

MORFOLOGÍA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DILATACIÓN AÓRTICA

MORPHOLOGY OF THE BICUSPID AORTIC VALVE AND AORTIC DILATION

MORFOLOGIA DA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE E DILATAÇÃO DA AORTA

MARCO DURÁN A., PAOLA MENDIETA C., ISABEL FREIRE B.

¹ Hospital de niños Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Introducción: la válvula aórtica bicúspide (VAB) es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes y además de causar alteraciones en la función valvular, es común encontrar afectación de la arteria aorta. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. En el servicio de consulta externa del hospital Roberto Gilbert se revisaron los registros ecocardiográficos de pacientes con diagnóstico de VAB entre abril 2017 y abril 2019. **Resultados:** de 8.000 registros ecocardiográficos revisados se encontraron 71 niños con el diagnóstico de VAB dando una prevalencia del 0,9% con una clara superioridad del sexo masculino (76,4%). Lesiones funcionales valvulares se registraron en el 55,55% de la población sin que se encuentre predominancia de la estenosis o de la insuficiencia. La dilatación aórtica se encontró en 24 pacientes (33%) siendo el segmento de los senos de Valsalva, el mayormente afectado. **Conclusiones:** la prevalencia de VAB en el presente estudio se encuentra entre los valores publicados. Es frecuente la presencia de lesiones valvulares y dilatación de la aorta. Después del diagnóstico, la vigilancia y el seguimiento se vuelven muy importantes para prevenir eventos catastróficos y el momento del tratamiento intervencionista. Se recomienda descartar VAB en familiares de primer grado.

PALABRAS CLAVE: ecocardiografía, válvula aórtica bicúspide, dilatación de aorta.

ABSTRACT

Introduction: the bicuspid aortic valve (BAV) is one of the most frequent congenital heart diseases, and in addition to causing alterations in valve function, it is common to find involvement of the aorta artery. **Methodology:** observational, descriptive, and retrospective study. In the outpatient service of the Roberto Gilbert hospital, the echocardiographic records of patients diagnosed with BAV between April 2017 to April 2019 were reviewed. **Results:** out of 8,000 echocardiographic records reviewed, 71 children with the diagnosis of BAV were found, giving a prevalence of 0,9% with a clear superiority of the male sex (76.4%). Valvular functional lesions were recorded in 55.55% of the population without a predominance of stenosis or insufficiency. Aortic dilation was found in 24 patients (33%), the sinus segment of Valsalva being the most affected. **Conclusions:** the prevalence of BAV in the present study is among the published values. Valvular lesions and dilatation of the aorta are common. After diagnosis, surveillance and follow-up become very important to prevent catastrophic events and the timing of interventional treatment. It is recommended to rule out BAV in first-degree relatives.

KEYWORDS: echocardiography, bicuspid aortic valve, aortic dilation.

RESUMO

Introdução: a válvula aórtica bicúspide (VAB) é uma das cardiopatias congênicas mais frequentes e, além de causar alterações na função valvar, é comum encontrar acometimento da artéria aorta. **Metodologia:** estudo observacional, descritivo e retrospectivo. No serviço ambulatorial do hospital Roberto Gilbert foram revisados os prontuários ecocardiográficos dos pacientes com diagnóstico de VAB entre abril de 2017 e abril de 2019. **Resultados:** em 8.000 prontuários ecocardiográficos revisados, foram encontradas 71 crianças com diagnóstico de VAB, dando uma prevalência de 0,9% com uma clara superioridade do sexo masculino (76,4%). Lesões valvulares funcionais foram registradas em 55,55% da população, sem predomínio de estenose ou insuficiência. Dilatação da aorta foi encontrada em 24 pacientes (33%), sendo o segmento do seio de Valsalva o mais acometido. **Conclusões:** a prevalência de VAB no presente estudo encontra-se entre os valores publicados. Lesões valvares e dilatação da aorta são comuns. Após o diagnóstico, a vigilância e o acompanhamento tornam-se muito importantes para prevenir eventos catastróficos e o momento do tratamento intervencionista. Recomenda-se descartar VAB em parentes de primeiro grau.

PALAVRAS-CHAVE: ecocardiografia, válvula aórtica bicúspide, dilatação da aorta.

INTRODUCCIÓN

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es una de las más frecuentes cardiopatías congénitas, con una prevalencia hasta del 2% en la población general,^{1,2} su anormal estructura la vuelve vulnerable para alteraciones funcionales que a veces asoman en forma temprana, aunque por lo general permanece asintomática por algún tiempo para manifestarse más allá de la adolescencia. Esta particular disposición de cúspides y la fusión de comisuras, han servido de base para su clasificación en diversos tipos morfológicos.³⁻⁵

Además de la disfunción valvular, en pacientes con VAB se conoce que es muy frecuente encontrar complicaciones vasculares aórticas como dilataciones y aneurismas.^{6,7}

El objetivo de la presente revisión es conocer la prevalencia de VAB en la consulta externa del hospital Roberto Gilbert Elizalde, de la Junta de Beneficencia de Guayaquil, el fenotipo valvular más común, la frecuencia de las lesiones funcionales y su asociación con la dilatación de la aorta.

METODOLOGÍA

De la población del servicio de ecocardiografía del hospital de niños Roberto Gilbert Elizalde (Guayaquil-Ecuador) se revisaron aproximadamente 8.000 estudios ecocardiográficos realizados en el área de consulta externa entre abril 2017 y abril 2019.

El único criterio de inclusión fue el diagnóstico de válvula aórtica bicúspide. Se excluyeron aquellos niños con cardiopatía congénita asociada compleja, diagnóstico no concluyente de VAB, estudio ecocardiográfico de baja calidad o incompleto.

Fueron seleccionados 78 pacientes de los que, por los criterios anteriormente anunciados, se descartaron 7 quedando una cohorte definitiva de 71 niños.

Setenta y un niños sin enfermedad cardíaca conocida en quienes el estudio de ecocardiografía Doppler se practicó por soplo cardíaco inocente, dolor precordial o por sospecha de cardiomegalia radiológica y que resultó normal, fueron emparejados por edad, sexo, peso, talla y superficie corporal, conformando el grupo control.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes.

ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL

Todos los estudios ecocardiográficos modo M, bidimensional y Doppler fueron revisados por uno de los autores del presente trabajo, buscando confirmar el diagnóstico de VAB, presencia de rafe, dimensión de los segmentos de la aorta. En presencia de imágenes que generaban alguna duda, el diagnóstico se hizo por consenso.

La categorización del fenotipo valvular se realizó en: tipo 1, fusión de valvas derecha e izquierda (D-I) (Figura 1); tipo 2, fusión de valvas derecha y no coronaria (D-NC) (Figura 2) y tipo 3, fusión de valvas izquierda y no coronaria (I-NC) (Figura 3).

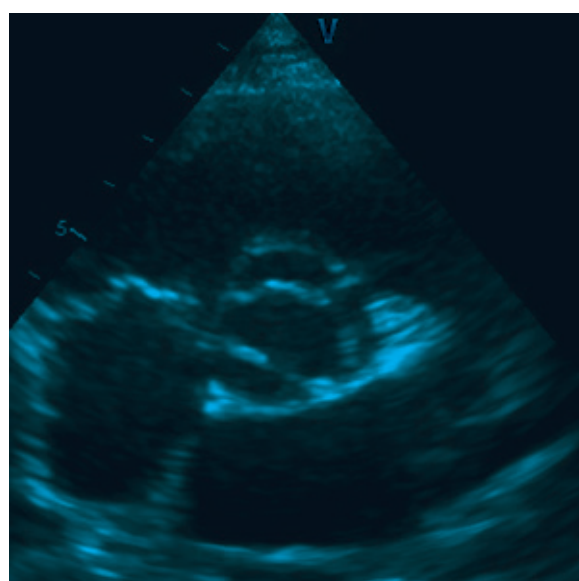


Figura 1. Válvula aórtica bicúspide con fusión de senos izquierdo y derecho tipo 1.

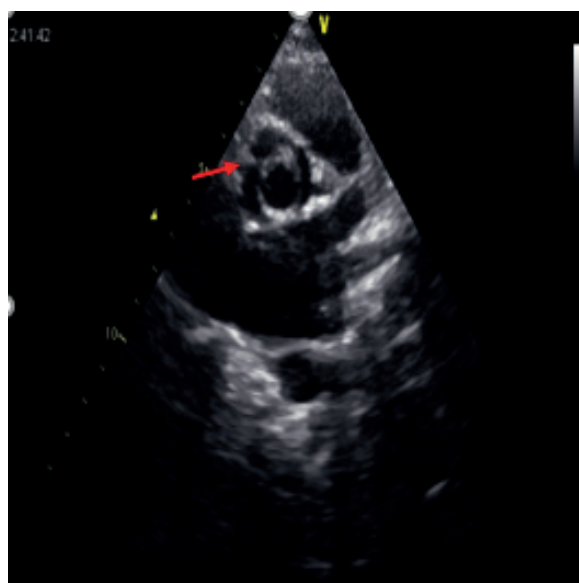


Figura 2 Válvula aórtica bicúspide con fusión senos derecho y no coronario tipo 2.



Figura 3. Válvula aórtica bicúspide con fusión de seno izquierdo y no coronario tipo 3.

Las mediciones de los segmentos de la aorta se hicieron a 4 niveles: anillo (AN), senos de Valsalva (SV), unión sinotubular (ST) y aorta ascendente proximal (AA) medida a 1 cm de la unión sinotubular. Se consideró dilatación de aorta cuando al menos uno de los segmentos alcanzaba o superaba las 2 DS del grupo control.

Como estenosis aórtica leve, cuando el gradiente medio fue < 20 mm Hg; estenosis moderada, cuando el gradiente medio transvalvular fue > 20 y < 40 mm Hg; y el gradiente medio ≥ 40 mm Hg, se calificó de estenosis severa.

La insuficiencia aórtica se calificó como leve, moderada y severa según criterios semicuantitativos por Doppler (pulsado, continuo y color) utilizados en nuestro laboratorio: leve la relación entre el diámetro del jet/ tracto salida ventrículo izquierdo $< 25\%$, moderada entre $25-65\%$ y severa $> 65\%$. Tiempo de hemipresión leve > 500 ms, moderada entre 200 y 500 , severa < 200 ms.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se han expresado con su distribución de frecuencia y porcentajes. Se realizó el estudio de normalidad de cada variable a través del método Anderson Darling. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar en el caso que la variable tenga distribución normal realizando posteriormente diferencia de medias a través del T student. En caso de variables sin distribución normal se ha resumido como mediana y rango intercuartil realizando diferencia de medianas

a través del test de Mann Whitney. Se estableció con IC 95% y un valor significativo de $p < 0,05$. El programa estadístico usado fue minitab 18.0.

RESULTADOS

Un total de 71 pacientes con VAB fueron estudiados. Sus características demográficas, así como las del grupo control se muestran en la tabla 1. El promedio de edad fue 7,9 años (mínimo 0,2 y máximo 16,8 años, DS $\pm 4,44$), de ellos, 55 (76,4%) fueron de sexo masculino con una relación masculino/femenino de 3/1. La VAB fue la única cardiopatía congénita en 54 niños; en 9 pacientes se encontró asociada a coartación de aorta, en 6 casos se acompañó de comunicación interventricular y en 2 casos estuvo presente ductus arterioso permeable.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON VAB Y GRUPO CONTROL

Variable	VAB (# 71)	CONTROL (# 71)	p
Edad (años)	7,9 \pm 4,4	7,9 \pm 4,4	ns
Sexo (M/F)	55/16	55/16	
Peso (Kg)	27,3 \pm 15,5	28,6 \pm 15,4	ns
Talla (cm)	118,9 \pm 27,2	122,3 \pm 26,6	ns
S.C. (m ²)	0,93 \pm 0,37	0,96 \pm 0,36	ns

Valores expresados como media \pm desviación estándar.

Según la morfología de la VAB, la más frecuente fue la del tipo 1 (fusión D-I) con 56 casos (79%), del tipo 2 (fusión D-NC) se encontraron 14 (20%) y en el tipo 3 (fusión I-NC) solamente 1 paciente (1%). Alteraciones funcionales de la VAB se observaron en 40 niños (55,55%) distribuidas de la siguiente manera: Insuficiencia valvular como única lesión se observó en 17 (42,5%), estenosis valvular como lesión aislada se detectó en 15 (37,5%) y lesión aórtica combinada se encontró en 8 (20,0%) pacientes. Con relación a la severidad de las lesiones, la insuficiencia fue ligera en 14 y moderada en 3. La estenosis valvular fue leve en 11, moderada en 2 y severa en 2 casos. La presencia de la lesión valvular tanto estenosis como insuficiencia, así como su severidad fueron comparadas con el fenotipo de VAB sin que se encontrara una relación estadísticamente significativa.

Las dimensiones de los segmentos de la aorta indexadas para la superficie corporal (SC) fueron comparadas con las del grupo control observándose que en general todos los pacientes VAB presentaron valores ligeramente más altos que los de la población normal; sin embargo, significación estadística solo se obtuvo en 24 pacientes que representa un 33% de

la población estudiada. Analizando la dilatación de la aorta por segmentos afectados, el de los SV fue el único que alcanzó valor estadísticamente significativo (Tabla 2).

TABLA 2. DIMENSIONES DE LOS SEGMENTOS DE LA AORTA EN PACIENTES CON VAB Y CONTROL

Segmento	Bicúspide (71)	Control (71)	P
Anillo (mm)	18.40 ± 5.60	17.09 ± 4.59	NS
S. Valsalva (mm)	22.67 ± 6.83	19.67 ± 5.39	0,001
Unión ST (mm)	19.46 ± 6.20	18.0 ± 4.69	NS
Ao. Asc. (mm)	22.13 ± 7.03	19.96 ± 5.33	NS

Valores expresados como Media ± desviación estándar.

Significancia estadística p valor menor a 0.05.

Para comparar la relación entre las dimensiones de los segmentos de la aorta con la edad, los pacientes fueron divididos en 3 grupos etarios: grupo de 0-5 años, grupo de 6-12 y grupo de 13-18 años, división que se realizó debido a la distribución discontinua de la edad. La dimensión de cada uno de los segmentos fue indexada a la SC en cada grupo etario y luego comparados con los grupos correspondientes de la población normal encontrándose igualmente que las medidas en todos los grupos de VAB fueron mayores que los correspondientes grupos normales. Al igual que en la población total, solo se obtuvo valor estadísticamente significativo en el segmento de SV en los grupos 0-6 y 7-12 años de edad (Tabla 3). Comparando las dimensiones de los segmentos de aorta con el tipo de VAB, no se encontró significación estadística.

TABLA 3. DIMENSIONES DE SEGMENTOS DE AORTA SEGÚN GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES CON VAB Y CONTROL

Variable	Grupo 0-6		Grupo 7-1		Grupo 13-18	
	Vab (29)	Control (29)	Vab (29)	Control (29)	Vab (13)	Control (13)
Anillo	22.5 ± 5.5	20.2 ± 4.9	16.8 ± 3.6	15.7 ± 2.5	13.5 ± 2.0	12.9 ± 1.8
Senos de Valsalva	27.5 ± 7.3	23.0 ± 5.9	20.4 ± 3.5	18.4 ± 3.4	16.8 ± 3.4	14.9 ± 2.3
Unión sinotubular	230 ± 7.2	21.6 ± 4.8	17.6 ± 3.8	16.2 ± 2.1	15.6 ± 3.3	13.8 ± 1.8
Aorta ascendente	26.5 ± 7.5	24.2 ± 5.4	20.0 ± 4.9	17.6 ± 2.2	17.0 ± 3.2	15.4 ± 2.1

Valores expresados en milímetros como Media ± desviación estándar.

Cuando se relacionó el tipo de VAB con las cardiopatías congénitas asociadas, los autores detectaron que la coartación aórtica estuvo asociada con el fenotipo I de VAB (fusión de comisuras D-I) en todos los casos⁹ aunque el número es pequeño como para obtener significación estadística.

DISCUSIÓN

Considerada como la cardiopatía congénita más frecuente, se encontró que la prevalencia de la VAB en el presente estudio es de 0,9%, cifra que se mantiene entre el 0,5% y el 2% de los estudios publicados y que parece relacionada con variables como edad de la población estudiada (neonatos, niños, adultos), con el método de diagnóstico empleado (cirugía, ecocardiografía, necropsia) y si se consideran lesiones cardiacas congénitas coexistentes,⁵⁻⁸ En lo que existe total coincidencia es en la predominancia del sexo masculino.

Según la clasificación morfológica de la VAB, los autores encontraron, al igual que en la totalidad de las publicaciones consultadas, el tipo 1 (fusión D-I), como el más frecuente. Que ocurra uno u otro fenotipo valvular en la VAB parece depender del momento, durante la valvulogénesis, en el que se produce la lesión, pues se conoce que las valvas coronarias derecha e izquierda, dentro del proceso morfogenético tienen origen celular diferente al de la valva no coronaria. Se ha demostrado que el proceso de fusión que involucra a la valva no coronaria (D-NC, I-NC) se produce en etapas tempranas de la embriogénesis valvular, antes de la septación del tracto de salida ventricular (células mesenquimales) en tanto que el subtipo D-I es causado por un defecto en la etapa de septación (células de la cresta neural) del tracto de salida ventricular.^{9,10} El fenotipo 3 de VAB es el menos frecuente sin que en las publicaciones revisadas se describa una clara explicación embriológica. La VAB forma parte de síndromes genéticos, y acompaña frecuentemente a ciertas cardiopatías congénitas (coartación de aorta, comunicación interventricular). La fuerte presentación familiar, entre otros razonamientos, apoyan al factor genético como la explicación actualmente más aceptada en su patogénesis.¹¹⁻¹⁴

Alteraciones funcionales de la VAB se observan con mucha frecuencia. Los autores encontraron que más del 50% de pacientes, presentaron algún grado de lesión valvular con una distribución casi igual para insuficiencia y estenosis. En la fisiopatología de las lesiones valvulares, la asimetría de sus valvas, casi una constante en la arquitectura valvular, adquiere mucha importancia pues la mecánica de apertura y cierre se encuentra alterada debido a que, al contrario de lo que sucede con las válvulas tricúspides en las que la tensión sobre sus velos se reparte uniformemente, en las VABs la valva más grande posee mayor superficie de contacto por lo que sus pliegues y dobleces son más numerosos,

más pronunciados y soportan mayor estrés,^{15,16} todo lo cual termina por afectar la dinámica valvular.

A juicio de algunos autores existe una relación entre la lesión valvular, ya sea estenosis o insuficiencia, con un fenotipo específico de VAB, aunque no se ha logrado una completa uniformidad de criterio pues según Kong et al,¹⁷ la estenosis valvular va asociada mayormente a la fusión D-NC y la insuficiencia se presenta más en la VAB con fusión D-I, en cambio para Fernández et al,¹⁸ así como para Evangelista et al,¹⁹ tanto la estenosis como la insuficiencia aórticas se encontraron mayormente asociadas con la fusión D-NC, asociación que en el presente trabajo no alcanzó significación estadística.

El curso y la gravedad de las lesiones valvulares en aquellas VAB con fusión comisural parecen diferentes si se les compara con las VAB sin rafe. En general, la presencia de rafe parece condicionar una rápida progresión de la severidad de la lesión con tendencia a la calcificación e infecciones, aumentando considerablemente el riesgo de una intervención temprana, datos que han servido de base para que algunos autores otorguen a este tipo morfológico valvular un valor predictivo.¹⁹

La lesión funcional de la VAB en la mayoría de casos permanece asintomática durante la niñez, empezando a manifestarse clínicamente a partir de la adolescencia y en la edad adulta.²⁰ Durante un seguimiento de 15 años, de una cohorte de 378 niños, solamente el 10% de pacientes fue sometido a una intervención de válvula aórtica.²¹ En un estudio retrospectivo con 212 pacientes adultos con VAB sin lesiones o con lesiones funcionales leves al inicio, Michelena et al²² encontraron después de seguirlos por 20 años, que los eventos cardíacos principalmente disnea y síntomas de insuficiencia cardíaca, estuvieron presentes en más del 42% de ellos y la cirugía de la válvula fue requerida en el 24% de pacientes a edades más tempranas.

Se ha descrito una posible relación entre el fenotipo de VAB con las cardiopatías congénitas y algunas publicaciones^{21,23} detallan que la coartación de aorta se halla asociada preferentemente al tipo 1 de VAB (fusión D-I) relación que también los autores encontraron en esta revisión, aunque por su pequeño número de casos no pueda considerarse estadísticamente relevante.

La dilatación aórtica es una complicación vascular que con mucha frecuencia acompaña a la VAB,

su prevalencia se incrementa con la edad. En la población pediátrica se estima entre el 24 y 56% pudiendo en octogenarios llegar al 76%.^{19,24-26} En el presente estudio se encontró que todos los niños presentaron dimensiones de la aorta ligeramente más altas que los de la población control; sin embargo, estadísticamente fue significativo únicamente en el 33,8% de los casos siendo los SV el segmento mayormente afectado. Comparada con la población sana, la aorta de pacientes con VAB presenta dimensiones mayores aun en presencia de válvulas funcionalmente normales, con mayor afectación de la aorta ascendente; sin embargo, no es infrecuente que los SV²⁷ sea la zona más comprometida. En su evolución, la dilatación de aorta puede tomar diferentes morfologías, de manera que en niños pequeños el segmento dilatado podría ser diferente al segmento prevalente en los adolescentes, así como en los adultos, lo cual indica que conforme avanza la edad la dilatación podría modificarse. La edad junto a otras variables como sexo masculino, lesión valvular coexistente, hipertensión arterial, diámetro inicial de la aorta, se considera un factor de riesgo para una mayor y más rápida progresión de la dilatación.^{22,25,28,29}

La fisiopatología de la dilatación de la aorta en la VAB se mantiene con opiniones divididas entre la teoría hemodinámica y la genética. La primera considera que la dilatación de la aorta en portadores de VAB es consecuencia del flujo sistólico no-laminar producido por una válvula anormal, efecto que fue demostrado en forma experimental¹⁵ y confirmado luego por estudios con técnicas de resonancia magnética (RM) cardiovascular.^{30,31} Mediante RM se pudo observar que el flujo sanguíneo que atraviesa la VAB presenta turbulencias que siguen un patrón helicoidal diferente al patrón laminar presente en sujetos control. Este patrón de flujo no axial fue reconocido en pacientes VAB independientemente de la presencia de lesiones funcionales de la válvula y además se demostró que los vórtices sanguíneos no seguían la misma dirección; se reconocieron dos tipos de flujo helicoidal, uno cuyo jet se mostró distribuido hacia adelante y un segundo tipo de flujo con una distribución posterior. El giro de la columna sanguínea en uno u otro sentido depende del fenotipo de la VAB: la dirección del flujo es anterior y a la derecha cuando la fusión de VAB es D-I, mientras que la fusión D-NC distribuye la corriente sanguínea hacia atrás y a la izquierda. De esta forma el impacto del jet sobre uno u otro segmento de la aorta vendría marcado por el fenotipo de la VAB.^{31,32}

La teoría hemodinámica ha recibido algunos reparos como por ejemplo la desproporcionada dilatación de la aorta con relación a la severidad de la lesión valvular, la persistencia de la dilatación aórtica luego del reemplazo quirúrgico de la válvula o la presencia de dilatación de la aorta en válvulas aórticas tricúspides de familiares en primer grado de pacientes con VAB.³³

La evidencia de cambios histológicos descubiertos en las paredes de la aorta de pacientes con VAB apoya la teoría genética. Las paredes arteriales en los pacientes con VAB mostraron una pérdida acentuada de células de la capa muscular lisa, degeneración y fragmentación de las fibras elásticas, apoptosis celular entre otras alteraciones estructurales que también fueron observadas en arterias sin dilatación significativa.^{29,33,34}

Los cambios histológicos descritos afectan la producción y transporte de sustancias como colágeno, elastina, y más proteínas extracelulares que intervienen en la formación tanto de las cúspides valvulares como de las paredes de la aorta.

La abundante evidencia en apoyo de una y otra teoría hace difícil pensar la fisiopatología a partir de una sola causa. Parece muy razonable considerar una combinación de factores, en donde el papel de la alteración hemodinámica³⁵ a consecuencia de una válvula anormal, provoca la dilatación de la aorta cuyas paredes se presentan histológicamente debilitadas.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de VAB encontrada en el presente estudio es del 0.90% con un claro predominio del fenotipo 1 (D-I) y del sexo masculino. Es frecuente encontrar disfunción valvular con lesiones de relativamente baja severidad. Hemos observado que en general todos los pacientes VAB presentaron valores ligeramente más altos que los de la población normal; sin embargo, significación estadística sólo se obtuvo en un 33% de la población estudiada, en la porción de Senos de Valsalva y a nuestra consideración, de acuerdo a la literatura podría obedecer a factores hemodinámicos que actúan sobre paredes vasculares genéticamente alteradas.

Es importante, luego del diagnóstico de VAB, prestar atención a la arteria puesto que la progresión de la lesión valvular, así como la dilatación arterial deben ser periódicamente revisadas para llegar a una posible intervención, en el momento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, et al An Echocardiographic Survey of Primary School Children for Bicuspid Aortic Valve *Am J Cardiol* 2004;93:661-663
2. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening *Am Heart J* 2005;150:513-515
3. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, et al The bicuspid aortic valve *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470-522
4. Mordi I, Tzemos N Bicuspid Aortic Valve Disease: A Comprehensive Review *Cardiology Research and Practice* Volume 2012, Open access Article ID 196037, 7 pages doi:10.1155/2012/196037
5. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, et al The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape *Heart* 2008; 94:1634-1638 (Consulta: 7 Octubre 2014) Disponible en heart.bmj.com
6. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, Manfrin M, et al Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Med* 2006;7:11-20
7. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB Association of Aortic Dilatation With Regurgitant, Stenotic and Functionally Normal Bicuspid Aortic Valves *J Am Col Cardiol* 1992;19:283-288
8. Pauperio HM, Azevedo AC, Ferreira CS The aortic valve with two leaflets - a study in 2,000 autopsies *Cardiol Young* 1999;9:488-498
9. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, Fernandez MC, et al Bicuspid aortic valves with different spatial orientation of the leaflets are distinct etiological entities *J Am Col Cardiol* 2009;54:2312-2318
10. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, et al Development of the heart; (3) Formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves and intrapericardial arterial trunks *Heart* (Consulta: 19 Septiembre 2019) Disponible en <http://www.heart.bmj.com/>
11. Pedersen MW, Groth KA, Mortensen KH, Brodersen J, et al Clinical and pathophysiological aspects of bicuspid aortic valve disease *Cardiology in the Young* 29:1-10. Disponible en <https://www.cambridge.org/core>. Karolinska Institutet University Library, on 25 Jan 2019
12. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, et al Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve *Circulation* 2002;106:900-904 (Consulta: 14 Julio 2019) Disponible en <http://www.ahajournals.org>
13. Siu SC, Silversides CK Bicuspid aortic valve disease *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-2800

14. Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, et al A road map to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications Insights from the international BAV Consortium *J Am Coll Cardiol* 2014;64:832:839
15. Robicsek F, Mano JT, Cook JW, Fowler B The Congenitally Bicuspid Aortic Valve: How Does It Function? Why Does It Fail? *Ann Thorac Surg.* 2004;77:177-185
16. Szeto K, Pastuszko P, del Alamo JC, Lasheras J, et al Bicuspid Aortic Valves Experience Increased Strain as Compared to Tricuspid Aortic Valves (Consulta: 17 Junio 2015) Disponible en pch.sagepub.com at SIMON FRASER LIBRARY
17. Kong WKF, Delgado V, Poh KK, Regeer MV, et al Prognostic implications of raphe in bicuspid aortic valve anatomy (Consulta: 01 Abril 2917) Disponible en: <http://cardiology.jamanetwork.com/> by a GAZI UNIVERSITATESI User
18. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, et al Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents *J Am Col Cardiol* 2004;44:1648-1651
19. Evangelista A, Gallego P, Calvo-Iglesias F, Bermejo J, et al Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease *Heart* 2018;104:566-573 (Consulta: 31 Mayo 2019) Disponible en <http://www.heart.bmj.com/Heart>
20. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD Bicuspid aortic valve Morphology and interventions in the young *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2211-2214
21. Tripathi A, Wang Y, Jerrell JM Population based treated prevalence, risk factors, and outcomes of bicuspid aortic valve in a pediatric Medicaid cohort *Ann Pediatr Card* 2018;11:119-24 (Consulta: 03 Mayo 2019) Disponible libre en <http://www.annalspc.com>
22. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos J-F, Russo A, et al Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the Community *Circulation* 2008;117:2776-2784 (Consulta: 19 Febrero 2019) Disponible en <http://www.circ.ahajournals.org>
23. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young *Am J Cardiol* 2006;98:1096-1102
24. Merky R, Duijnhouwer AL, Vink E, Roos-Hesselink JE, et al Aortic diameter growth in children with bicuspid aortic valve *Am J Cardiol* 2017; 120: 131-136 (Consulta: Marzo 2019) Disponible libre en <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
25. Mart CR, McNerny BE Shape of the dilated aorta in children with bicuspid aortic valve *Annals of Pediatric Cardiology* 2013;6:126-131 (Consulta: 7 Noviembre 2017) Disponible libre en <http://www.annalspc.com>
26. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanolli R, et al Aortic dimensions in patients with Bicuspid Aortic Valve without significant valve dysfunction *Am J Cardiol* 2005;95:292-294
27. Khoo C, Cheung C, Jue J Patterns of aortic dilation in bicuspid aortic valve-associated aortopathy *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:600-605
28. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, et al Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: A wide spectrum of disease expression *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2007;31:397-405 (Consulta: 31 Julio 2019) Disponible en <https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/31/3/397/509476>
29. Tadros TM, Klein MD, Shapira, OM Ascending Aortic Dilatation Associated With Bicuspid Aortic Valve Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Implications *Circulation* 2009;119:880-890 (Consulta: 04 Diciembre 2017) Disponible en <http://circ.ahajournals.org>
30. den Reijer PM, Sallee III D, van der Velden P, Zaaijer ER, et al Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance *Journal of cardiovascular magnetic resonance* 2010;12:4 Downloaded from <http://www.jcmr-online.com/content/12/1/4>
31. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, et al Bicuspid Aortic Valve: Four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns *Radiology*: 2010; 255:53-61
32. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, Kale R, et al Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:28 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0451-1>
33. Longobardo L, Jain R, Carerj S, Zito C, et al Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the morphogenetic puzzle, *The American Journal of Medicine* 2016;129:796-805
34. Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, et al Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve *Am J Cardiol* 2006; 98:828-830.
35. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, et al Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2011; 39:809-814.