórtica leve, n (%)	1 (5,8%)
Estenosis aórtica moderada, n (%)	0 (0%)
Estenosis aórtica severa, n (%)	0 (0%)
Sin estenosis aórtica, n (%)	16 (94,2%)

Prolapso valvular aórtico. Se definió prolapso valvular aórtico como la protrusión valvar ≥ 1 mm a través del plano del anillo aórtico en vista paraesternal izquierda (como en este caso) o en vista de 5 cámaras.



Incidencia de eventos en pacientes con VAB. A 20 pacientes (8,2%) se les realizó RVAo durante el seguimiento, principalmente por disfunción valvular sintomática. Hubo 2 muertes (1 en el posoperatorio y 1 por síndrome coronario agudo), 2 endocarditis infecciosas, sin disecciones aórticas. Todos los pacientes con RVAO por IAO grave presentaban prolapso de válvula aórtica en el ETT basal.

Indicación quirúrgica

