



**AORTOPATÍA EN PACIENTES CON COARTACIÓN AÓRTICA  
CON O SIN VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE. ANÁLISIS DE  
FACTORES DE RIESGO Y ESTUDIO DE AGREGACIÓN  
FAMILIAR.**

Eva María Cantero Pérez  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA, 2019.



Universidad de Sevilla.  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL

**AORTOPATÍA EN PACIENTES CON COARTACIÓN AÓRTICA CON O SIN VÁLVULA  
AÓRTICA BICÚSPIDE. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO Y ESTUDIO DE  
AGREGACIÓN FAMILIAR.**

**Presentada por:**

**Eva María Cantero Pérez**

**Directores:**

**Antonio Ordóñez Fernández**

**Antonia Pastora Gallego García de Vinuesa**

**Sevilla, 2019**

## AGRADECIMIENTOS

Tras el largo camino que ha supuesto la conclusión de esta tesis, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a las personas que han hecho posible este trabajo. En especial, a mis directores:

Al doctor Antonio Ordóñez Fernández, por su apoyo y sus sabios consejos en la dirección de esta tesis, transmitiéndome siempre palabras de amabilidad. Su gran interés y su pasión por la investigación y el progreso son dignos ejemplos de su profesionalidad en el mundo de la medicina. Su entrega a los pacientes y su apoyo a los jóvenes investigadores son un impulso para aquellos que estamos comenzando nuestro recorrido profesional.

A la doctora Pastora Gallego García de Vinuesa, de cuyos conocimientos se originó la idea inicial de esta tesis, la cual fue tomando forma hasta llegar a ser lo que hoy podemos leer. Gracias, Pastora, por confiar en mí para este trabajo. Ha sido un honor poder trabajar a tu lado. Gracias por las interminables horas que has dedicado a orientar las ideas que componen este trabajo.

A Sergio Burillo Sanz, por su constante disponibilidad. Gracias a sus conocimientos en genética ha sido posible la realización del análisis de la heredabilidad.

También querría transmitir mi agradecimiento al doctor José Eduardo López Haldón. Él ha sido mi profesor y mentor desde la facultad hasta la actualidad. Gracias por intentar transmitirme siempre tus conocimientos en Cardiología desde que era una estudiante. Fue todo un honor recibir la beca en mi graduación de alguien tan honorable. Durante la residencia, tus enseñanzas en ecocardiografía consiguieron despertar en mí un gran interés, y aún hoy sigues siendo un gran apoyo en la labor que realizamos a diario los que formamos parte del mismo equipo. Es por ello que, a día de hoy, no solo te considero mi profesor y compañero, sino también, un amigo.

Cómo no podría dedicar unas palabras a los pacientes y a sus familiares. Ellos constituyen el motivo y el fin último de este trabajo. Sin ellos, ninguna investigación en el mundo de la medicina tendría sentido. Son la inspiración de cualquier intención de progreso en nuestra profesión.

A mi madre. Gracias por darme la vida, por guiarme durante todos estos años y por ser ejemplo de constancia y de trabajo bien hecho. Pero, sobre todo, gracias por ser un ejemplo de maternidad, justamente ahora que me preparo para ese papel. Esa labor que no está reconocida socialmente y, sin embargo, es fundamental para la esencia y desarrollo de cualquier ser. Gracias a ti, también puedo ponerme en el lugar de los familiares de mis pacientes, y comprender que un médico no debe ser solamente un acúmulo de conocimientos, teniendo un papel fundamental la empatía que conseguimos transmitir. Con tu paciencia y dulzura me enseñaste que cualquier trabajo que desempeñemos tiene doble valor si se realiza con cariño.

A mi hermano, mi amigo más antiguo. Desde mi nacimiento te ocupaste de que nunca me sintiera sola. Tú fuiste mi compañero de juegos y mi mano en los momentos duros. Ambos sabemos que no hacen falta palabras para expresar lo que significas para mí. Sin ti, no sería la misma.

A Alejandro. Gracias por ser mi apoyo en todo este duro camino, por comprender mis horas en el hospital y en el ordenador, así como mis momentos de inquietud. Siempre sabes cómo hacerme sentir mejor, cómo encontrar la palabra que alivie mi aflicción en el trabajo o en la vida. Sin ti, claramente, este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por tus consejos, tus correcciones y por poner a mi disposición todos tus conocimientos en estadística. Gracias por esas horas nocturnas de desvelo dedicadas a esta tesis. Pero, lejos ya de tu implicación en ella, es innegable que tu humanidad te caracteriza. El respeto, la comprensión, la amabilidad y la entrega hacia tus pacientes te enaltecen aún más. Eres ejemplo de tenacidad y lucha.

Pero más aún, eres el amor de mi vida. No se me ocurre ningún aspecto en el que no tenga que agradecer que la vida te pusiera en mi camino. Gracias a ti sé que existen las almas gemelas. Tu amor incondicional y la complicidad que nos une, hacen que me sienta realmente afortunada de poder compartir toda mi vida contigo y, a partir de

ahora, junto a otra persona que está por llegar. Ambos tenemos un camino por recorrer cogidos de la mano, un nuevo papel que desempeñar y que aprender juntos en nuestras vidas ya no solo como pareja, sino como padres.

A mi hija. Que ya desde antes de su nacimiento me aportó el impulso que necesitaba para la recta final de esta tesis y, que espero, la defienda conmigo ante el tribunal.

## ABREVIATURAS. GLOSARIO

<b>ACI</b>	Arteria carótida común izquierda
<b>ASI</b>	Arteria subclavia izquierda
<b>CD</b>	Velo aórtico coronárico derecho
<b>CI</b>	Velo aórtico coronárico izquierdo
<b>CIA</b>	Comunicación interauricular
<b>CIV</b>	Comunicación intervenricular
<b>CoAo</b>	Coartación aórtica
<b>DA</b>	Ductus aterosioso
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ETE</b>	Ecocardiografía transesofágica
<b>ETT</b>	Ecocardiografía transtorácica
<b>FPG</b>	Familiares de primer grado
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>NC</b>	Velo aórtico no coronárico
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TBD</b>	Tronco braquicefálico derecho
<b>VAB</b>	Válvula aórtica bicúspide
<b>VAT</b>	Válvula aórtica tricúspide

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen	10
<b>I. <u>Introducción</u></b>	<b>13</b>
I.A.    Conocimiento actual sobre la coartación de aorta	17
I.A.1.    Antecedentes históricos. Definición y clasificación.	17
I.A.2.    Formas de presentación clínica. Diagnóstico.	19
I.A.3.    Teorías etiopatogénicas de la coartación aórtica.	24
I.A.4.    Tratamiento de la coartación aórtica. Indicaciones y técnicas	28
I.A.5.    Prevalencia de la coartación y lesiones asociadas. Historia natural y post-reparación.	33
I.A.6.    Evidencias de agregación familiar. Relación con lesiones obstructivas izquierdas y genes implicados.	38
I.B.    Conocimiento actual sobre la válvula aórtica bicúspide	41
I.B.1.    Descripción anatómica. Historia y conocimiento actual	41
I.B.2.    Clasificaciones	46
I.B.3.    Diagnóstico e historia natural.	49
I.B.4.    Desarrollo embrionario	57
I.B.5.    Agregación familiar.	65
I.C.    Teorías actuales sobre la aortopatía asociada a la coartación aórtica y a la válvula aórtica bicúspide.	77
I.C.1.    Asociación entre aortopatía y coartación aórtica	77
I.C.2.    Aortopatía asociada a la válvula aórtica bicúspide	79
I.C.3.    Origen genético-molecular versus origen hemodinámico de la aortopatía asociada a válvula bicúspide	87
I.D.    Heredabilidad: Concepto, componentes y métodos de análisis.	92
<b>II. <u>Fundamentos del estudio. Hipótesis de trabajo y objetivos</u></b>	<b>97</b>
II.A.    Fundamentos del estudio	98
II.B.    Hipótesis de trabajo y objetivos	100
II.B.1.    Hipótesis de trabajo	100
II.B.2.    Objetivos	100
<b>III. <u>Metodología</u></b>	<b>102</b>
III.A.    Tipo y marco de estudio.	104

III.B. Población de estudio y periodo de inclusión. Metodología de muestreo secuencial. Definición de probando y de familia afecta.	104
III.C. Variables estudiadas.	112
III.D. Método estadístico.	120
III.D.1. Análisis estadístico de las variables	120
III.D.2. Estudio de heredabilidad: metodología y análisis estadístico	120
III.D.3. Análisis estadístico de las variables que intervienen en la aparición de dilatación de aorta ascendente en nuestro medio. Cálculo de modelo predictivo de regresión logística	122
<b>IV. <u>Resultados</u></b>	<b>125</b>
IV.A. Descripción de la población de estudio.	126
IV.A.1. Análisis de los probandos	126
IV.A.2. Análisis del grupo de familiares de primer grado	147
IV.B. Análisis de heredabilidad.	160
IV.C. Modelo predictivo de regresión logística de dilatación de aorta en nuestro medio	167
<b>V. <u>Discusión</u></b>	<b>178</b>
<b>VI. <u>Conclusiones</u></b>	<b>201</b>
<b>VII. <u>Anexos</u></b>	<b>204</b>
Anexo I: Árboles genealógicos.	205
Anexo II: Consentimiento informado	224
Anexo III: Protocolos de obtención de imágenes ecocardiográficas	225
<b>VIII. <u>Bibliografía</u></b>	<b>227</b>

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La coartación aórtica ha dejado de considerarse una simple lesión circunscrita a una región limitada de la aorta. Las complicaciones aórticas asociadas a la coartación representan una complicación frecuente, incluso en pacientes ya intervenidos. Por otro lado, su asociación con la válvula aórtica bicúspide sugiere la presencia de un factor genético común para el desarrollo de válvula aórtica bicúspide (VAB), coartación aórtica (CoAo) y aortopatía, de modo que cada una de estas tres entidades podría ser el resultado de la expresión fenotípica heterogénea de una misma arteriopatía difusa.

En la actualidad, el origen de la aortopatía asociada a estas lesiones congénitas sigue siendo desconocido. Se postula que su mecanismo podría ser doble: por un lado, secundaria al estrés mecánico generado por la alteración hemodinámica del flujo; por otro, a una alteración intrínseca de la pared aórtica determinada genéticamente. La descripción de una agregación familiar y de una mayor gravedad de la aortopatía cuando coexisten VAB y CoAo apoyan ese origen genético-hereditario.

### **Objetivo**

El objetivo principal fue determinar el papel de la herencia en la aparición de complicaciones de la pared aórtica en pacientes con antecedentes de CoAo, así como el riesgo en sus familiares de primer grado (FPG) para desarrollar aortopatía. El objetivo secundario fue describir otros posibles factores favorecedores de la dilatación aórtica y establecer un modelo predictivo de riesgo de aortopatía en esta población, con el fin de determinar la conveniencia de un estudio familiar de los pacientes con CoAo.

### **Método**

Estudio transversal, multicéntrico, llevado a cabo en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena, dentro de la Unidad Intercentros de Cardiopatías Congénitas del Adulto del Área del Corazón de Sevilla. Los casos índice fueron aquellos pacientes con diagnóstico de CoAo en seguimiento en la unidad, desde 2012 hasta 2016. Se clasificaron en dos grupos: aquellos con VAB (Grupo I) y aquellos con válvula aórtica tricúspide (Grupo II). Se realizó un

reclutamiento de FPG mediante el método de “muestreo secuencial”. Se incluyeron un total de 90 probandos (54 en el grupo I y 36 en el grupo II) y 326 FPG (197 pertenecientes al grupo I y 129 al grupo II). Se elaboró un estudio genealógico de cada familia, así como una evaluación clínica y ecocardiográfica completa de casos y familiares. Asimismo, se analizó la heredabilidad de distintos rasgos (mediante el método de máxima verosimilitud) y se realizó un estudio de regresión logística binaria para la identificación de aquellos factores asociados a la dilatación de aorta ascendente.

## **Resultados**

Se observaron datos a favor de una agregación familiar para presentar dilatación de aorta ascendente en nuestra población (riesgo individual y familiar del 6,52% y 22,2%, respectivamente), siendo este riesgo mayor cuando los probandos asociaban una VAB (7,77% de riesgo individual y 25,93% de riesgo familiar). Este riesgo de dilatación de aorta fue significativo incluso en aquellos familiares que no presentaban CoAo ni VAB (prevalencia del 6% en familiares del grupo I, prevalencia del 5,3% para familiares del grupo II). Los FPG también presentaron un riesgo aumentado con respecto a la población general de padecer alguna cardiopatía congénita (incluyendo aortopatía), siendo el riesgo individual del 13,50% y el familiar del 40%, ligeramente superior en los del grupo I. Los familiares presentaron también un riesgo aumentado respecto a la población general para presentar VAB (4,64% de riesgo individual, 12,22% de riesgo familiar), que fue mayor si los probandos asociaban una VAB (riesgo individual 5,13%, riesgo familiar 14,82%). Sin embargo, la congruencia del fenotipo entre probando y familiar no pudo ser demostrada con significación estadística (coincidencia en un 33%). En el estudio de heredabilidad, la base genética explicó el 18% de las dilataciones encontradas en el grupo I y el 63% en el grupo II. Asimismo, explicó el 20% de otras cardiopatías congénitas (excluidas la VAB, la CoAo y la dilatación aórtica) halladas entre los familiares del grupo I.

El análisis de regresión logística permitió proponer un modelo predictivo de riesgo para el desarrollo de dilatación aórtica en esta población, siendo incluidas las variables sexo, HTA, VAB, función valvular aórtica y CoAo), con una adecuada validez interna (área bajo la curva de 0,872, IC95% 0,821 – 0,924) y una adecuada clasificación del riesgo de los pacientes para aortopatía (86,3%). Este modelo demostró que un 41,7% de las

dilataciones de aorta en nuestra población podrían ser explicadas por el efecto de estas variables.

### **Conclusiones**

Nuestros resultados apoyan la existencia de una base genético-hereditaria en la aortopatía (y otras cardiopatías congénitas) asociada a la CoAo, con el consecuente riesgo aumentado de sus familiares para desarrollar dilatación de aorta. Esto justificaría la realización de un estudio familiar y un seguimiento en el tiempo. En nuestro estudio, proponemos un modelo predictivo de aortopatía con el fin de identificar a los pacientes y familiares que están en mayor riesgo de desarrollar dilatación de aorta.

## **I. INTRODUCCIÓN**

La aortopatía asociada a lesiones cardiacas congénitas, como son la válvula aórtica bicúspide (VAB) y la coartación aórtica (CoAo), supone un reto para el cardiólogo en el manejo de estos pacientes y de sus familiares. Las consecuencias de una aortopatía no diagnosticada pueden llegar a ser de una gran magnitud, incluso llegando a presentar disección aórtica y, en algunos casos, rotura aórtica y muerte súbita [1].

La CoAo ha dejado de considerarse una estenosis circunscrita en la aorta torácica y, actualmente, se reconoce como una arteriopatía difusa [2]. De hecho, las complicaciones de la pared aórtica para las que, actualmente, se emplea el concepto global de aortopatía o lesión de la pared arterial aórtica (entre las que se incluyen la dilatación aórtica), constituyen una de las causas de muerte precoz en estos pacientes. Se han descrito incluso en pacientes ya intervenidos e incluyen la formación de aneurismas, pseudoaneurismas, rotura aórtica, disección, endarteritis o fistulas [3]. Ocasionalmente, se presentan en otras localizaciones del árbol vascular, como aneurismas cerebrales, intercostales o de las arterias femorales [4].

La patogenia de estas complicaciones aórticas aún no ha sido completamente aclarada. Aunque algunas publicaciones han relacionado el desarrollo de aneurismas de aorta torácica con algunas técnicas quirúrgicas, como la aortoplastia con parche de Dacron [5 – 7], en una serie muy amplia de pacientes de nuestro entorno publicada por Oliver et al, la prevalencia observada de complicaciones de la pared arterial era la misma en pacientes con una coartación leve no reparada que en pacientes reparados mediante cirugía o intervencionismo percutáneo [8]. En ese mismo estudio se identificaron la edad avanzada y la coexistencia de una VAB como factores de riesgo independientes para la aparición de complicaciones aórticas, teniendo la VAB una prevalencia del 60-85% entre pacientes con coartación de aorta, según las diferentes series [9, 10].

En pacientes con VAB aislada también existe una aortopatía reconocida. Así, se han descrito cambios histológicos en las paredes de aortas no dilatadas sobre pacientes con válvula aórtica bicúspide similares a los que aparecen en aneurismas de raíz o aorta ascendente en pacientes sin VAB, tales como déficit de fibrilina 1 y aumento de metaloproteinasas, con pérdida de la integridad de la matriz extracelular y apoptosis celular [11]. Algunos autores describen que incluso más del 50% de los adultos con válvula aórtica bicúspide presentan dilatación de la aorta y/o alteración de la elasticidad de la pared aórtica, incluso sin disfunción valvular. Por ello, la dilatación de la aorta y el fenotipo bicúspide de la válvula aórtica han sido considerados como dos componentes del mismo síndrome que se pueden expresar juntos o por separado. No obstante, aún no

está claro si esta dilatación aórtica se debe a causas genéticas o hemodinámicas, ni tampoco cuáles son los tamaños de aorta por encima de los cuales el riesgo de disección aórtica se incrementa. Algunos hallazgos apoyan un posible origen hemodinámico, básicamente en relación con la asimetría del flujo en la aorta ascendente de los pacientes con válvula bicúspide normo- o disfuncionante. Por el contrario, otras observaciones, como la agregación familiar o la mayor gravedad de aortopatía cuando coexisten una válvula bicúspide y una coartación de aorta, apoyarían un origen genético de la aortopatía asociada a la válvula aórtica bicúspide.

Aunque la presencia de una válvula aórtica bicúspide altera significativamente el flujo en aorta torácica en un paciente con coartación aórtica [10] y puede magnificar cambios estructurales en la pared arterial que favorecen el desarrollo de complicaciones arteriales, parece que, en cualquiera de los casos, coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide tienen un origen embriológico común: el comportamiento anómalo de las células de la cresta neural [12]. Estas contribuyen tanto a la valvulogénesis como al desarrollo de las arterias del arco aórtico. Por ello, la VAB se asocia frecuentemente a malformaciones congénitas del arco aórtico y a otras anomalías extracardiacas que afectan a sistemas derivados de la cresta neural (tales como coartación aórtica, interrupción del arco aórtico, anomalías del origen de las arterias coronarias, tetralogía de Fallot, anomalías cráneo-faciales, disección vascular cérvico-cefálica y aneurismas del polígono de Willis). De este modo, se postularía un factor genético común que modula el desarrollo de válvula aórtica bicúspide, coartación aórtica y aortopatía [13], de modo que el fenotipo bicúspide de la válvula aórtica y la coartación aórtica pudieran representar extremos del espectro de una arteriopatía difusa, que se expresa fenotípicamente de una forma heterogénea.

Por todo ello, la causa de la aortopatía asociada a estas lesiones congénitas sigue siendo en la actualidad desconocida y se han sugerido dos posibles mecanismos responsables para explicar su fisiopatología: por un lado, una posible alteración intrínseca de la pared arterial genéticamente determinada y, por otro lado, el resultado irreversible del estrés mecánico generado sobre la pared aórtica previo a la corrección de la lesión [13].



# I.A. CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE LA COARTACIÓN DE AORTA.

## I.A.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

El término “coartación” proviene del latín *coarctatio* que significa constricción. Este término, aplicado a la Cardiología y, en concreto, a la aorta, hace referencia a una cardiopatía congénita que consiste en una disminución del calibre de la luz aórtica, la cual origina una dificultad al flujo sanguíneo. La coartación aórtica es una malformación frecuente, que representa entre el 5 y el 10% de las cardiopatías congénitas de todos los nacidos vivos [9,10], siendo más frecuente en el sexo masculino.

En 1760 sería Giovanni Battista Morgagni quien, durante una autopsia de un monje, describiría por primera vez la coartación de aorta en su obra “*De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis*”. Sin embargo, no sería diagnosticada en la práctica clínica hasta 1933, cuando Lewis describió el pulso femoral débil de los pacientes con coartación de aorta. Años previos, en 1928, Roesler había descrito las muescas costales en una radiografía de tórax. Finalmente, serían Campbell y cols quienes describirían, en 1947, los puntos cardinales para el diagnóstico de la coartación de aorta (tabla 1) [14]:

- (1) Aumento de la presión sanguínea en la mitad superior del cuerpo.
- (2) Pulso forzado en las arterias del cuello, que simulan a una incompetencia aórtica (observado en 12 de los 15 casos).
- (3) Pulso débil o ausente en arterias femorales y aorta abdominal, y baja presión sanguínea en piernas con una presión relativamente alta en brazos.
- (4) Circulación colateral en la región escapular, en la pared lateral torácica y en la pared abdominal anterior.
- (5) Circulación colateral secundaria mostradas como muescas costales en la radiografía.
- (6) Soplo sistólico (rara vez con “thrill”) en la base cardíaca y a menudo en la espalda, a veces con soplo diastólico.

---

**Tabla 1.** Puntos cardinales para el diagnóstico de la coartación de aorta [14].

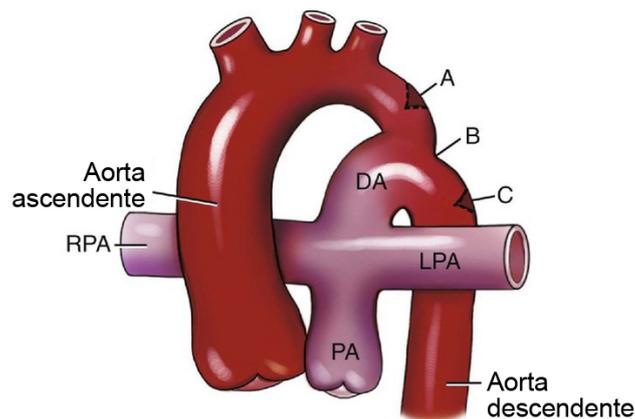
Esta patología constituye una entidad ampliamente heterogénea, incluyendo un espectro que abarca desde una leve constricción puntual hasta una hipoplasia tubular grave de todo el arco aórtico. Su localización típica es la pared posterior de la aorta opuesta a la inserción del ductus (DA). A esta localización se la denomina “yuxtaductal” y se ha observado hipertrofia de la capa media a dicho nivel con tejido ductal en las zonas adyacentes, teniendo tendencia este tejido ductal a evolucionar hacia fibrosis [15, 16].

La clasificación más extendida de la CoAo se basa en su relación con el ductus arterioso. Los tres tipos de coartación, según su localización respecto al DA, son los siguientes [17]:

- A. Preductal: el estrechamiento se localiza antes de la conexión del DA con la aorta.
- B. Yuxtaductal: el estrechamiento se localiza justo en el lugar donde el DA conecta con la aorta.
- C. Postductal: el estrechamiento se localiza distal a la entrada del DA.

Las coartaciones yuxtaductales y postductales suponen el 98% de todas [17]. Las preductales suponen tan solo el 2%, siendo más comunes en niños pequeños, en los que se asocia con mayor frecuencia a otras anomalías cardíacas, existiendo una hipoplasia más o menos extensa de todo el arco aórtico [18].

En la figura 1 se representan los distintos tipos de CoAo según su localización.



**Figura 1.** Diagrama ilustrativo sobre los diferentes tipos de coartación de aorta. A, preductal; B, ductal; C, postductal. Tomado de Lydia MR, Droese JA. Coarctation of the aorta. En: Fetal Echocardiography. 2ª ed. Saunders Elsevier; 2010; pp. 184 – 197.

DA, ductus arteriosus; LPA, rama pulmonar izquierda; PA, tronco arterial pulmonar; RPA, rama pulmonar derecha.

De forma infrecuente, la coartación se localiza en otras localizaciones, como sucede en la aorta ascendente [19] o en la aorta abdominal [20]. Incluso, en raras ocasiones se presenta como un segmento estenosante de amplia longitud en la aorta descendente. Estos hallazgos se consideran entidades diferenciadas con distintos orígenes embriológicos y requieren un tratamiento quirúrgico específico [15]. La coartación aórtica abdominal, por ejemplo, constituye una lesión compleja que suele estar asociada a estenosis de las arterias renales [19]. En cuanto a la morfología, la mayoría son lesiones focales y se presentan como un anillo diafragmático localizado, pero también se pueden presentar como estenosis tubulares largas, frecuentemente asociadas a hipoplasia del istmo o arco transversal.

### **I.A.2. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA. DIAGNÓSTICO.**

Las diferentes formas de presentación de la CoAo dependerán de varios factores, entre los que destacan el grado de obstrucción tras el cierre del ductus, el grado de circulación colateral y la presencia o no de lesiones asociadas [21].

La mayoría de las coartaciones tienen una presentación neonatal o infantil. La forma “neonatal” cursa con ausencia o insuficiencia de circulación colateral. Esto genera que, una vez se cierra el ductus en las dos primeras semanas de vida, desarrolla una hipoperfusión brusca y grave de órganos, cursando con insuficiencia renal y acidosis, así como claudicación ventricular izquierda. En este contexto, se recomienda su traslado a un hospital de referencia con administración de perfusión de prostaglandina E1 para mantener permeable el ductus, e indicar el tratamiento reparador [21, 22].

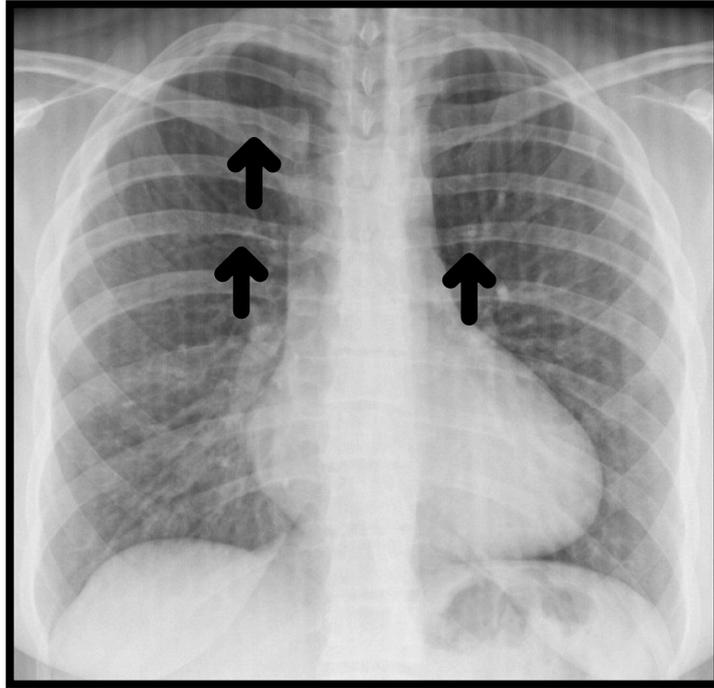
Habitualmente, la CoAo se sospecha en la ecografía fetal de las 21 semanas. Datos que sugieren una posible evolución hacia coartación son una hipertrofia ventricular temprana y una hipoplasia del arco aórtico [23]. En cuanto al diagnóstico fetal, se recomienda que aquellos fetos con una anomalía cardíaca en ecografía o con algún factor de riesgo familiar sean referidos para examen ecocardiográfico fetal en un centro terciario. No obstante, el diagnóstico prenatal de la coartación sigue siendo difícil, dado que menos de un tercio de los casos son detectados en cribado prenatal [24, 25], a lo que se suma un alto número de falsos positivos [26]. Para llevar a cabo un examen ecográfico completo, se recomienda incluir la valoración de los Z-scores del arco

aórtico, el ratio istmo/ductus, ratio aorta/arteria pulmonar y la presencia de flujo diastólico continuo a nivel del istmo [22].

En las situaciones más favorables, se trata de una coartación aislada en la que a los 7-10 días de vida se ha cerrado el ductus completamente, quedando un grado leve-moderado de obstrucción. En estos casos, se habla de la forma “adulta” de la coartación. Habitualmente se diagnostica después de décadas, debido a una presentación más larvada de las secuelas de dicha lesión, siendo la más prevalente la hipertensión arterial (aparece en la infancia casi en el 90% de los casos). A menudo los síntomas que presentan los pacientes pueden ser una intolerancia al esfuerzo, cefalea, angina abdominal o claudicación intermitente de los miembros inferiores. Otras secuelas que podemos observar en la forma adulta son la documentación de una hipertrofia ventricular o complicaciones en la aorta, tales como su rotura o la formación de aneurismas intracraneales, las cuales suelen debutar tras la tercera década de la vida.

En la exploración suele documentarse un gradiente de presión entre miembros superiores e inferiores (que es significativo a partir de los 20 mmHg [15] ), a menudo con disminución o abolición de pulsos femorales. En ocasiones, una coartación puede ser anatómicamente grave y, sin embargo, presentar gradientes bajos debido a un importante desarrollo de circulación colateral. Otros signos exploratorios pueden ser un retraso en el pulso radial-femoral, la detección de colaterales palpables, frémito supraesternal, murmullo vascular en la espalda o murmullos continuos por la circulación colateral.

En la radiografía de tórax se pueden observar muescas costales y cardiomegalia [21], como se ilustra en la figura 2. Otros datos radiológicos son la presencia de un contorno aumentado de la aorta ascendente en casos de aneurisma y la torsión, o doble contorno, de la aorta ascendente (“signo del 3”) [27].

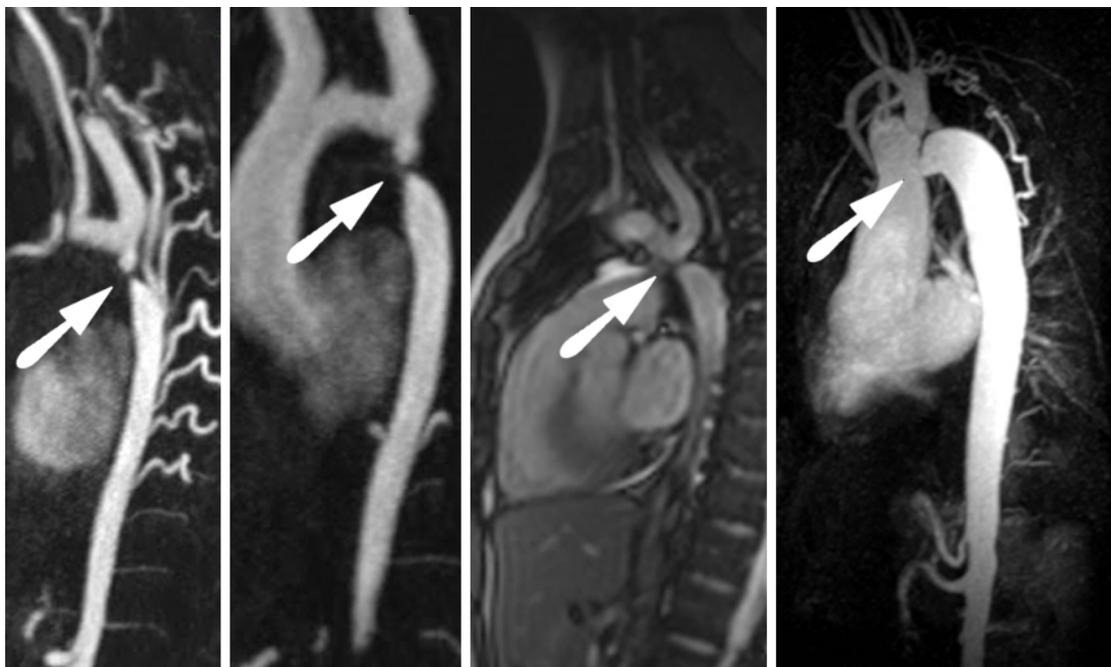


**Figura 2.** Paciente de 23 años con coartación de aorta, con diagnóstico en la edad adulta. Las flechas señalan las muescas costales. Imagen propia.

Entre las demás herramientas diagnósticas de imagen no invasivas encontramos la ecocardiografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN):

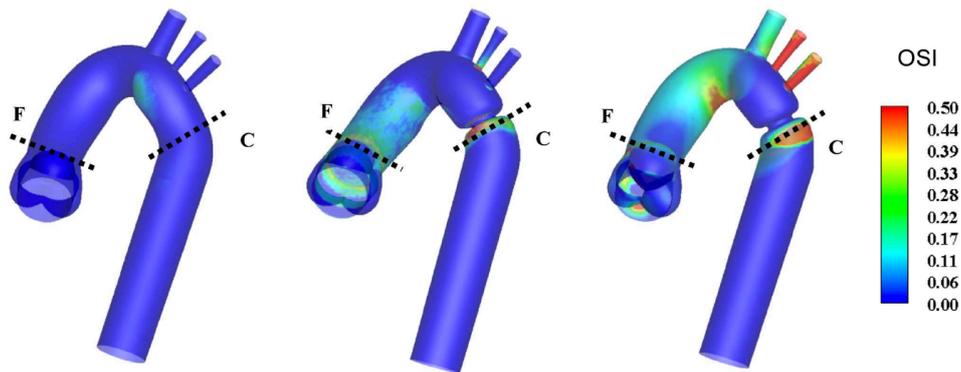
- La ecocardiografía aporta datos sobre la severidad de la lesión estenótica y la localización, pero también sobre su posible repercusión cardíaca. De este modo, se puede valorar si existe un aumento del grosor miocárdico en respuesta a la hipertensión generada por la coartación, así como la función sistólica y diastólica ventricular. Es importante siempre buscar otras posibles lesiones asociadas (tales como la presencia de una válvula aórtica bicúspide). Asimismo, la interpretación del doppler es fundamental, dado que se deben valorar los gradientes máximo y medio en la zona de coartación y la prolongación diastólica de la onda de flujo, tanto en dicha localización como a nivel de la aorta abdominal.
- La resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC) permiten confirmar el diagnóstico y valorar todos los tramos de la aorta en cuanto a su morfología, tamaño, posibles complicaciones de la pared, existencia de colaterales

o, incluso, permiten valorar otras arterias, tales como los troncos supraaórticos o los vasos intracraneales. Todo ello es fundamental para una posible planificación de la técnica de reparación. La TAC aporta una gran resolución espacial, tanto de las estructuras intracardíacas como de las extracardíacas, permitiendo una reconstrucción bi y tridimensional de la anatomía vascular. Como principal desventaja, se ha destacado tradicionalmente la dosis de radiación que genera, sobre todo si se requieren múltiples exploraciones a lo largo de la vida. No obstante, en la actualidad esta exposición es menos relevante gracias al empleo de TAC multidetector con reconstrucción iterativa, reduciendo a 1 mSv dicha radiación. Asimismo, esta técnica no aporta información hemodinámica valiosa como, por ejemplo, el gradiente de presión a nivel de la estenosis. La RMN puede satisfacer estas necesidades, dado que las secuencias cine pueden aportar información sobre el análisis de las dimensiones y la función del ventrículo izquierdo. Además, el análisis del flujo mediante secuencias de contraste de fase aporta información sobre el gradiente de presión transcoartación y el cálculo del flujo colateral (figura 3) [22].



**Figura 3.** Imágenes de RMN de 4 pacientes diferentes con diagnóstico de coartación de aorta. Las flechas indican la zona coartada. Imágenes propias.

Incluso, mediante la técnica de flujo en 4-dimensiones (4D-flow) en RMN se puede conocer la dinámica de fluidos de la sangre a través de la aorta, aportando información adicional sobre la dirección del flujo y las zonas de mayor estrés mecánico en la aorta (figura 4) [10]:



**Figura 4.** Índice OSI (oscillatory shear index) que muestra el cizallamiento originado por el flujo aórtico en las distintas regiones de la pared. A la izquierda, reconstrucción de una aorta con válvula aórtica trivalva normofuncionante. En el centro, coartación aórtica aislada. A la derechas, coartación aórtica asociada a válvula aórtica bicúspide. Tomado de Keshavarz-Motamed y cols. PLoS ONE, 2013 [10].

La angiografía invasiva mediante cateterismo supone el “*gold standard*” para la valoración del gradiente de presión a través de la coartación, aportando además imágenes angiográficas y la valoración de la circulación colateral. Aunque ha sido la prueba de referencia de forma tradicional, presenta importantes inconvenientes como la radiación y su naturaleza invasiva, problemas que actualmente pueden quedar solventados en muchos casos gracias a las emergentes pruebas de imagen no invasivas. Así pues, el cateterismo ha pasado a ser la técnica de elección en aquellos casos en que el tratamiento elegido es la angioplastia balón o la inserción de un stent.

### I.A.3. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS DE LA COARTACIÓN AÓRTICA.

A lo largo de la historia se ha realizado reiteradamente un esfuerzo por aclarar el verdadero origen de esta patología tan particular que, a pesar de ser reparada, continúa siendo importante causa de morbi-mortalidad de quienes la padecen.

- **Teoría de la migración del tejido ductal:** Basada originariamente en las postulaciones de Craigie (quien, en 1841, fue el primero en señalar la proximidad del ductus arterioso a la localización donde suele asentar la coartación, postulando un posible mecanismo de tracción durante la constricción del ductus como posible origen en el desarrollo de la misma) [28] y Skoda (quien sugirió, en 1855, que la causa era la extensión del tejido de obliteración ductal hacia la aorta) [29]. Esta teoría se sustenta en que la coartación aórtica se produciría como resultado de una migración de células musculares lisas ductales hacia la aorta periductal. Esta localización ectópica del tejido ductal daría lugar a una posterior constricción de la luz aórtica. Otra teoría, dentro de este grupo, postula que dicho tejido ductal aórtico no es realmente un tejido ectópico, sino que su localización a dicho nivel sería consecuencia de su formación a partir de la pared distal del 6º arco izquierdo, como señalan Ho y cols [30], o a una alteración en el desarrollo embriológico del 4º y 6º arcos aórticos izquierdos. En cualquier caso, esta teoría de la migración permitiría explicar las coartaciones ductales o posductales, pero no explicaría su asociación con otras malformaciones (comunicaciones interventriculares, válvula aórtica bicúspide, hipoplasia del arco en otros segmentos aórticos) ni otras localizaciones de la coartación aórtica (abdominal, etc), siendo contraria a la teoría hemodinámica.

- **Teoría hemodinámica:** Sugerida en 1852 por Rokitansky [31] y desarrollada, posteriormente, por Brener, en 1948 [32]. La coartación aórtica sería el resultado de una disminución del flujo sanguíneo a través del arco e istmo aórtico [23, 33-36], teoría sustentada por Rudolph y cols (quienes, en 1972, propusieron como origen de la coartación el daño que ocasionaría sobre la pared posterior de la aorta descendente el flujo inyectado y con una orientación alterada proveniente del ductus [23, 34]). En líneas generales, postula que en aquellas cardiopatías congénitas en las que el flujo arterial pulmonar se ve reducido, de alguna manera el istmo aórtico es más amplio de lo habitual debido a este hiperaflujo y que, ante circunstancias que disminuyan el flujo a

través de la aorta ascendente y arco aórtico, se podría originar un estrechamiento del mismo. De hecho, Rudolph sugiere que dicho estrechamiento podría incluso tener lugar en la etapa postnatal coincidiendo con la obliteración del ductus, lo cual originaría una caída del flujo y la consecuente obstrucción en aorta. El ductus en el recién nacido normal se cierra en 48 horas. En los casos de coartación suele cerrarse entre los 2 y los 7 días de vida e, incluso, puede permanecer permeable varias semanas, con una luz muy pequeña [15].

En diversos estudios se ha estimado que sólo el 10-15% del gasto cardíaco combinado atraviesa el istmo. Por ello, en el feto y recién nacido el arco aórtico se va estrechando gradualmente hasta que el istmo presenta un diámetro un 20-30% más pequeño que en la aorta ascendente y que en la aorta descendente. Esto es debido a que la aorta descendente recibe el flujo combinado del istmo y del ductus lo que supondría casi el 70% del gasto cardíaco [19, 34 – 36]. Ello, unido a que la mayor parte del gasto cardíaco izquierdo discurre por los troncos supraaórticos, hace que la zona circundante al istmo aórtico reciba un porcentaje bajo del gasto cardíaco. De esta manera, se ha sugerido que cualquier circunstancia que produzca una disminución mayor del flujo aórtico que del flujo pulmonar y del flujo ductal ocasionaría una mayor reducción del flujo a nivel del istmo. Esto acentuaría dicho estrechamiento del arco. De este modo, esta teoría sí daría una explicación a la asociación de la coartación aórtica con otras anomalías cardíacas que reducen el flujo en el arco aórtico, como sucede en los defectos del septo interventricular, en la válvula aórtica bicúspide, en la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y en la presencia de vena cava superior izquierda persistente. Estas lesiones originan una reducción del flujo que recibe la aorta ascendente e istmo aórtico en la vida fetal. Por ello, se las ha considerado asociadas a la coartación aórtica o incluso como facilitadoras de ella [37]. Además, también permitiría explicar las coartaciones de localización preductal.

- **Teoría genética:** Es conocida la recurrencia familiar para cardiopatías congénitas, de tal modo que se ha descrito una probabilidad de recurrencia de entre el 2,5 y el 4,3 % para que un niño presente una cardiopatía congénita, cuando uno de sus padres tiene alguna malformación cardiovascular [38]. Así pues, la historia familiar para una cardiopatía congénita es una causa frecuente para indicar la realización de ecografía fetal, a pesar de las limitaciones de esta técnica.

La recurrencia descrita varía en función de muchos factores (actualmente, el modelo de herencia más aceptado entre los familiares de primer grado es el de herencia multifactorial [39]), entre ellos, del tipo de lesión congénita. Se considera recurrencia cuando la descendencia presenta alguna cardiopatía congénita (que no tiene que ser necesariamente la misma que la de su progenitor, aunque frecuentemente lo sea o se trate de una variante de ella) [38].

Este riesgo de recurrencia familiar se ha descrito para cada una de las 7 cardiopatías congénitas más comunes entre pacientes que alcanzan la vida adulta a una edad reproductiva (tabla 2) y se ha observado que, por lo general, cuando el patrón de herencia sigue un modelo mendeliano, es cuando se trata de una lesión cardíaca presente en el contexto de un síndrome, secundario a la mutación de un gen concreto [38]. En el caso de la probabilidad de recurrencia en la familia de la descendencia de pacientes con coartación de aorta, el grupo de Zetterqvist, en 1972, describió una recurrencia del 2,7% [40].

Anomaly	Affect offspring		Exp $\sqrt{p}$ †
	Number	%	
Coarctation of aorta*	7/253	2.7	2.4
Atrial septal defect	5/199	2.5	3.2
Ventricular septal defect	7/174	4.0	5.0
Tetralogy of Fallot†	6/141	4.2	3.2
Patent ductus arteriosus	6/139	4.3	3.5
Pulmonary stenosis	4/111	3.6	2.9
Aortic stenosis	4/103	3.9	2.1
Total	39/1120	(3.4)	

\*Includes cases of Zetterqvist.<sup>6</sup>

†Includes cases of Taussig<sup>5</sup> and McNamara (unpublished observations).

‡Exp  $\sqrt{p}$  = expectation for occurrence in a first-degree relative as predicted by the square root of the population frequency.

**Tabla 2.** Riesgo de recurrencia familiar para cardiopatías congénitas en la descendencia de pacientes con lesiones cardíacas, en función del tipo de ésta. Tomado de Nora JJ et al. *Circulation*, 1976. [38].

En cuanto a síndromes que pueden asociar coartación aórtica, cabe destacar el síndrome de Turner [41]. Se ha descrito que el 5,3 % de mujeres con coartación presentan un síndrome de Turner confirmado por cariotipo. A la inversa, el 50% de las mujeres con síndrome de Turner presentan anomalías cardiovasculares, siendo frecuentes la válvula

aórtica bicúspide (prevalencia del 30%) y la coartación aórtica (12%, lo que supone 400 veces la prevalencia en la población general). Por este motivo, hay grupos de trabajo que recomiendan la realización de cariotipo en las mujeres con coartación [41]. Otros síndromes asociados a la coartación son la microdeleción del 22q11 y del 11q23 (síndrome de Jacobsen), las trisomías 18, 21 y 13, y el síndrome de Williams [42, 43, 33].

Allan y cols., en 1986, publicaron los resultados de un estudio en el que se describió la recurrencia familiar para cardiopatías congénitas en mujeres embarazadas en las que se realizaron ecografías fetales por presentar historia familiar de cardiopatía congénita. En el caso de la coartación de aorta, esta recurrencia observada fue de 1 de cada 15 casos [44].

El estudio de Fesslova [45], publicado en 2011, fue basado también en el estudio de la recurrencia familiar para las cardiopatías congénitas mediante ecografía fetal y se ampliaba hasta los lactantes de 6 meses de vida (o bien, se contrastaba con los hallazgos en la necropsia). Se describió “tasa de recurrencia” como el porcentaje de fetos afectados (con alguna cardiopatía congénita) para cada tipo de cardiopatía del caso índice (madre, padre o hermano). Se describió una tasa de recurrencia para la coartación de aorta, en descendencia o hermanos, de un 2,24 % (3/134). En estos casos, los fetos presentaron una hipoplasia de ventrículo izquierdo, una comunicación interauricular tipo *ostium secundum* y una coartación aórtica.

Incluso, se han realizado estudios experimentales que pretenden arrojar algo de luz sobre los mecanismos genéticos y etiopatogénicos que puedan explicar la coartación de aorta. Entre ellos destaca la aportación de Peterson y cols [46], cuyo estudio consistió en la realización de un modelo de supresión génica en peces zebra afectados por la mutación *gridlock*, la cual afecta al gen *hey2*. Dicha variante origina una alteración en el flujo aórtico similar a la coartación en humanos. En este estudio, mediante un aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF), consiguieron suprimir el fenotipo “*gridlock*”. Esto se explica porque a este factor se le atribuye la estimulación en la migración de los angioblastos a la línea media embrionaria y su especificación antes de la formación de la aorta normal.

Así pues, dado que existe un número considerable de posibles hipótesis para explicar la causa de la coartación y que ninguna ha demostrado ser la verdadera de forma irrefutable, no existe una teoría etiopatogénica única en la génesis de la coartación de aorta que, a día de hoy, permanece incierta.

#### I.A.4. TRATAMIENTO DE LA COARTACIÓN AÓRTICA. INDICACIONES Y TÉCNICAS.

Según las guías europeas de práctica clínica para el manejo de las cardiopatías congénitas del adulto, se indica tratamiento invasivo de un paciente con CoAo cuando existe un gradiente de presión entre miembros superiores e inferiores mayor de 20 mmHg en reposo, cuando se acompaña de hipertensión arterial (> 140/90 mmHg), respuesta hipertensiva al ejercicio o hipertrofia ventricular izquierda (clase I, nivel de evidencia C). Asimismo, y con independencia del gradiente de presión, cuando existe una estenosis  $\geq 50\%$  a nivel de la coartación en relación con la aorta diafragmática que se acompaña de hipertensión arterial (clase IIa, nivel de evidencia C) o sin presencia de hipertensión arterial ni gradiente (IIb nivel de evidencia C) [47]. La tabla 3 resume las indicaciones para el tratamiento de la coartación aórtica y de la recoartación [22].

En cuanto a la técnica empleada para la corrección de la coartación, encontramos dos tipos, la reparación quirúrgica y el tratamiento percutáneo.

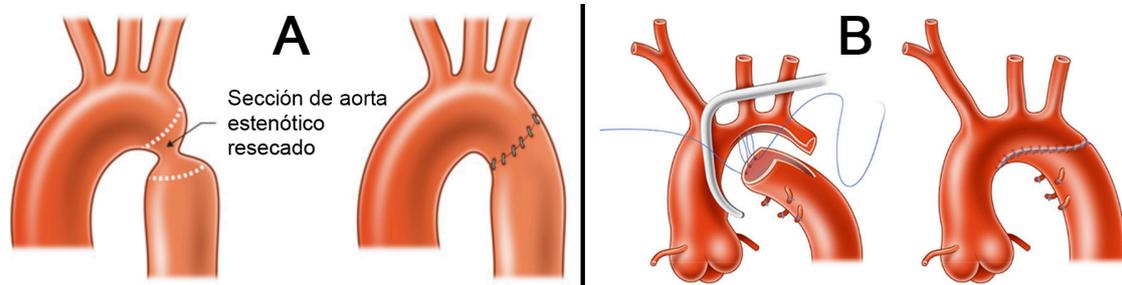
De forma general, en los primeros 3 meses de vida, el abordaje es quirúrgico. A partir de entonces, y especialmente a partir del año de vida, puede ser mediante angioplastia [21].

- Reparación quirúrgica:

La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes en edad neonatal e infantil, en la que se suele realizar resección del segmento de la coartación.

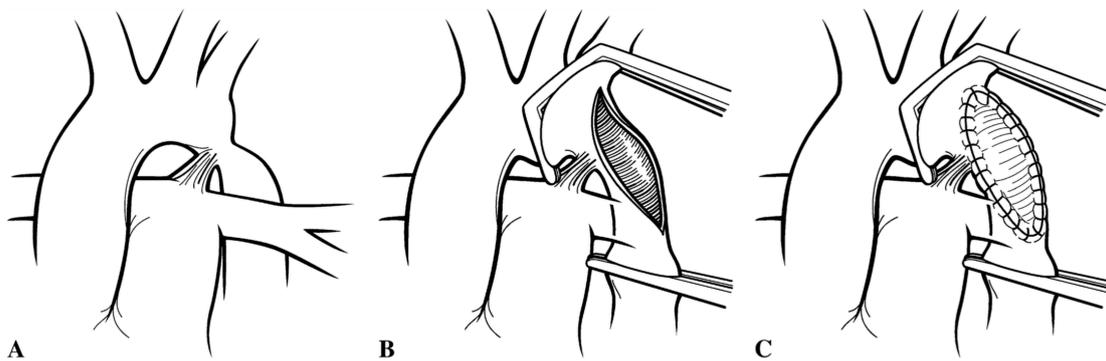
En 1945, de forma independiente, Crafoord [48] y Gross [49] describieron la técnica de resección y anastomosis término-terminal para aquellas situaciones donde no exista un segmento extenso de aorta afecto. En líneas generales, la técnica consiste en la resección del segmento estenótico de la coartación, con anastomosis término-terminal. No obstante, en neonatos, esta técnica presenta una alta tasa de recoartación, por lo que la tendencia actual es a realizar una anastomosis término-terminal ampliada, evitando el uso de material protésico, así como la sutura circunferencial con desajuste entre las

dimensiones de ambos cabos al suturar, lo que supondría un mayor riesgo para la reestenosis [50, 51].

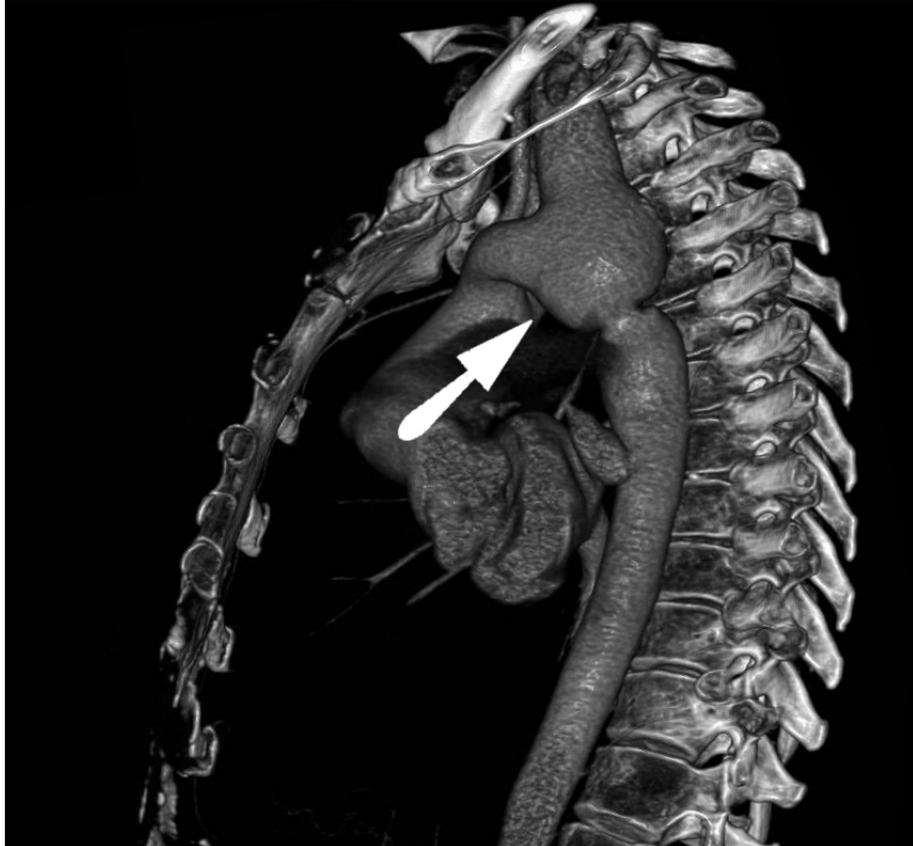


**Figura 5.** Anastomosis término-terminal (A, simple; B, ampliada) para el tratamiento de la coartación de aorta. A, Imagen tomada de The Royal Children's Hospital Melbourne [52]. B, imagen tomada de Liu JY et al. Heart Lung Circ, 2014 [53].

En 1961, Vosschulte describió la técnica de interposición de un parche (inicialmente de Dacron® y, posteriormente, de PTFE) ampliando la zona de la coartación, con el fin de disminuir la incidencia de recoartación [54]. Sin embargo, actualmente esta técnica suele evitarse por favorecer el desarrollo de aneurismas de aorta y rotura [22].

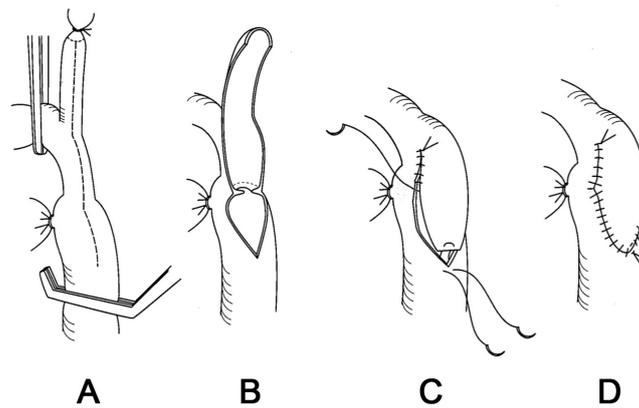


**Figura 6.** Aortoplastia con parche de Dacron® para corrección de coartación de aorta. A, coartación de aorta en típica posición yuxtaductal. B, incisión desde la base de la arteria subclavia izquierda, a través de la coartación, hacia la aorta torácica descendente. C, se completa la reparación suturando un parche de Dacron® sobre la aortotomía. Imagen tomada de Keshavarz-Motamed Z et al. PLoS ONE, 2013 [10].



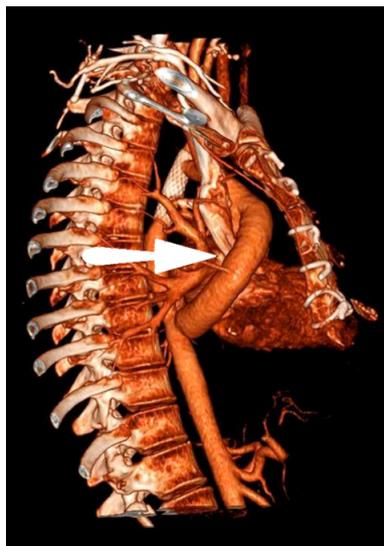
**Figura 7.** Recoartación y dilatación aneurismática, tanto de la región ampliada con un parche, como de la arteria subclavia izquierda, en un paciente adulto intervenido en la infancia mediante aortoplastia con parche como tratamiento quirúrgico de una coartación de aorta. Imagen propia (paciente grupo I, caso 27).

Cuando la coartación afecta a un segmento extenso se puede realizar una aortoplastia con flap de subclavia. Esta técnica, además de requerir sacrificar la arteria subclavia izquierda, presenta una alta probabilidad de reestenosis. Es por ello que, en estos casos, existe una tendencia a realizar una resección de la coartación con ampliación con otro parche del segmento hipoplásico del arco aórtico [22]. Esta técnica fue inicialmente introducida por Waldhausen y Nahrwold quienes, después de ligar la subclavia izquierda a la altura de la salida de la vertebral izquierda, utilizaron el flap de arteria subclavia como parche autólogo, ampliando la zona obstruida [55].



**Figura 8.** Aortoplastia con flap de arteria subclavia izquierda. A, ligadura del conducto arterioso y arteria subclavia izquierda y se clampa la aorta en arco distal y aorta torácica descendente, distal a la zona coartada. La línea punteada indica los márgenes de la resección de arteria subclavia izquierda y la incisión de arteriotomía. B, arteriotomía longitudinal, a través de arteria subclavia izquierda. C, sutura del flap de arteria subclavia sobre la aortotomía. D, se se completa la corrección. Imagen adaptada de Asano M, et al. Ann Thorac Surg, 1998 [56].

En adultos (o niños que han alcanzado el final de su etapa de crecimiento), existe otra técnica, denominada interposición de injerto, consistente en la resección de la coartación con implante de un homoinjerto o un tubo protésico, generalmente Dacron<sup>®</sup>. En ocasiones, se realiza un bypass extraanatómico con un injerto que puentee la zona de coartación (este técnica se puede utilizar en casos complejos) [22].



**Figura 9.** Imagen 3D de un TAC mostrando un by-pass extraanatómico de aorta ascendente a descendente en un paciente con recoartación de aorta. Imagen propia.

---

El riesgo de mortalidad en la cirugía de coartación es baja (<1%). La morbilidad temprana postquirúrgica incluye la hipertensión arterial paradójica, lesión del nervio laríngeo recurrente, síndrome del robo de la subclavia (en los casos de angioplastia con parche de subclavia). La isquemia medular espinal es muy rara, pero en los casos en que se produce, la consecuencia puede ser paraplejia por clampaje prolongado de la aorta [22].

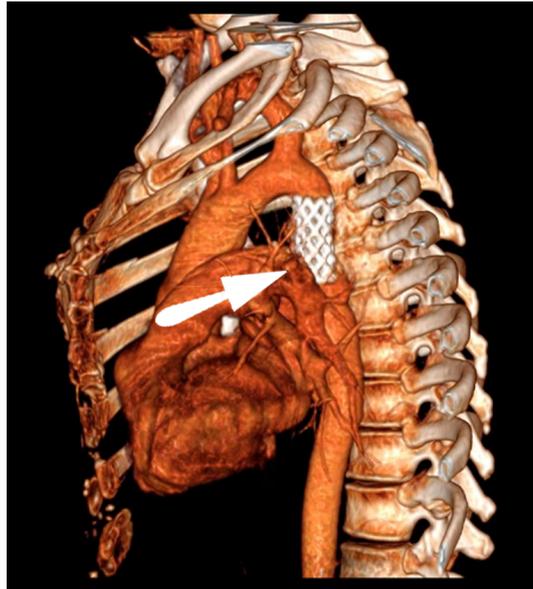
En definitiva, a lo largo de las últimas décadas se han ido desarrollando diversas técnicas que han cambiado la historia natural de los pacientes con coartación, pero con inconvenientes especialmente en cuanto a recoartación o riesgo de aneurismas y complicaciones aórticas agudas [15, 21].

- Tratamiento percutáneo [22]

Es la técnica de elección en la actualidad en el paciente adulto. Se realiza también en niños, a partir de los 3-6 meses de edad, dado que en una etapa más temprana produce alto riesgo de recoartación. Las dos modalidades del tratamiento percutáneo son la angioplastia balón y el implante de stent.

- La primera se emplea fundamentalmente en el periodo neonatal como estrategia paliativa en pacientes de alto riesgo quirúrgico, buscando su estabilización previa al tratamiento quirúrgico. Al inflarse el balón, se produce una sobredilatación del vaso ocasionando un daño controlado en la pared aórtica a nivel de la íntima, que puede predisponer a la disección y rotura y, a largo plazo, a estenosis y aneurismas. Actualmente, el riesgo de recoartación es bajo en adultos, habiendo mejorado las tasas de éxito y disminuyendo las complicaciones, gracias a modificaciones técnicas (inflado a baja presión, el uso de balones más pequeños o realización de una angioplastia progresiva).
- La segunda técnica consiste en la colocación de un stent endovascular. Es la técnica de elección en niños a partir de los 25 Kg y en adultos. Tras una angioplastia balón, el implante de un stent origina mejores resultados, con una menor tasa de recoartación y de formación de aneurismas. Recientemente se han

comenzado a utilizar stents “de crecimiento” y stents biodegradables en niños, aunque aún no se dispone de resultados a largo plazo. Entre las principales complicaciones agudas de esta técnica están la migración del stent, la oclusión de ramas laterales aórticas, o la disección aórtica y rotura que, en raras ocasiones, se asocia a accidentes cerebrovasculares. Las complicaciones a largo plazo incluyen la reestenosis, la fractura del stent y el desarrollo de aneurismas.



**Figura 10.** Imagen 3D de un TAC mostrando un stent como tratamiento definitivo de una coartación de aorta por vía percutánea. Imagen propia (paciente grupo II, caso 26).

#### I.A.5. PREVALENCIA DE LA COARTACIÓN Y LESIONES ASOCIADAS. HISTORIA NATURAL Y POST-REPARACIÓN.

##### Prevalencia de la coartación y lesiones cardíacas asociadas.

Las cardiopatías congénitas suponen una causa considerable de mortalidad infantil, con una incidencia descrita de 1 de cada 100 nacidos. Pero esta cifra está estimada en estudios de niños vivos, por lo que se supone una infraestimación en la incidencia de las cardiopatías congénitas. Se considera que las pérdidas fetales tempranas y los nacimientos de niños muertos se deben principalmente a cromosomopatías asociadas a

cardiopatías congénitas, y es por ello que se ha encontrado una incidencia de cardiopatías congénitas 5 veces superior al analizarlo en la etapa fetal [57]. En la tabla 3 se representa la frecuencia hallada de las diversas cardiopatías congénitas entre los abortos y los niños nacidos muertos.

<b>Defecto cardíaco</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Comunicación interventricular	35,7
Coartación de aorta	8,9
Comunicación interauricular	8,2
Canal aurículo-ventricular	6,7
Tetralogía de Fallot	6,2
Ventrículo único	4,8
Truncus arteriosus	4,8
Ventrículo izquierdo hipoplásico	4,6
Trasposición completa de los grandes vasos	4,3
Ventrículo derecho de doble salida	2,4
Ventrículo derecho hipoplásico	1,7
Aurícula única	1,2
Estenosis pulmonar	0,7
Estenosis aórtica	0,5
Miscelánea	10,6

**Tabla 3.** Frecuencia de cardiopatías congénitas entre los abortos y los niños nacidos muertos. Adaptado de Hoffman JIE. *Pediatr Cardiol*, 1995 [57].

La coartación aórtica representa el 5-10% (según las diferentes series) de las cardiopatías congénitas en todos los nacidos vivos [9, 10, 33] y supone la sexta cardiopatía congénita más frecuente (uno de cada 3.000 – 4.000 nacidos vivos) [58]. Cuando se presenta como lesión primaria supone la quinta cardiopatía congénita en orden de frecuencia [10, 33]. La incidencia en varones es 2-3 veces superior [15, 17]. Se estima que solo el 35% de los casos de coartación que se diagnostican durante el primer año de vida se presentan de manera aislada [21]. Ya en 1970, Becker y colaboradores publicaron los resultados de su estudio descriptivo sobre las patologías asociadas a la coartación aórtica en 100 pacientes en estudios necrópsicos [59]. La prevalencia de VAB en la población estudiada fue del 46%, con diferencias entre los

niños que fallecieron antes de los 6 meses de edad (donde la prevalencia de VAB era del 40%) o después (65%). Observaron que la coartación rara vez se presentaba de manera aislada, de tal modo que en el 91% de los sujetos <6 meses y 74% de los de mayor edad presentaban anomalías asociadas, siendo la hipoplasia de arco aórtico y cualquier tipo de defecto septal las más comunes (49%).

De forma global, la lesión acompañante más frecuentemente encontrada en los casos de coartación aórtica es la válvula aórtica bicúspide, descrita en una proporción situada entre el 30 y el 85% de los pacientes [19, 60, 15, 61-63]. La comunicación interventricular está en un 11% de los casos con coartación de aorta. Menos frecuentemente asociadas se sitúa la comunicación interauricular (en el 7% de los casos), las lesiones obstructivas del lado izquierdo (estenosis aórtica y subaórtica), la transposición de grandes vasos, el ventrículo derecho de doble salida o los canales aurículo-ventriculares [21].

#### Historia natural y post-reparación de la coartación aórtica y magnitud del problema.

La coartación representa una entidad nada benigna del espectro de las cardiopatías congénitas, no solo por la propia obstrucción en sí, sino por cifras nada desdeñables de recoartación y desarrollo de hipertensión arterial tras una reparación [64]. Un interesante análisis de este aspecto lo trata Sánchez Recalde en su tesis doctoral presentada en el año 2017 [65]. El porcentaje descrito de recoartación tardía es muy variable en la literatura, pudiendo oscilar entre el 20 y el 48%. En el caso del desarrollo tardío de hipertensión arterial, ésta se ha descrito en el 21-42% de los pacientes intervenidos, ascendiendo incluso a un 75% en algunos artículos [64].

En los casos en que la coartación no es sometida a tratamiento, se ha documentado una alta mortalidad temprana: en el estudio de Izakuwa y cols [66] se observó una coartación de aorta en el 17% de los neonatos fallecidos por una cardiopatía congénita. En la serie descrita por Campbell [67], la edad media de muerte fue de 31 años. El 26% de las muertes se atribuyeron a insuficiencia cardíaca (con una edad media de 37 años), el 21% a rotura aórtica, el 18% a endocarditis y el 12% a hemorragia intracraneal (estas complicaciones con una edad media entre 25 y 29 años).

A partir de la primera cirugía llevada a cabo en 1945, se observó un cambio significativo en la historia natural de los pacientes que eran tratados. La Clínica Mayo

publicó sus resultados a finales de los años 80, en los que el 74% de los pacientes estaban vivos a los 30 años de la reparación [68]. La Clínica de Minnesota, en los años 90, mostró también una mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados, con una cifra del 79% a los 40 años de seguimiento tras la cirugía [69]. Sin embargo, el estudio más reciente de la Clínica Mayo, publicado en 2013, expone unos resultados similares a los previos, a pesar del perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y de tratamiento, obteniendo una supervivencia tras el tratamiento del 93%, 86% y 74% a los 10, 20 y 30 años [70]. Esto hace pensar que, aquellos tratados, no presentan una esperanza de vida equiparable al resto de la población, de tal manera que desarrollan una alta incidencia de complicaciones durante su evolución, habiendo mantenido una mortalidad de casi el 30% a los 30 años de la reparación a pesar del perfeccionamiento en las técnicas [68, 70].

Oliver y cols publicaron en 2017 datos basados en un estudio unicéntrico sobre la mortalidad a largo plazo de las diferentes cardiopatías congénitas, analizando diferentes predictores de mortalidad en la población de adultos con cardiopatías congénitas. Observaron una esperanza de vida mediana de 69,9 años (tabla 4) [71].

Complexity	Diagnostic category	n	Repair n (%)	Age at entry	Follow-up time	Death n (%)	Annual death rate	Median age at death	Standardized mortality			
									Rate	95% CI	P-value	
I. Simple	Overall	1625	816 (50)	26.3 (19–46)	11.3 (6–18)	153 (9.4)	0.79	78.0 (76–82)	1.65	1.4–2.0	<0.001	
	Ostium secundum ASD	369	292 (79)	39.4 (23–55)	10.4 (4–18)	51 (14)	1.23	78.0 (77–81)	1.85	1.4–2.5	<0.001	
	Ventricular septal defect	356	112 (31)	19.1 (17–23)	10.1 (5–19)	5 (1.4)	0.12	NA (NA–NA)	1.72	0.7–4.5	0.22	
	Patent ductus arteriosus	90	60 (67)	28.1 (19–44)	13.3 (7–18)	10 (11)	0.88	76.3 (74.4–NA)	2.16	1.1–4.3	0.013	
	Aortic valve disease	547	215 (39)	38.1 (21–55)	12.2 (8–18)	77 (14)	1.12	76.8 (74–82)	1.49	1.2–1.9	<0.001	
	Pulmonary valve disease	227	124 (55)	20.2 (18–32)	11.1 (5–19)	9 (4.0)	0.33	81.8 (68–NA)	1.81	0.9–3.8	0.07	
	Mitral valve disease	36	13 (36)	19.7 (17–30)	11.0 (6–20)	1 (2.8)	0.22	84.2 (NA–NA)	1.15	0.2–7.9	0.89	
II. Moderate	Overall	1278	1063 (83)	21.2* (18–34)	9.9 <sup>†</sup> (4–18)	96 (7.5)	0.68	72.6 (67–78)	3.17	2.5–4.0	<0.001	
	Sinus venosus ASD-PVAC	103	82 (80)	31.6 (20–50)	8.6 (4–14)	6 (5.8)	0.61	84.4 (78–NA)	1.43	0.6–3.5	0.37	
	AV septal defect	148	133 (90)	20.0 (17–29)	10.5 (5–18)	8 (5.4)	0.48	82.0 (15–NA)	3.66	1.7–7.9	<0.001	
	Subvalvar aortic stenosis	115	73 (63)	30.6 (18–51)	13.5 (6–19)	26 (23)	1.79	64.2 (60–82)	2.55	1.7–4.0	<0.001	
	Supravalvar aortic stenosis	30	15 (50)	19.2 (18–23)	15.8 (6–21)	0	NA	NA (NA–NA)	NA			
	Coarctation of the aorta	353	337 (95)	20.2 (18–29)	9.4 (4–19)	21 (5.9)	0.54	69.9 (62–NA)	3.80	2.3–6.2	<0.001	
	Subvalvar pulmonary stenosis	50	44 (88)	21.7 (18–32)	9.7 (5–18)	1 (2.0)	0.19	NA (NA–NA)	2.11	0.3–15	0.44	
	Supravalvar pulmonary stenosis	24	8 (33)	22.1 (20–28)	6.2 (1.5–11)	0	NA	NA (NA–NA)	0	0–33	0.69	
	Ebstein anomaly	76	19 (25)	32.4 (20–47)	7.9 (2–16)	9 (12)	1.23	70.8 (56–NA)	3.34	1.6–6.9	<0.001	
	Tetralogy of Fallot	327	321 (98)	20.3 (18–27)	10.3 (4–20)	18 (5.5)	0.48	63.2 (60–NA)	5.84	3.5–9.9	<0.001	
	Other moderately complex CHD	52	31 (60)	26.4 (18–48)	5.7 (1–13)	7 (13)	1.68	69.0 (39–NA)	4.03	1.8–9.2	<0.001	
	III. Severe	Overall	408	246 (60)	21.2 * (18–28)	8.4 <sup>‡</sup> (3–18)	87 (21)	2.04	49.2 (45–53)	21.7	17–28	<0.001
		Transposition of the great arteries	122	120 (98)	19.1 (17–22)	10.6 (5–18)	11 (9.0)	0.80	67.3 (NA–NA)	12.1	6.3–24	<0.001
AV discordance		42	13 (31)	29.4 (20–48)	5.0 (1–14)	12 (29)	3.55	40.4 (29–NA)	15.1	8.0–29	<0.001	
Double outlet right ventricle		19	19 (100)	21.1 (18–29)	7.9 (3–17)	2 (11)	1.05	NA (35–NA)	15.3	3.6–66	<0.001	
Pulmonary atresia (all forms)		53	32 (60)	21.0 (18–30)	7.6 (3–17)	8 (15)	1.60	53.5 (40–NA)	23.3	11–50	<0.001	
Pulmonary vascular disease		67	9 (13)	27.7 (21–35)	9.3 (4–18)	28 (42)	3.85	30.3 (19–51)	29.5	19–45	<0.001	
Single ventricle physiology		101	53 (53)	22.5 (21–32)	8.5 (3–18)	22 (22)	2.01	48.1 (45–NA)	28.6	18–46	<0.001	
Fontan procedure		53		20.3 (18–24)	6.8 (2–18)	8 (15)	1.56	NA (35–NA)	27.2	13–59	<0.001	
Glenn procedure		14		22.5 (21–32)	10.3 (3–22)	2 (14)	1.14	53.4 (NA–NA)	10.3	2.4–44	<0.001	
Banding/fistula		22		20.8 (19–25)	12.7 (4–18)	8 (36)	3.19	45.2 (34–NA)	44.5	21–96	<0.001	
No intervention		12		23.4 (18–26)	11.7 (7–20)	4 (33)	2.61	49.2 (48–NA)	39.2	13–114	<0.001	
Other severe complexity CHD		4	0	52 (43–60)	4.6 (2–11)	4 (100)	16.7	53.9 (53–NA)	NA			
Total			3311		22.5 (18–39)	10.5 (4–18)	336 (10)	0.89	75.1 (73–77)	2.64	2.3–3.0	<0.001

**Tabla 4.** Supervivencia a largo plazo de 3.311 adultos con cardiopatía congénitas. Tomado de Oliver y cols. Eur Heart J, 2017 [71].

ASD comunicación interauricular, AV aurículo-ventricular, PVAC drenaje venoso pulmonar anómalo, CHD defecto cardiaco congénito, CI intervalo de confianza, NA no aplicable.

Las variables continuas se muestran como mediana y rango intercuartílico.

En cuanto a la morbilidad de los pacientes sometidos a una reparación de su coartación, las principales observadas son la recoartación, el desarrollo de aneurismas aórticos (principalmente localizados en la zona próxima de la intervención), la rotura aórtica, la fistula aorto-bronquial o la muerte súbita. Otras anomalías que pueden desarrollar son la hipertensión arterial (> 60% de los pacientes la presentan después de 25 años de la reparación), la aterosclerosis acelerada (secundario a la HTA y a una probable función endotelial alterada), los accidentes cerebro-vasculares, o la necesidad de reintervención, bien por disfunción de la válvula aórtica bicúspide asociada (con una degeneración acelerada) o bien como consencuencia de otras lesiones cardiacas asociadas [72].

#### I.A.6. EVIDENCIAS DE AGREGACIÓN FAMILIAR. RELACIÓN CON LESIONES OBSTRUCTIVAS IZQUIERDAS Y GENES IMPLICADOS.

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se ha descrito un componente hereditario en la coartación. Aparte de lo expuesto para justificar la teoría genética de la etiopatogenia de la coartación en un apartado anterior (apartado 1.A.3), se debe añadir que el riesgo de recurrencia de cardiopatía congénita depende de varios factores (entre ellos, del tipo de lesión y del parentesco con el familiar afectado). De este modo, se ha llegado a describir un riesgo para el feto de padecer una cardiopatía congénita del 2%, cuando presenta un hermano con coartación aórtica, o del 6% cuando son dos los hermanos afectados. Asimismo, es mayor el riesgo de recurrencia cuando es la madre la afectada de coartación (4%), con respecto a si es el padre (2%) [73, 74]. Todo ello justifica el que haya sospechas de la implicación multifactorial, tales como una posible herencia citoplásmica o una mayor vulnerabilidad a agentes teratógenos [74].

En la tabla siguiente se presenta el riesgo de recurrencia para las distintas cardiopatías congénitas en función del tipo de parentesco.

Defecto	Riesgo sugerido (%)		Defecto	Riesgo sugerido (%)	
	Un hermano afecto	Dos hermanos afectados		Padre afecto	Madre afectada
Fibroelastosis endocárdica	4	12	Estenosis aórtica	3	13 – 18
CIV	3	10	CIV	2	6 – 10
Canal AV	3	10	Estenosis pulmonar	2	4 – 6,5
Tetralogía de Fallot	2,5	8	Coartación de aorta	2	4
CIA	2,5	8	CIA	1,5	4 – 4,5
Estenosis aórtica	2	6	Tetralogía de Fallot	1,5	2,5
Coartación de aorta	2	6	Canal AV	1	14
Estenosis pulmonar	2	6			
Corazón izquierdo hipoplásico	2	6			
TGA	1,5	5			
Truncus arteriosus	1	3			
Atresia pulmonar	1	3			
Anomalía de Ebstein	1	3			
Atresia tricúspide	1	3			

**Tabla 5.** Riesgo de recurrencia para las distintas cardiopatías congénitas en función del tipo de parentesco. Adaptado de Nora JJ y cols. Medical Genetics: Principles and Practice. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994 [75].

**CIA** comunicación interauricular, **AV** aurículo-ventricular, **CIV** comunicación interventricular, **TGA** trasposición de las grandes arterias.

Se ha descrito un riesgo hasta cinco veces mayor de presentar válvula aórtica bicúspide en familiares de primer grado de niños con lesiones obstructivas izquierdas (coartación aórtica, estenosis valvular aórtica o hipoplasia ventricular izquierda) [58], de ahí la hipótesis de un posible origen genético común de este grupo de cardiopatías. En este sentido, un estudio realizado en 2009 por McBride et al [43] sobre 289 individuos (43 familias de niños con lesiones cardíacas obstructivas izquierdas) mostró evidencia sobre un origen genético común de la VAB, la CoAo y la hipoplasia de ventrículo izquierdo, sugiriendo una susceptibilidad genética en el locus de los cromosomas 2p23.2, 10q21.2 y 16p12.2.

Se han identificado recientemente algunas mutaciones en el gen NOTCH1 que se han asociado a válvula aórtica bicúspide y lesiones obstructivas izquierdas. Los ligandos

*Jagged* y *Delta* se unen al receptor *Notch*, en el dominio S1, lo que se traduce en una serie de reacciones de transcripción genética. En 2008, el grupo de McBride publicó la identificación de dos mutaciones que reducían el ligando (JAGGED1) inducido en la vía de señalización NOTCH1. Una de estas mutaciones perturba la escisión S1 del receptor en el aparato de Golgi. De este modo, se ha observado que alteraciones en la actividad de NOTCH1 pueden predisponer a estas lesiones izquierdas, a partir de la identificación de dos variantes *missense* (R1108X y H1505del, ya identificadas previamente en familiares de enfermedad valvular aórtica calcificada), que reducen la señalización de la vía NOTCH1 inducida por JAGGED1, debido a que producen un truncamiento en el dominio extracelular del receptor [76].

Otras mutaciones, como las localizadas en el gen NKX2-5, han sido relacionadas con algunos casos raros de lesiones obstructivas cardíacas. Sin embargo, la causa exacta de la mayoría de los casos de estas lesiones cardíacas sigue siendo desconocida [58].

Un trabajo contemporáneo, publicado por el mismo grupo de McBride en 2011, en el que se estudiaron las vías de señalización NRG1, ERBB3 y ERBB4 para los receptores de los EGFR (receptores de los factores de crecimiento epidérmicos), identificó un haplotipo específico en el intrón 3 de ERBB4 asociado a defectos obstructivos izquierdos (estenosis valvular aórtica, coartación aórtica e hipoplasia ventricular izquierda) [77].

Así pues, aunque son varios los estudios que apuntan a un probable origen genético en algunos casos de coartación aórtica y en algunas lesiones cardíacas congénitas asociadas, actualmente no se conoce el verdadero origen de esta lesión y su posible repercusión sobre los familiares de primer grado de estos pacientes que presentan una coartación aórtica y una válvula aórtica bicúspide. Es más, tampoco conocemos si la aortopatía ocasionalmente observada en familiares pudiera ser atribuida a su agregación genética y, por tanto, a su efecto heredable.

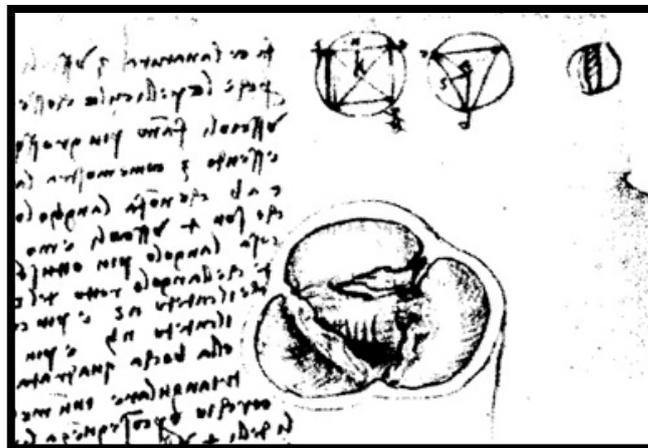
Los datos actuales apuntan a un posible beneficio de la realización de un *screening* familiar para los parientes de primer grado de individuos con válvula aórtica bicúspide [78]. Sin embargo, la evidencia actual no permite un posicionamiento a este respecto de las sociedades científicas, con todo lo que implicaría en nuestra práctica clínica en términos de sobrecarga asistencial y mayor coste económico.

## I.B. CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE.

### I.B.1. DESCRIPCIÓN ANATÓMICA. HISTORIA Y CONOCIMIENTO ACTUAL.

La válvula aórtica es una de las dos válvulas semilunares del corazón (entendidas como tales, aquellas que conectan cada uno de los ventrículos con su arteria correspondiente, aorta y pulmonar, y de las cuales toman su nombre). Está compuesta por tres valvas, de cuyas cúspides izquierda y derecha nacen las correspondientes arterias coronarias, mientras que la cúspide no coronaria mantiene una continuidad fibrosa con la región anterior de la válvula mitral. Así pues, la anatomía topográfica de las cúspides aórticas, de los triángulos intercúspides y de los senos de Valsalva reciben su nombre en función de su relación con las arterias coronarias [79, 80].

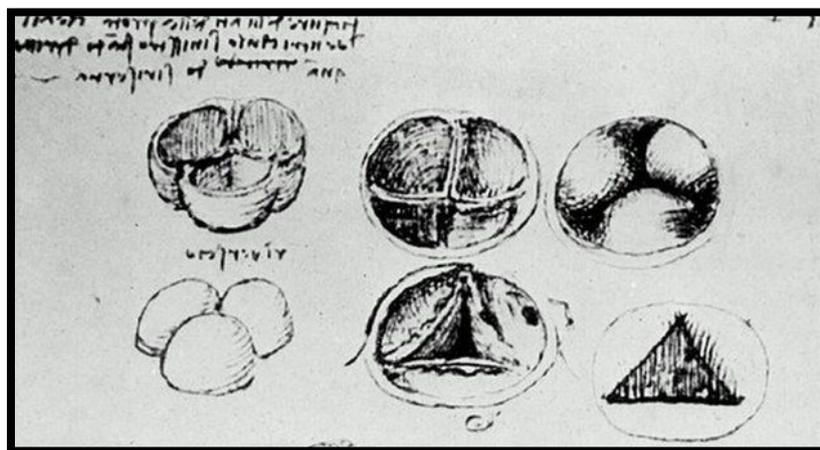
La descripción anatómica y funcional de la válvula aórtica es un tema que ha centrado el interés de célebres investigadores desde hace siglos. La bibliografía indica que la morfología valvular aórtica fue descrita por primera vez por Philiston en el siglo IV a.C. (describía los velos semilunares) [80, 81] y, posteriormente, por Leonardo da Vinci en 1513, quien la dibujó en sus dos fases (abierta y cerrada), con su forma triangular en la posición de abierta y las tres estructuras adyacentes hemisféricas (figura 11). Demostró entonces que esta morfología tricúspide resultaba la más eficiente para que la válvula cumpliera adecuadamente su función.



---

**Figura 11.** Representación esquemática de la válvula aórtica realizada por Leonardo da Vinci. En sus estudios, da Vinci describió las propiedades geométricas óptimas de la válvula aórtica en comparación con la válvula cuatricúspide. El boceto en la parte superior derecha es considerado por varios historiadores como una imagen de una válvula aórtica bicúspide. Imagen tomada de Braverman AC et al. Curr Probl Cardiol, 2005 [82].

Estos esquemas todavía se conservan en la Real Academia de las Artes de Londres. Asimismo, es a Leonardo a quien se le atribuye la primera descripción de una válvula aórtica bicúspide, tras haberse identificado bocetos de válvulas aórticas con 2, 3 y 4 cúspides (figuras 11 y 12) [82, 83].



---

**Figura 12.** Representación esquemática de la válvula aórtica realizada por Leonardo da Vinci (nótese que la imagen central de la fila superior corresponde a una válvula aórtica cuatricúspide). Imagen tomada de Braverman AC et al. Curr Probl Cardiol, 2005 [82].

En el siglo XIX, Paget (1844) y Peacock (1858) expondrían la tendencia de la válvula aórtica bicúspide a disfuncionar y a producir una estenosis calcificada. Décadas más tarde, Osler (1886) reseñó su tendencia a desarrollar endocarditis infecciosa subaguda (tras la publicación de 18 casos) [84], pero añadiendo también que una válvula aórtica bicúspide podía mantenerse normofuncionante hasta la 7ª u 8ª décadas de la vida, siendo a menudo encontradas como un hallazgo incidental en la necropsia.

En 1928 Wauchope estableció por primera vez que la válvula aórtica bicúspide constituía la anomalía congénita cardíaca más frecuente [85, 82, 83, 63, 86]. Esta

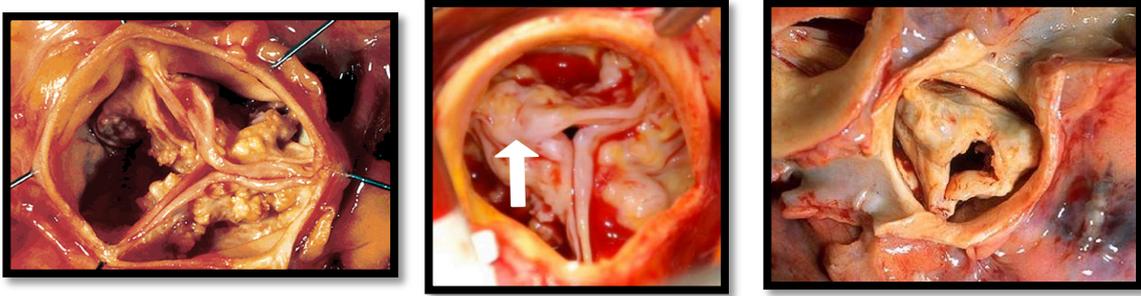
relevancia epidemiológica se asentó con la publicación de Pomerance quien, en 1972, señalaba a la valvulopatía aórtica bicúspide calcificada como la causa más frecuente que motivaba el reemplazo valvular aórtico, seguida de la causa degenerativa y la post-inflamatoria (reumática) [87]. No obstante, observó una tendencia diferente según género y grupos de edad (así, mientras en los hombres predominaba la valvulopatía aórtica bicúspide como la primera causa que motivaba la disfunción valvular, la causa degenerativa era la más frecuente en mujeres).

Ya desde estos primeros estudios, eran tres las características que se identificaron como fundamentales a la hora de describir una válvula aórtica bicúspide:

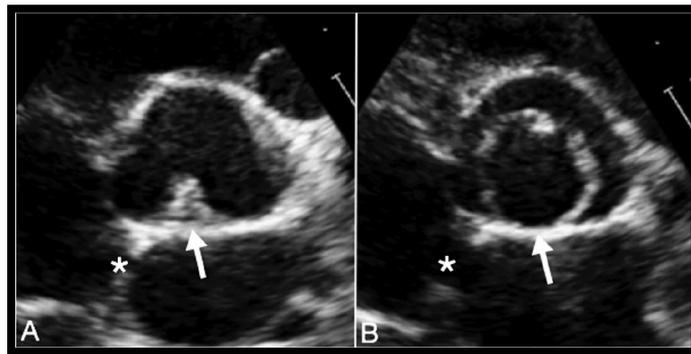
- desigual tamaño de las cúspides,
- presencia de un rafe central (normalmente en el centro de la cúspide de mayor tamaño), y
- presencia de márgenes lisos de las cúspides, incluso en aquellas válvulas disfuncionantes. No obstante, estudios posteriores describirían con mayor precisión otras características [63].

Si bien el concepto general de válvula aórtica bicúspide se basa en la presencia de dos velos aórticos, existe una gran variabilidad inter-individual en cuanto a la morfología de los velos o el grado de degeneración valvular. Así, que una válvula sea bicúspide no implica solamente que tenga dos cúspides; también se acompaña de otras características anatómicas, como la ausencia del tercer triángulo intercomisural (o que éste sea de apariencia vestigial), o la forma elíptica (en lugar de circular) del anillo aórtico. También es frecuente que se identifiquen solamente dos senos de Valsalva en este tipo de válvulas [88].

Resulta necesario explicar en detalle el concepto de “comisura”. Ésta no es más que la línea situada entre dos estructuras adyacentes. En la válvula aórtica, nos referimos a la comisura a la hora de referirnos al extremo periférico de la zona de aposición. Las válvulas con uno (unicúspide) o dos velos (bicúspide) tienen una única zona de aposición; sin embargo, en la válvula aórtica bicúspide la zona de aposición se extiende desde ambos extremos hasta alcanzar la unión sinotubular, por lo que se observan dos comisuras. En la unicúspide, sin embargo, la zona de aposición se extiende desde la unión sinotubular hasta la zona central del orificio, por lo que solo distinguiremos una comisura.



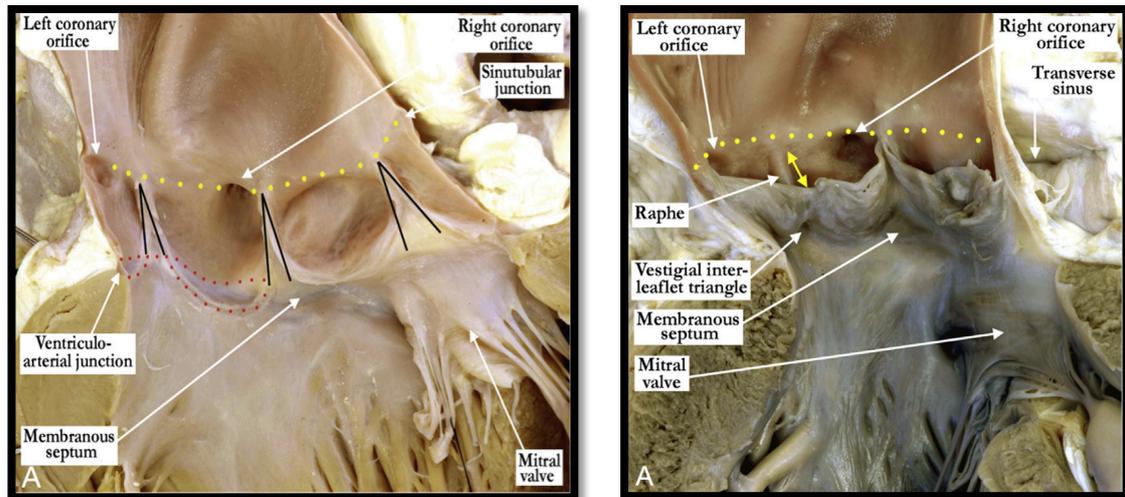
**Figura 13.** Imágenes quirúrgicas de diferentes fenotipos valvulares aórticos. **Imagen de la izquierda**, válvula aórtica trivalva [89]; **imagen central**, válvula aórtica bicúspide por fusión de los velos izquierdo y derecho [90]. La flecha indica la presencia del rafe; **imagen de la derecha**, válvula aórtica unicúspide, con una única comisura entre los velos izquierdo y no coronario [91].



**Figura 14.** Imagen obtenida de una ecocardiografía transtorácica donde se muestran las características de una válvula unicúspide en su posición cerrada (A) y abierta (B). La flecha indica la única comisura existente. El asterisco hace referencia al septo interauricular. Imagen tomada de Tretter JT et al. J Am Soc Echocardiogr, 2016 [92].

Hemos apuntado antes que, en este tipo de válvulas, podemos encontrar rafes (“crestas” de tejido de disposición longitudinal, en las zonas correspondientes a la fusión de los velos). En una válvula bicúspide podemos encontrar 0, 1 ó 2, siendo ésta última considerada como una válvula aórtica unicúspide, subtipo que muchos grupos postulan que se trata de una variante dentro de las válvulas bicúspides, aunque esto sigue siendo discutido [93, 92]. A menudo, es difícil identificar por ecocardiografía una válvula unicúspide y muchas veces es considerada como bicúspide. El diagnóstico

ecocardiográfico se apoya en las imágenes correspondientes a la apertura sistólica de la valva.



**Figura 15.** Apertura sagital de la raíz aórtica, mostrando las relaciones anatómicas con estructuras vecinas. Imagen de la izquierda, válvula tricúspide. Imagen de la derecha, válvula bicúspide. Nótese en la figura de la derecha que los triángulos intercomisurales entre los velos derecho y no coronario y entre el izquierdo y el no coronario se encuentran bien formados, extendiéndose hacia la unión sino-tubular (línea punteada amarilla), mientras que el que se encuentra entre los velos derecho e izquierdo resulta vestigial. La zona de aposición entre los velos coronarios izquierdo y derecho está fusionada, demarcada con un rafe. Imagen tomada de Tretter JT et al. J Am Soc Echocardiogr, 2016 [92].

Normalmente, la válvula aórtica bicúspide presenta un tamaño desigual de sus cúspides, siendo la de mayor amplitud la que suele corresponder a la fusión de sus velos y puede presentar un rafe como consecuencia. En una válvula tricúspide, cada una de las cúspides suele ocupar unos 180° de la circunferencia anular, de ahí la asimetría hallada una vez se han fusionado dos de ellas (solo el 5% presenta simetría).

Alteraciones en la anatomía coronaria se han descrito en series patológicas en pacientes con válvula aórtica bicúspide. Así, diferentes estudios muestran que las arterias coronarias tienden a nacer de la zona frontal de la cúspide que tiene el rafe común, siendo dichos troncos coronarios cortos y con dominancia izquierda en la circulación coronaria. Esto último lo pusieron de manifiesto Hutchins y colaboradores en 1978, indicando que la válvula aórtica bicúspide se asociaba con una mayor presencia de dominancia coronaria izquierda (29% frente al 10% en pacientes con válvula aórtica tricúspide) [94].

## **I.B.2. CLASIFICACIONES.**

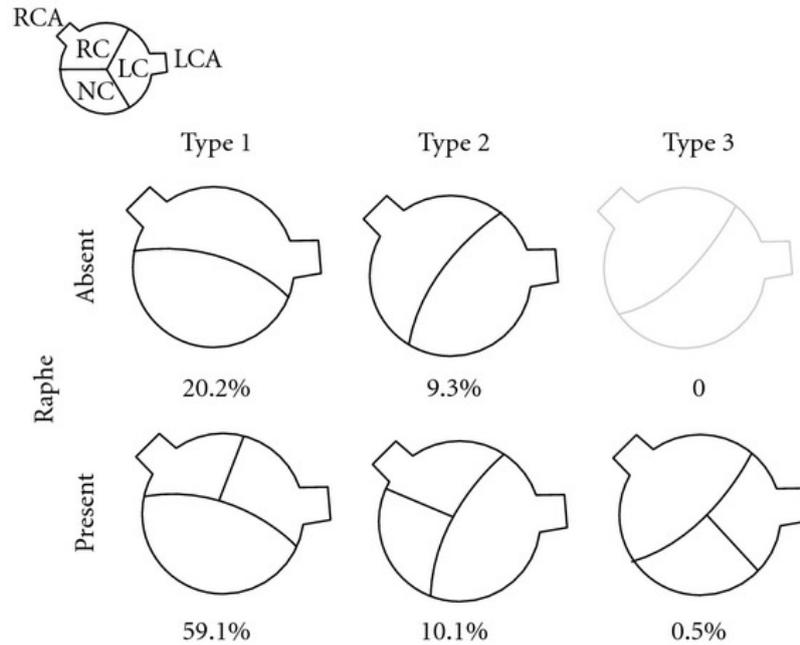
Debido al amplio espectro de morfologías posibles de la válvula aórtica bicúspide y la evidencia descrita en algunas series sobre la asociación de algunos fenotipos con la enfermedad aórtica (lo que podría ser relevante en cuanto a la actitud terapéutica a seguir) resulta necesario hacer una clasificación sistemática de la misma.

Diferentes clasificaciones se han propuesto para identificar los diferentes tipos de valvulopatía aórtica bicúspide en función de los velos fusionados. La más extendida es la propuesta por Schaefer y colaboradores [95,96] donde la clasificación viene determinada por los diferentes velos fusionados:

- **Tipo 1:** Fusión de ambos velos coronarios, quedando una disposición de los velos ántero-posterior.
- **Tipo 2:** Fusión del velo coronario derecho y no coronario, dando lugar a una disposición lateral (derecha-izquierda) de los velos resultantes.
- **Tipo 3:** Fusión del velo coronario izquierdo y velo no coronario.

El tipo 1 es el tipo que, con mayor frecuencia, degenera y produce estenosis valvular en la edad adulta, mientras que el tipo 2 suele relacionarse con disfunción a edades más tempranas [62].

Se puede realizar una subclasificación de cada uno de estos tipos según la presencia o ausencia de un rafe central como resultado de la fusión de lo que deberían haber sido dos velos independientes. En este sentido, se denominan válvulas aórticas bicúspides puras o verdaderas a aquellas que no presentan rafe alguno.



**Figura 16.** Clasificación de los diferentes fenotipos de válvulas bicúspides. Imagen tomada de Schaefer BM y cols. Heart, 2008 [95].

**RCA** arteria coronaria derecha, **LCA** arteria coronaria izquierda, **RC** seno coronario derecho, **LC** seno coronario izquierdo, **NC** seno no coronario.

Otra clasificación muy extendida, sobre todo desde un punto de vista quirúrgico, es la descrita por Sievers [97, 98], en la que va implícita la aparición o no de rafe:

- **Tipo 0:** Ausencia de rafes. Es aquella denominada pura en la clasificación anterior.
- **Tipo 1:** Se documenta la presencia de un rafe, con independencia de su ubicación. Dentro de este grupo podríamos identificar 3 subgrupos, en función de los velos fusionados (que corresponderían a los 3 grupos de la clasificación previa).
- **Tipo 2:** Se identifican dos rafes. Este subtipo es también conocido como válvula unicúspide.

Además de los subgrupos derivados en el tipo 1, existe una subclasificación según la función valvular (válvula normofuncionante, predominio de estenosis, insuficiencia o ambas).

main category: number of raphes	0 raphe - Type 0		1 raphe - Type 1			2 raphes - Type 2		
	21 (7)		269 (88)			14 (5)		
1. subcategory: spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4)	ap 7 (2)	L - R 216 (71)	R - N 45 (15)	N - L 8 (3)	L - R / R - N 14 (5)		
2. subcategory:								
V A L V U L A R	F U N C T I O N	I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
		S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
		B (I + S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
		No			3 (1)	1 (0.3)		

**Figura 17.** Clasificación de los diferentes fenotipos de válvulas bicúspides. Imagen tomada de Sievers HH. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007 [97].

**lat** disposición lateral de los velos, **ap** disposición ántero-posterior de los velos, **L** velo coronario izquierdo, **R** velo coronario derecho, **N** velo no coronario, **I** insuficiencia, **S** estenosis, **B** doble lesión valvular.

En las diferentes clasificaciones y estudios realizados, la variante más frecuente es la fusión de los velos coronarios derecho e izquierdo (con independencia de la presencia, o ausencia, de rafe de unión), con una prevalencia que oscila entre el 70 – 86% de todos los individuos. La fusión entre el velo coronario derecho y el no coronario representa el 12 – 20% de los diferentes tipos de válvulas bicúspides. Por último, la fusión entre los velos coronario izquierdo y no coronario constituye la variante menos frecuente, con una prevalencia < 5% [95, 97, 82, 99, 100, 101, 93].

Con independencia de los velos fusionados, la válvula aórtica bicúspide se puede clasificar en simétrica o asimétrica dependiendo del tamaño proporcional de sus dos velos entre sí. La ausencia de rafe es más frecuente en valvas simétricas [99].

En ocasiones, estas válvulas pueden presentar tejido redundante que se relaciona con aquellas que degeneran más frecuentemente hacia una insuficiencia, al contrario de aquellas que no poseen dicho tejido redundante que suelen degenerar hacia una estenosis [82].

### **I.B.3. DIAGNÓSTICO E HISTORIA NATURAL.**

#### Diagnóstico.

La presencia de una válvula aórtica bicúspide puede ser un hallazgo ocasional en algún momento de la vida de un individuo, a partir de una exploración rutinaria (en la auscultación, por ejemplo), o mediante la realización de una ecocardiografía solicitada por otros motivos o, en ocasiones, como parte de un cribaje en base a los antecedentes familiares. De este modo, no es raro que dicha anomalía permanezca desconocida hasta entonces o hasta que se inician los síntomas [93].

Como se ha señalado en un capítulo previo, el diagnóstico suele realizarse mediante ecocardiografía, la cual constituye una herramienta de valor diagnóstico reconocido para tal fin. Sin embargo, en el 10-15% de las ocasiones el fenotipo valvular aórtico permanece incierto [102]. Esto supone una limitación, no solo en cuanto a la atención de los pacientes, sino también en la investigación en términos de asociación entre la genética y los diferentes fenotipos. Se estima una sensibilidad mayor del 70% y una especificidad superior al 90% en los casos en los que las imágenes ecocardiográficas transtorácicas son de buena calidad. Sin embargo, en la actualidad dichas expectativas son mejoradas con el uso de técnicas de imagen de mayor resolución, tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía computarizada (TAC) o la ecocardiografía transesofágica (ETE). El mayor beneficio se alcanza en aquellas válvulas más afectadas por la degeneración. En el caso de la RMN, la sensibilidad esperada supera el 90% [103, 104].

Tan importante es la capacidad para determinar el fenotipo valvular aórtico, como lo es la de realizar medidas adecuadas en distintos niveles de la raíz aórtica y porción tubular ascendente. Una vez más, la ecocardiografía no permite asegurar que la medición se

está realizando perpendicular al eje longitudinal del flujo aórtico, pudiendo realizarse con una orientación oblicua y, por tanto, no respondiendo al verdadero diámetro, el cual es clave en la toma de decisiones terapéuticas. A esta variabilidad, debemos sumar la que deriva de los diferentes protocolos de medición (tomando como borde de referencia el interno o el externo de la pared aórtica, o la fase diastólica versus la sistólica). Por otro lado, las medidas realizadas a nivel de la raíz aórtica a partir de las imágenes ecocardiográficas son sistemáticamente más pequeñas que aquellas derivadas de estudios tomográficos sincronizados con el electrocardiograma. Esto supone una limitación diagnóstica, ya que la TAC se considera el “*gold standard*” para la medición de estas dimensiones por su mayor resolución. No obstante, los umbrales quirúrgicos se han derivado en gran parte de estudios ecocardiográficos. De este modo, la ecocardiografía continúa siendo una técnica muy válida para la valoración morfológica y funcional de la válvula aórtica, y para una valoración inicial de la aorta torácica [88].

### Historia natural.

Para poder conocer con minuciosidad la verdadera historia natural de la válvula aórtica bicúspide idealmente deberíamos identificar a todos los pacientes en el momento del nacimiento mediante *screening* masivo y realizar un seguimiento durante toda su vida. Lamentablemente, esta estrategia, aunque sería muy deseable desde un punto de vista científico, resultaría insostenible desde un punto de vista gestor, en términos de recursos y tiempo. Por tanto, la estrategia más apropiada, en términos de investigación clínica, que se realiza para conocer su evolución, suele ser la identificación retrospectiva y fenotípica de los casos, con seguimiento prospectivo de los mismos. Hasta la fecha, toda la evidencia que poseemos actualmente sobre la evolución de esta entidad se basa en estudios retrospectivos de poblaciones o referidos a centros terciarios, que incluía pacientes diagnosticados mediante ecocardiografía, presentando el sesgo inevitable de la falta de aquellos pacientes con bicúspide que no fueron diagnosticados porque no llegaron a ser estudiados, y de aquellos en los que la ecocardiografía no fue concluyente y, por tanto, fueron excluidos. Por otro lado, encontramos la influencia que nuestras intervenciones tienen sobre la historia natural de la enfermedad, y que se comportan como sesgos a la hora de realizar un análisis, tales como el tratamiento farmacológico o

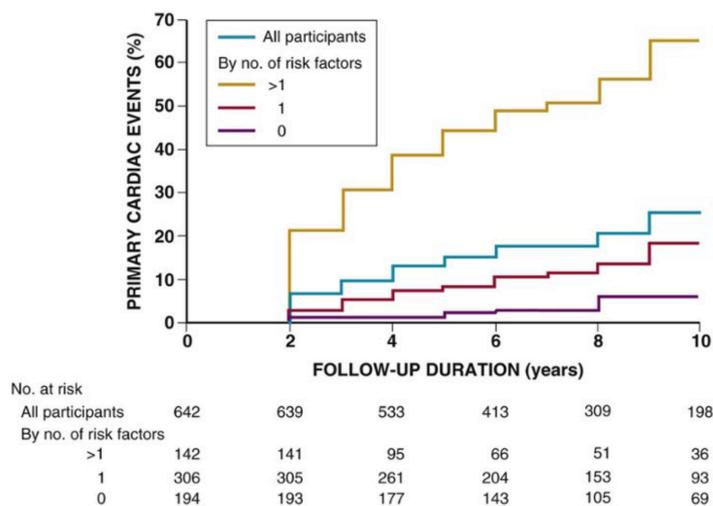
quirúrgico (por ejemplo, en aquellos casos en que para prevenir una disección aórtica seguimos lo dictado por las guías de práctica clínica y realizamos una intervención quirúrgica con intención profiláctica a partir de los diámetros establecidos, aunque el paciente no haya experimentado ningún evento) [88]. No obstante, gracias a que se han publicado seguimientos a muy largo plazo podemos obtener información cada vez más ajustada. Ejemplo de ello es el estudio de Michelena y colaboradores publicado en 2011, en el que se realizó una media de seguimiento de 16 años en una población de 416 pacientes con válvula aórtica bicúspide, y en la que 2 de esos pacientes sufrieron disección aórtica, lo cual confería una baja incidencia para dicho evento (3,1 casos por cada 10.000 pacientes y año) pero significativamente mayor que en la población general (riesgo relativo ajustado por edad de 8,4 comparado con la población general) [102]. Esta baja incidencia de disección aórtica no puede ser explicada únicamente por la cirugía aórtica profiláctica, debido a que dicho estudio se realizó durante tres décadas (entre 1980 y 2010). Cabe recordar que las primeras guías de práctica clínica al respecto aparecieron en la década de los 90 y no sería hasta el 2006 que se publicarían los diámetros umbrales para la cirugía aórtica, manteniéndose actualmente en discusión dichos umbrales [88].

Study Features, Clinical Outcomes	Michelena et al <sup>8</sup>	Tzemos et al <sup>9</sup>	Michelena et al <sup>10</sup>	Davies et al <sup>11†</sup>	Russo et al <sup>15</sup>	Borger et al <sup>16‡</sup>	McKellar et al <sup>17</sup>	Girdauskas et al <sup>18§</sup>
Publication year	2008	2008	2011	2007	2002	2004	2010	2012
Clinical setting	Community, population-based	Tertiary referral center	Community, population-based	Tertiary referral center	Tertiary referral center	Tertiary referral center	Tertiary referral center	Tertiary referral center
Inclusion characteristics	Minimal BAV dysfunction	Any BAV dysfunction	Any BAV dysfunction	Any BAV dysfunction with aortic aneurysm (mean baseline diameter 4.6 mm)	Status post AVR	Status post AVR	Status post AVR	Status post isolated AVR with aortic aneurysm (mean baseline diameter 4.6 mm)
N	212	642	416	70	50	201	1286	153
Baseline age, y, mean±SD	32±20	35±16	35±21	49	51±12	56±15	58±14	54±11
Follow-up years, mean±SD	15±6	9±5	16±7	5	20±2	10±4	12±7	12±3
Survival	90% at 20 y	96% at 10 y	80% at 25 y	91% at 5 y	≈40% at 15 y	67% at 15 y	52% at 15 y	78% at 15 y
Heart failure	7% at 20 y	2%	–	–	–	–	–	–
Aortic valve surgery	24% at 20 y	21%	53% at 25 y	68%	–	–	–	–
Reason for aortic valve surgery	AS 67% AR 15%	AS 61% AR 27%	AS 61% AR 29%	–	–	–	–	–
Endocarditis	2%	2%	2%	–	4%	2%	–	–
Aneurysm formation (definition, mm)	39% (>40 mm)	45% (>35 mm)	26% at 25 y (≥45 mm)	–	–	9% (≥50 mm)	10% (≥50 mm)	3% (≥50 mm)
Aortic surgery (for aneurysm)	5% at 20 y	7%	9%	73%	6%	9%	1%	3%
Aortic dissection	0% at 20 y	1%	0.5% at 25 y	9%	10% at 20 y	0.5%	1% at 15 y	0%

**Tabla 6.** Pronóstico clínico en estudios contemporáneos de pacientes con válvula aórtica bicúspide. Tomado de Michelena HI et al. *Circulation*, 2014 [88].

Aunque la mayor parte de las válvulas aórticas se mantienen normofuncionantes hasta fases tardías de la vida, existe un subgrupo de pacientes que presentan manifestaciones de disfunción valvular desde la infancia o la adolescencia. Asimismo, a la disfunción valvular y sus consecuencias se suman complicaciones relacionadas, como lo es la afectación de la pared aórtica (aneurismas, disecciones, etc). No obstante, en general y bajo la evidencia con la que contamos en la actualidad tras seguimientos tan largos de pacientes como los que se han descrito, se acepta que la supervivencia a 25 años tras el diagnóstico ecocardiográfico no difiere de las estimaciones de la población general [105, 106, 88], si bien existen estudios de cohortes extensas en los que, tras un seguimiento de 15 años después de una cirugía de reemplazo valvular aórtico sobre una válvula bicúspide, existe un riesgo aumentado para la aparición de eventos aórticos [107].

Si consideramos como episodios cardiacos primarios la sustitución valvular aórtica o de la raíz, la hospitalización por insuficiencia cardiaca y la muerte cardiaca, los factores de riesgo ampliamente aceptados en valvulopatía bicúspide para episodios cardiacos son la edad superior a 30 años y la presencia de insuficiencia o estenosis aórtica moderada o grave. Tzemos y colaboradores, en 2008, publicaron los resultados del seguimiento de una cohorte de 642 adultos con VAB con control ambulatorio. Tras una media de seguimiento de 9 años, más del 25% presentaron al menos un episodio cardiaco primario (22% se sometieron a una cirugía de reemplazo valvular aislado o de raíz aórtica, 2% fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca y 3% presentaron una muerte de origen cardiaco) (figura 18).



---

**Figura 18.** Evolución de los pacientes con válvula aórtica bicúspide. Figura tomada de Tzemos N y cols. JAMA, 2008 [105].

La sustitución valvular aórtica normalmente es motivada por una disfunción de la misma, ya sea por insuficiencia o por estenosis. Diferentes publicaciones han puesto de manifiesto que, aproximadamente, el 20% de los pacientes con VAB, a una edad de entre 10 y 40 años, van a precisar una cirugía de reemplazo valvular aórtico por insuficiencia aórtica grave [108, 93]. El mecanismo por el que una válvula aórtica bicúspide se vuelve insuficiente puede ser complejo, ya que puede derivar de la propia asimetría que origina prolapso del velo de mayor tamaño, de la dilatación de la raíz aórtica (que puede asociarse a una disolución de la fibras elásticas de la unión sino-tubular, que da soporte a las cúspides valvulares) o de una endocarditis infecciosa. Es probable que su relación con el fallecimiento o la cirugía a una edad más joven que la estenosis se deba a su mayor asociación con la coartación (cuya asociación con el desarrollo de aneurismas de la porción tubular ascendente está bien descrito en la literatura [109]) o con la endocarditis infecciosa.

La insuficiencia aórtica, a su vez, puede causar dilatación de la porción tubular ascendente. De hecho, se ha descrito que la mitad de los pacientes jóvenes con válvula aórtica bicúspide presentan dilatación de la raíz aórtica. Debido al decremento del origen reumático en los últimos años, la válvula aórtica bicúspide podría estar relacionada con gran parte de las insuficiencias aórticas que se describen hoy día (en algunas series se describe hasta en el 40%) [63].

Diferentes clasificaciones han surgido con el fin de poder identificar las diferentes etiopatogénias de la insuficiencia aórtica. En 1997, Haydar, con una aplicación fundamentalmente quirúrgica, describió tres mecanismos posibles en la implicación de la insuficiencia aórtica: Tipo 1 (dilatación anular), tipo 2 (prolapso de los velos) y tipo 3 (restricción, normalmente secundario a un déficit de tejido) [110]. Años más tarde, en 2005, El Khoury realizaría una clasificación revisada donde la raíz aórtica y la válvula pasarían a ser consideradas como una misma unidad funcional, reconociendo las uniones ventrículo-aórtica y sino-tubular como anillos aórticos funcionales [111]. La insuficiencia aórtica se clasificaría entonces en:

- **Tipo I** (por dilatación de los anillos funcionales).

**I a** dilatación de la unión sino-tubular y de la porción tubular ascendente.

- I b** dilatación de los senos de Valsalva y de la unión sino-tubular.
- I c** dilatación de la unión ventrículo-arterial.
- I d** perforación de una cúspide, con dilatación anular.

- **Tipo II** (por prolapso valvular).
- **Tipo III** (por restricción en el movimiento de los velos, con lesión estructural).

La clasificación modificada de Sievers permite organizar las insuficiencias que se originan en válvulas aórticas bicúspides, haciendo hincapié en el patrón de fusión de los velos [97, 112]:

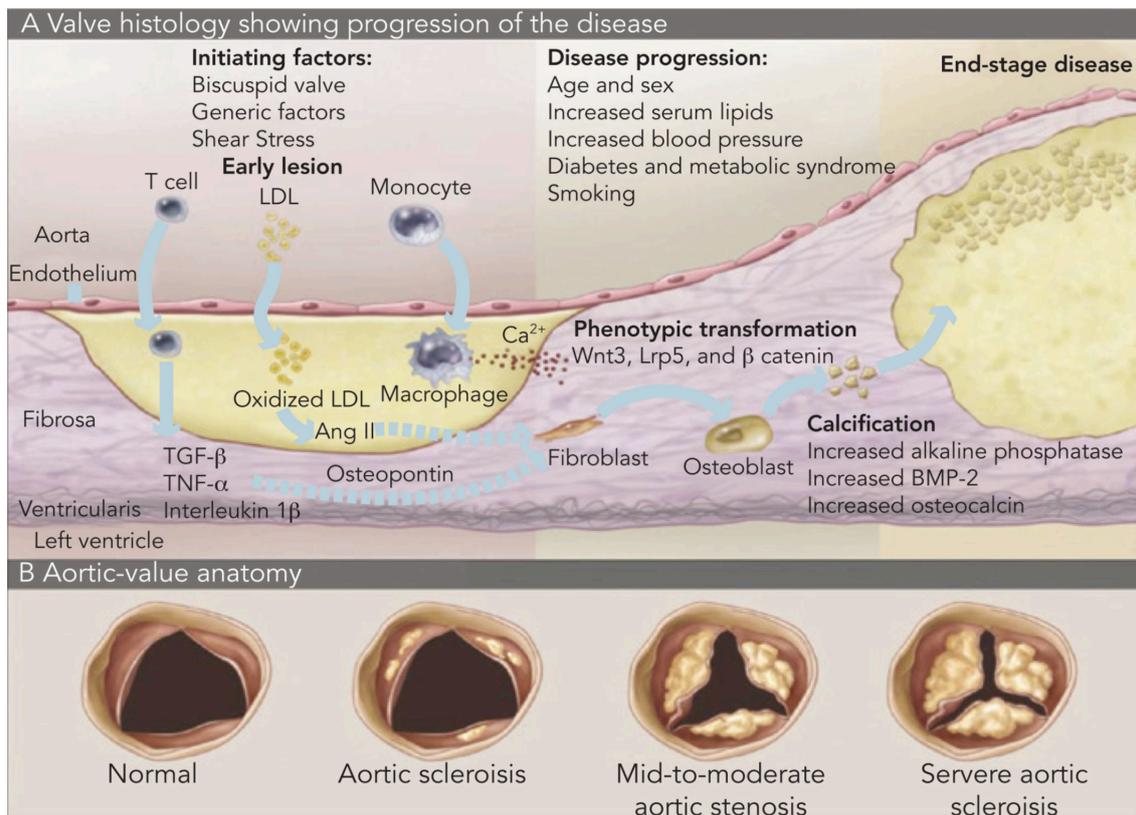
- **Tipo 1** (“verdadera”, con dos velos simétricos, sin rafe, y con dos senos). Normalmente la insuficiencia es generada por prolapso de uno de los velos.
- **Tipo 2** (existe fusión de dos velos, con presencia de un rafe calcificado). Normalmente el mecanismo de la regurgitación es, bien un pseudoprolapso del velo fusionado, con un jet excéntrico, o bien la restricción del velo fusionado, que produce una falta de coaptación y una regurgitación central.
- **Tipo 3** (pseudobicúspide: un velo mayor y dos menores con una comisura entre sí, o bien una verdadera bicúspide con dos senos, uno de los cuales tiene un cleft). El mecanismo de la regurgitación es la falta de coaptación central por retracción degenerativa del borde libre de los velos menores, dando lugar a una insuficiencia central.

En contraposición, la mayoría de los pacientes diagnosticados de válvula bicúspide sufre una estenosis aórtica calcificada en fases posteriores de la vida, que suele hacerse de grado severo a partir de los 50 años de edad. El hecho de que la disfunción valvular aórtica aparezca antes en una bicúspide, a pesar de compartir las mismas características histopatológicas que una tricúspide, se ha atribuido a que el flujo turbulento y la mayor sobrecarga sobre la valva causada por la arquitectura anómala, probablemente den lugar a unos cambios degenerativos acelerados. No obstante, la morfología bicúspide también supone una causa frecuente de estenosis aórtica calcificada en sujetos añosos [108, 93]. En este sentido, existen autores que afirman que hasta el 50% de los adultos con

estenosis aórtica grave presentan una válvula aórtica bicúspide [63]. Aunque la mayoría de los casos se presentan durante la edad adulta, la VAB es responsable de hasta el 80 – 95% de los casos de enfermedad valvular aórtica degenerativa a edades tempranas. Dicha degeneración, dependiente de la calcificación y la fibrosis, se relaciona con la edad y, ya a partir de la segunda década de la vida, estudios ecocardiográficos han mostrado que comienza la esclerosi valvular, asociándose la calcificación a partir de la cuarta década; con ello, se ha llegando incluso a describir un incremento en el gradiente valvular aórtico de hasta 18 mmHg por década (o incluso de hasta 27 mmHg por década en el caso de asimetría en el tamaño de las cúspides y disposición antero-posterior). Del mismo modo, las unicomisurales también degeneran más rápido. Por todo ello, la válvula aórtica bicúspide es la etiología más común de estenosis aórtica, principalmente en el rango de edad entre los 60 y los 75 años. De forma general, se ha descrito que las válvulas aórticas estenóticas de origen bicúspide requieren sustitución valvular unos 5 años antes que aquéllas que son estenóticas de morfología trivalva [63].

Tan solo en un 20 – 30% de los pacientes mayores de 65 años existe calcificación valvular aórtica sin estenosis significativa [113,114]. La calcificación no solamente constituye un factor de riesgo para la disfunción valvular sino que aparece también asociado a otros procesos cardiovasculares como la enfermedad coronaria. Esto es debido a que los factores de riesgo para la calcificación valvular son similares a los del proceso aterosclerótico generalizado, entre los que se incluyen la edad avanzada, sexo masculino, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus o hábito tabáquico. Otros factores asociados a la disfunción valvular aórtica se basan en aspectos morfológicos tales como el fenotipo de VAB o la presencia de prolapso valvular o rafe de unión entre los velos aórticos.

El sistema más extendido para el análisis del grado de calcificación valvular aórtica se basa en la clasificación desarrollada por Yousry y colaboradores [115]. La metodología seguida fue la valoración mediante un ecocardiograma transtorácico bidimensional en tiempo real de la válvula aórtica, en eje largo y eje corto, atribuyéndole una escala de puntuación del 1 al 5, en función del grado de calcificación valvular. Cada velo recibía una puntuación y posteriormente se calculaba la media para el total de velos, resultando así el grado de calcificación total. Con el fin de evaluar la correlación de este sistema con el grado de calcificación real, dicha ecodensidad obtenida fue comparada posteriormente por el cirujano, obteniendo una buena correlación ( $r = 0,83$ ), siendo superior al obtenido con otras metodologías.



**Figura 19.** Aspecto histológico de la válvula que muestra la progresión de la enfermedad, en la que se considera la válvula bicúspide como factor iniciador del proceso. Imagen tomada de Lerman DA et al. Eur Cardiol, 2015 [116].

Sin embargo, la disfunción *per se* de la válvula por una degeneración acelerada no es la única causa que motiva una intervención sobre la misma. La VAB supone un sustrato favorecedor para desarrollar endocarditis infecciosa, siendo más probable en la infancia o en adultos jóvenes. En base a diversos estudios, se estima que entre el 10 y el 30% de las válvulas aórticas bicúspides desarrollan endocarditis infecciosas; por el contrario, el 25% de las endocarditis infecciosas asientan sobre una VAB. En este caso, puede producir perforación de alguna cúspide, siendo éste el mecanismo más frecuente por el que se produce insuficiencia aórtica en el contexto de endocarditis infecciosa en pacientes con VAB (43 – 60%) [108, 117, 63].

En base una revisión de la literatura existente, Ward publicó en 2004 un artículo señalando la prevalencia de las complicaciones en pacientes con VAB. Así, describió estenosis aórtica en el 15 – 73% de los casos, insuficiencia aórtica en el 1,5% – 40%, endocarditis infecciosa en el 10 – 30% y disección aórtica en el 5%. Estos amplios

rangos de prevalencia eran justificados por las diferentes fuentes empleadas (series quirúrgicas o de autopsias), a la edad de los sujetos estudiados (la estenosis aórtica era más frecuente a partir de una mediana edad y endocarditis infecciosa en población joven), o la existencia de lesiones asociadas (como era el caso de la insuficiencia aórtica, cuya prevalencia se ve incrementada en caso de coexistencia de aneurismas de raíz aórtica o porción tubular ascendente) [63].

En resumen, la valvulopatía bicúspide juega un papel importante en el descenso de la edad media de presentación de la disfunción valvular, así como en la magnitud de casos de los que es responsable (más del 50% de la cirugía de sustitución valvular aórtica en Estados Unidos se realiza sobre VAB) [108]. De hecho, si atendemos a la clasificación de los estadios de la estenosis aórtica, la mera presencia de válvula aórtica bicúspide constituye *per se* un estadio A (“en riesgo de estenosis aórtica”), según las guías de práctica clínica del 2014 de la Sociedad Americana de Cardiología para el manejo de las valvulopatías. [118]

#### **I.B.4. DESARROLLO EMBRIONARIO.**

Resulta razonable pensar que, para llegar a comprender las distintas malformaciones cardíacas congénitas y su posible asociación, sea necesario recordar las nociones fundamentales de su origen embriológico y, por tanto, los factores que podrían contribuir a que éstas aparecieran.

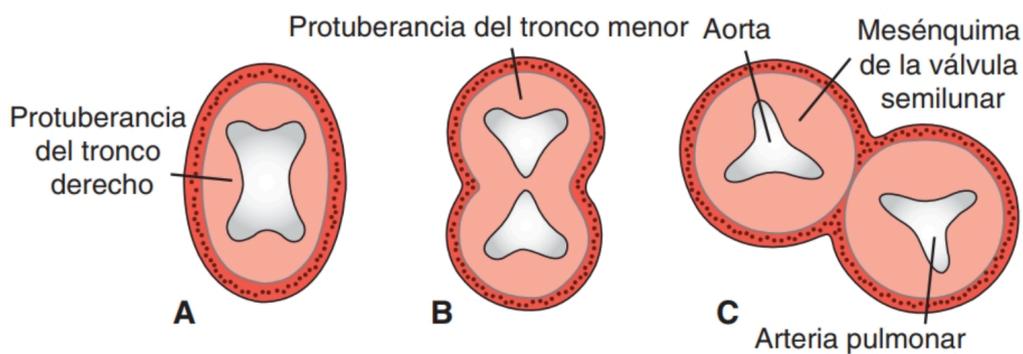
Dada la amplitud del proceso de la cardiogénesis, vamos a centrarnos en el desarrollo de las válvulas semilunares y aorta torácica, objetivo de nuestro estudio.

- Válvulas semilunares

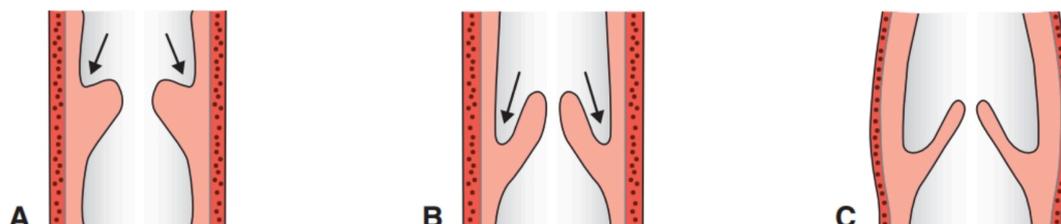
En la quinta semana de desarrollo aparecen unos rebordes o almohadillas endocárdicas troncales que crecen longitudinalmente a modo de crestas y se van fusionando para formar el “tabique aórtico-pulmonar” (que dividirá el tronco arterial primitivo en un canal aórtico y un canal pulmonar). Diversos estudios apuntan que células derivadas de

la cresta neural tienen un papel importante en esta septación, lo que justificaría la coexistencia de malformaciones cardíacas y cráneo-faciales en un mismo individuo [119, 120].

Cuando está casi terminada esta septación truncal, aparecen otras dos estructuras, a modo de tubérculos o protuberancias de pequeñas dimensiones, en los rebordes de ambos canales, asignándose uno de cada par a los canales aórtico y pulmonar. Frente a estas tumefacciones fusionadas del tronco aparece un tercer tubérculo en ambos canales. Gradualmente, los tubérculos se excavan en su cara superior y terminarán formando las válvulas semilunares [62, 121, 120]. Es lógico pensar que los defectos congénitos relacionados con anomalías de estas almohadillas endocárdicas incluirán, entre otras, aquellas localizadas en las válvulas semilunares y grandes vasos.



**Figura 20.** Cortes transversales del tronco arterioso a nivel de las válvulas semilunares, en la quinta (A), sexta (B) y séptima (C) semanas de desarrollo. Imagen tomada de Sistema cardiovascular. En: Sadler TW. Langman. Embriología médica. 13ª ed. EEUU: Wolters Kluwer; 2016 [119].



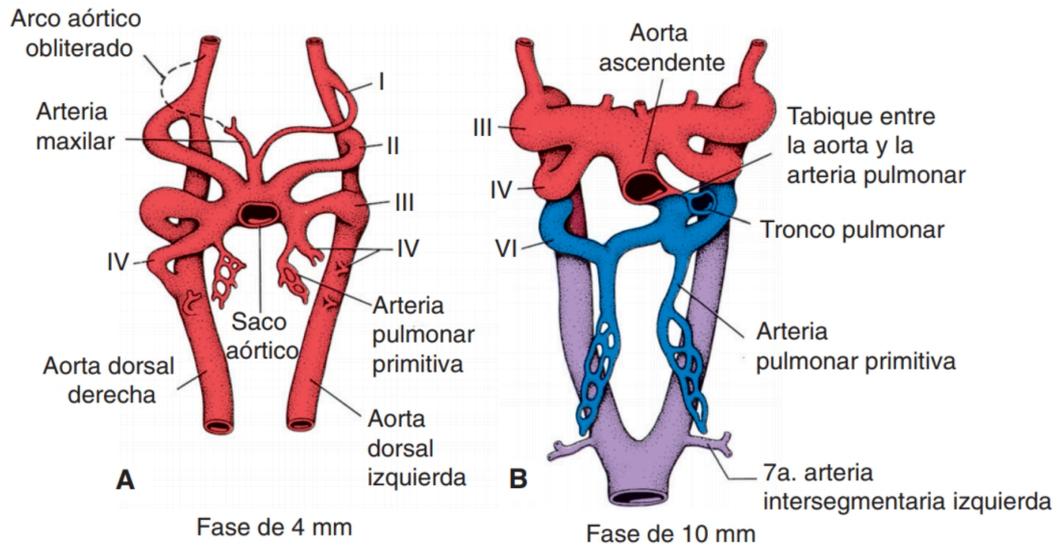
**Figura 21.** Secciones longitudinales de las válvulas semilunares, en la sexta (A), séptima (B) y novena (C) semanas de desarrollo. La superficie superior se ahueca (*flechas*) para formar las válvulas. Imagen tomada de Sistema cardiovascular. En: Sadler TW. Langman. Embriología

- Desarrollo vascular

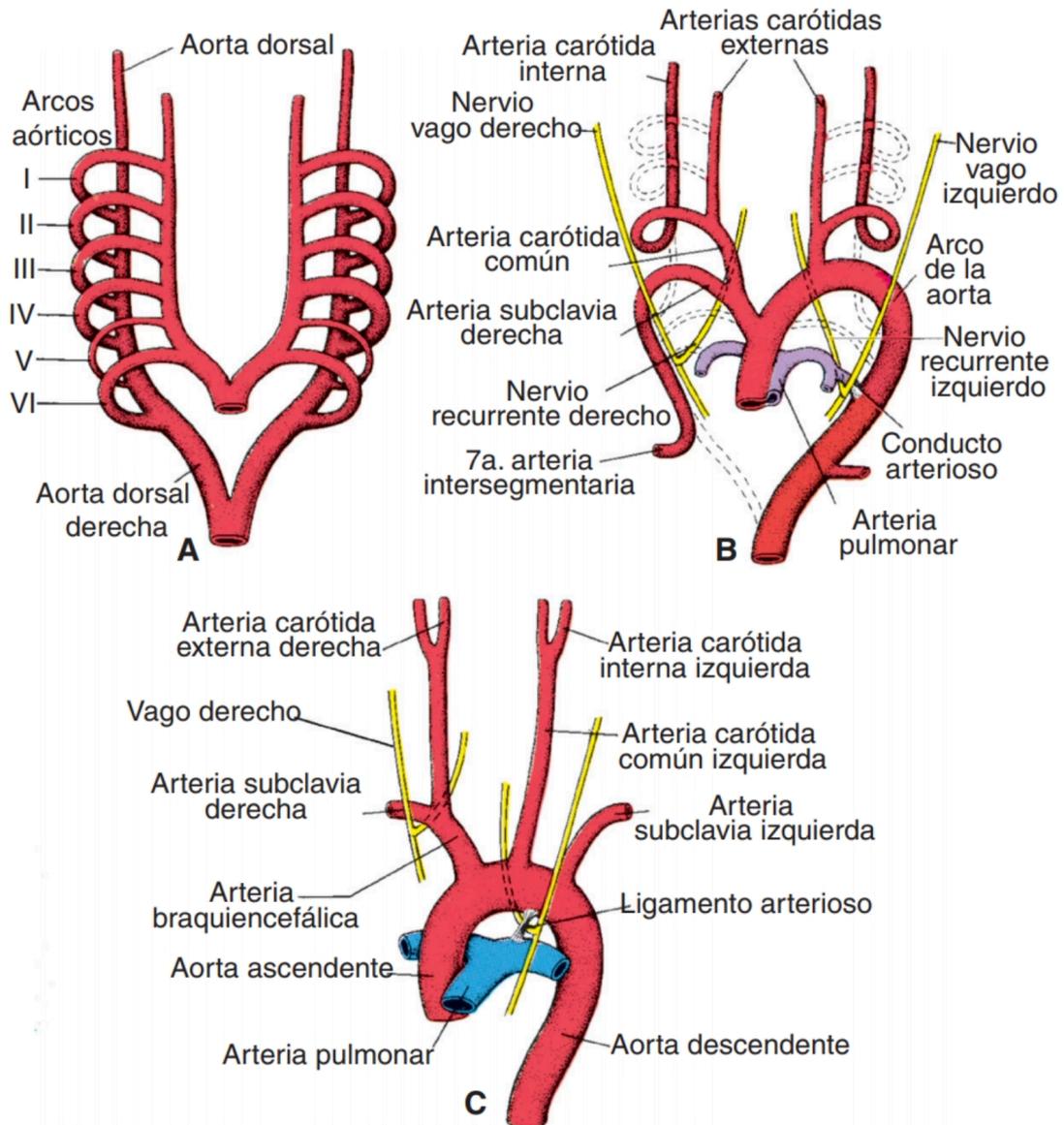
El desarrollo de los vasos sanguíneos tiene lugar por medio de dos mecanismos: vasculogénesis (los vasos se forman por coalescencia de los angioblastos) y angiogénesis (en este caso, se originan de otros vasos ya existentes). Los principales vasos (entre ellos, la aorta dorsal y las venas cardinales), se producen por vasculogénesis, mientras que el resto se forman por angiogénesis. Parece que en todo este proceso juega un papel importante el factor de crecimiento endotelial vascular [119].

Cuando los arcos faríngeos se forman durante la cuarta y quinta semanas del desarrollo, reciben su propio nervio y arterias craneales. Estas arterias reciben el nombre de arcos aórticos y se originan en el saco aórtico, la porción más distal del tronco arterioso (Figs. 13.9 y 13.38). Los arcos aórticos están inmersos en el mesénquima de los arcos faríngeos y terminan en las aortas dorsales izquierda y derecha (si bien en la región de los arcos las aortas dorsales siguen siendo par, en la parte caudal de esta región se fusionan para constituir un solo vaso). Los arcos faríngeos y sus vasos aparecen en la secuencia cráneo-caudal, de manera que no todos se encuentran presentes de forma simultánea. El saco aórtico aporta una rama a cada arco nuevo mientras se desarrolla, dando origen a un total de cinco pares de arterias (el quinto arco nunca se forma o lo hace de manera incompleta para desaparecer luego). En consecuencia, los cinco arcos se numeran I, II, III, IV y VI (figuras 22 y 23). Al proseguir el desarrollo se modifica el patrón arterial y algunos vasos desaparecen por completo.

Los defectos a este nivel podrán dar lugar a diversas anomalías cardiovasculares, entre las que destacan el conducto arterioso persistente, la coartación de aorta, el origen anómalo de la arteria subclavia derecha, la duplicación del cayado de la aorta, el arco aórtico derecho o la interrupción de arco aórtico [119, 122, 121].



**Figura 22.** **A.** Arcos aórticos al final de la cuarta semana. El primero se oblitera antes que se forme el sexto. **B.** Sistema de arcos aórticos al inicio de la sexta semana. Imagen tomada de Sistema cardiovascular. En: Sadler TW. Langman. Embriología médica. 13ª ed. EEUU: Wolters Kluwer; 2016 [119].



**Figura 23.** A. Arcos aórticos y aortas dorsales antes de transformarse en el patrón vascular definitivo. B. Ambas estructuras después de la transformación. Líneas punteadas: componentes obliterados. Obsérvense la persistencia del conducto arterioso y la posición de la séptima arteria intersegmentaria a la izquierda. C. Grandes arterias en el adulto. Imagen tomada de Sistema cardiovascular. En: Sadler TW. Langman. Embriología médica. 13ª ed. EEUU: Wolters Kluwer; 2016 [119].

## Teorías sobre la morfogénesis valvular bicúspide.

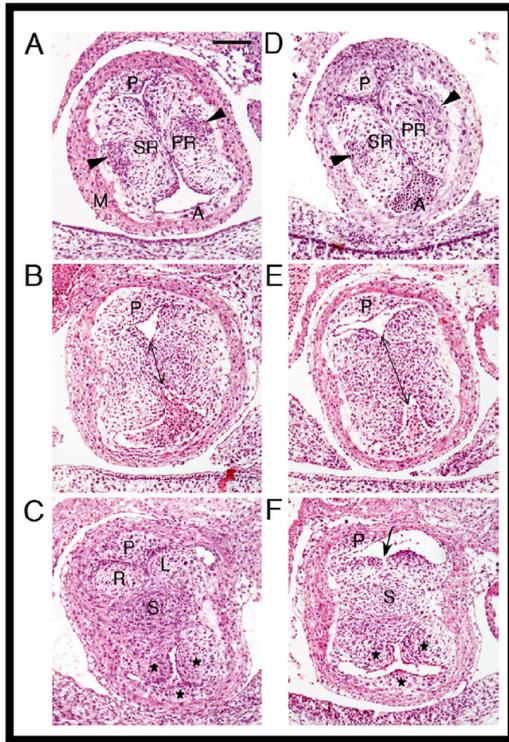
Volviendo al desarrollo de la válvula aórtica y las teorías alrededor de las cuales se vislumbra una posible explicación para la morfogénesis de los distintos fenotipos valvulares aórticos, son varios los autores que han intentado explicar el desarrollo de una VAB. En 1996, Sans-Coma et al. estudiaron dicho desarrollo en hamsters sirios con una alta prevalencia de la enfermedad debido a una endogamia sistemática. Tras los estudios, realizados sobre 80 embriones, concluyeron que todas las variantes del espectro morfológico de la válvula aórtica se desarrollaron a partir de tres cojinetes valvulares mesenquimales (derecho, izquierdo y dorsal), después de la septación normal de la región cono-truncal. Con ello, postularon que la fusión entre los cojinetes, al inicio de la valvulogénesis, era clave para la condición de bicúspide, descartando otras causas, tales como un desarrollo inadecuado de las crestas cono-truncales, defecto en la división cono-truncal, agenesia del colchón valvular o lesiones adquiridas después de una valvulogénesis normal [123, 82].

Basado en la observación de que células procedentes de la cresta neural colonizaban el primordio de la válvula aórtica y pulmonar en embriones de quimera codorniz-pollo, otros autores han señalado que estas células puedan jugar un papel en el desarrollo de las válvulas semilunares. Esto justificaría la asociación frecuente de malformaciones del arco aórtico y de otros sistemas derivados de la cresta neural [124]. Otros investigadores postulan, en base a experimentación en ratones, que en la matriz extracelular está la causa de esta anomalía en el desarrollo de las válvulas semilunares, o que la falta de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) es clave en el desarrollo de la válvula aórtica bicúspide, debido a que esta proteína es clave para la señalización celular en la etapa embrionaria [125].

Frente a estas teorías se encuentra la teoría hemodinámica, según la cual el mecanismo inicial que daría lugar a la formación de los velos por un proceso de remodelado de los cojinetes endocárdicos y del mesénquima arterial durante la embriogénesis radicaría en las características del flujo sanguíneo a nivel del tracto de salida, que sería el que determinaría la morfología última de la válvula aórtica. Así pues, un flujo insuficiente en el momento de su formación, dificultaría la separación de las valvas [126, 127, 128, 129]. Incluso, algunos estudios postulan que variaciones hemodinámicas del flujo en el tracto de salida podrían motivar un cambio en el remodelado de la estructura citosólica de las células endoteliales cardíacas y en su expresión genética, a través de un

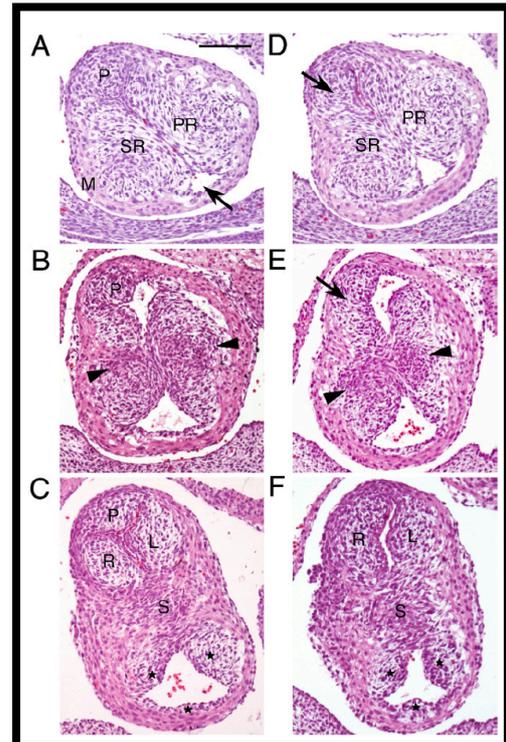
mecanismo de mecano-transducción, por el cual las células endoteliales desarrollarían una respuesta regulatoria genética a la tensión y cizallamiento hemodinámico [130].

Contrario a estas teorías hemodinámicas, una de las teorías más recientes postula que los diferentes subtipos de válvula aórtica bicúspide tienen un origen distinto [131]. Esta nueva corriente deriva del estudio de Fernández y colaboradores, llevado a cabo en 2009 sobre dos modelos animales con roedores (partían de la premisa de que sus resultados podrían extrapolarse a los humanos, dado que la morfología valvular aórtica, así como la morfogénesis de la válvula normal, es equivalente en ambas especies): por un lado, usaron hámsteres sirios endogámicos (cuya prevalencia de VAB con fusión de dos velos coronarios es del 58%); por otro, ratones mutantes deficientes en eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial), con una proporción de VAB por fusión de los velos derecho y no coronario del 32%. En su estudio, los autores identificaron una sobrefusión de las crestas septal y parietal de tracto de salida, secundario a un comportamiento anómalo de las células de la cresta neural que intervienen en la formación del septo aórtico-pulmonar como origen de la VAB por fusión de velos coronarios. Con ello, se formaría un solo cojinete mesenquimático anterior, el cual daría lugar a la valva anterior (donde deberían haberse formado el velo coronario derecho y el izquierdo). El origen pues, consiste en una septación defectuosa del tracto de salida. Sin embargo, los ratones defectuosos en eNOS desarrollaban VAB por fusión de los velos derecho y no coronario. En este caso, el origen de la malformación se iniciaría previo a la septación, cuando el cojinete intercalado posterior se fusionaría a la región posterior de la cresta septal, dando lugar al primordio de lo que sería la valva común por fusión del velo no coronario y velo coronario derecho. Se postula que ese desarrollo anómalo del cojinete posterior se debe a que la deficiencia en eNOS alteraría la migración de dichas células endocárdicas que formarían el cojinete [132].



**Figura 24 A.** Cortes histológicos con tinción de hematoxilina-eosina de secciones transversas del tracto de salida de hámsteres con VAB por fusión de ambos velos coronarios (11 – 12 días). Septación.

En la imagen **E** se observa una fusión más extensa de las crestas septal y parietal, quedando los cojinetes valvulares izquierdo y derecho más fusionados. El septo se forma a partir de capas celulares que se organizan concéntricamente. En esa imagen **E** las células del septo quedan menos condensadas.



**Figura 24 B.** Septación del tracto de salida en ratones deficientes de eNOS (embriones de 12 – 12,5 días). VAB por fusión del velo coronario derecho y no coronario, antes (**A, D**), durante (**B, E**) y después (**D, F**) de la septación.

En **B** y **E** solo las zonas centrales de las crestas se fusionan. El septum divide el tracto de salida en un canal aórtico y un canal pulmonar. Ambas crestas (septal y parietal) se enfrentan en **A**. Pero en la imagen **B** el cojinete intercalado posterior se fusiona anormalmente con la cresta septal. De este modo, tras la septación, solo quedan dos velos: derecho (por fusión del no coronario y el derecho) e izquierdo.

En esta ocasión, el septum es normal.

**SR** Cresta septal, **PR** Cresta parietal, **A** Cojín intercalado anterior, **P** Cojín intercalado posterior, **S** septo, **L** cojinete correspondiente a valva coronaria izquierda, **R** cojinete coronario derecho, **P** correspondiente a valva posterior o no coronaria, **M** miocardio.

Imagen tomada de Fernandez B, et al. J Am Col Cardiol, 2009 [132].

En 2012, Keyte y Hutson revisaron la función de la cresta neural cardiaca sobre los defectos cardiovasculares congénitos. Se le atribuye a ésta una función esencial para el correcto desarrollo cardiovascular, en concreto para el remodelado de las arterias del arco faríngeo, de la septación de los tractos de salida, de la valvulogénesis y del sistema de conducción. Además, tiene un papel fundamental en la patogénesis de síndromes cardio-cráneo-faciales, tales como el síndrome de DiGeorge, velo-cardio-facial, CHARGE, alcohol fetal, Alagille, LEOPARD, Noonan y embriopatía ácida retinoica [122].

A pesar de todas las teorías existentes, el mecanismo exacto que inicia el desarrollo de la válvula aórtica bicúspide, permanece desconocido en la actualidad [82].

#### **I.B.5. AGREGACIÓN FAMILIAR.**

Constituye un apartado de especial interés en el conocimiento de esta enfermedad la idea de la agregación familiar en su presentación. Así, aunque puede constituir un defecto esporádico, la heredabilidad de hasta un 89% descrito en algunas series [133] y la elevada incidencia de agregación familiar [134, 135] apoyan un origen genético [136].

Los primeros casos publicados datan de la década de los '70. Estos primeros artículos se basaban en la coexistencia en una misma familia de varios miembros con valvulopatía aórtica bicúspide, lo que hacía indicar la existencia de un posible componente genético (McKusick [137], año 1972; Gale [138], año 1977; Godden [139], año 1987; McDonald [140], año 1989; Schievink [141], año 1995; Clementi [142], año 1996; Brown [143], año 2003).

Sin embargo, la escasez de publicaciones centradas en la heredabilidad de la VAB y la falta de estudios familiares no permitían determinar con precisión el patrón de heredabilidad, aun cuando se sospechaba entonces un patrón de herencia autosómica o herencias multifactoriales [142]. De hecho, la elevada prevalencia de VAB en la población general hacía que, incluso si no existiera ninguna implicación genética, la sola probabilidad justificaría la coexistencia en algunas familias de varios miembros afectados de valvulopatía aórtica bicúspide. Con ello, se recomendaba la realización de

estudios complejos de segregación, usando datos procedentes de estudios genético-epidemiológicos, con el fin de establecer de forma definitiva el modo de herencia de la valvulopatía aórtica bicúspide [142].

Pocos estudios familiares se realizaron en esas primeras décadas, destacando el estudio de Emanuel, en 1978, considerado como el primer estudio familiar realizado para poder determinar la heredabilidad de la VAB [134]. La población de estudio eran los familiares de primer grado de 41 pacientes que habían sido intervenidos de sustitución valvular aórtica aislada y donde, tanto el cirujano como el patólogo, habían confirmado su origen congénito. De los 275 familiares posibles, se estudió a 188 (85,5%), realizando un examen físico, radiografía de tórax y electrocardiograma. En caso de cualquier duda (por ejemplo, la existencia de un soplo sistólico) se le llevaba a cabo un ecocardiograma, tanto a ese como al resto de familiares de esa misma familia. De este modo, en aquellas familias con uno o más familiares de primer grado afectos, todos ellos tenían realizado un ecocardiograma. Mediante esta selección, 52 familiares de primer grado, procedentes de 13 familias, fueron estudiados. Se consideraba diagnóstico de VAB si se cumplían 3 de los 4 criterios siguientes:

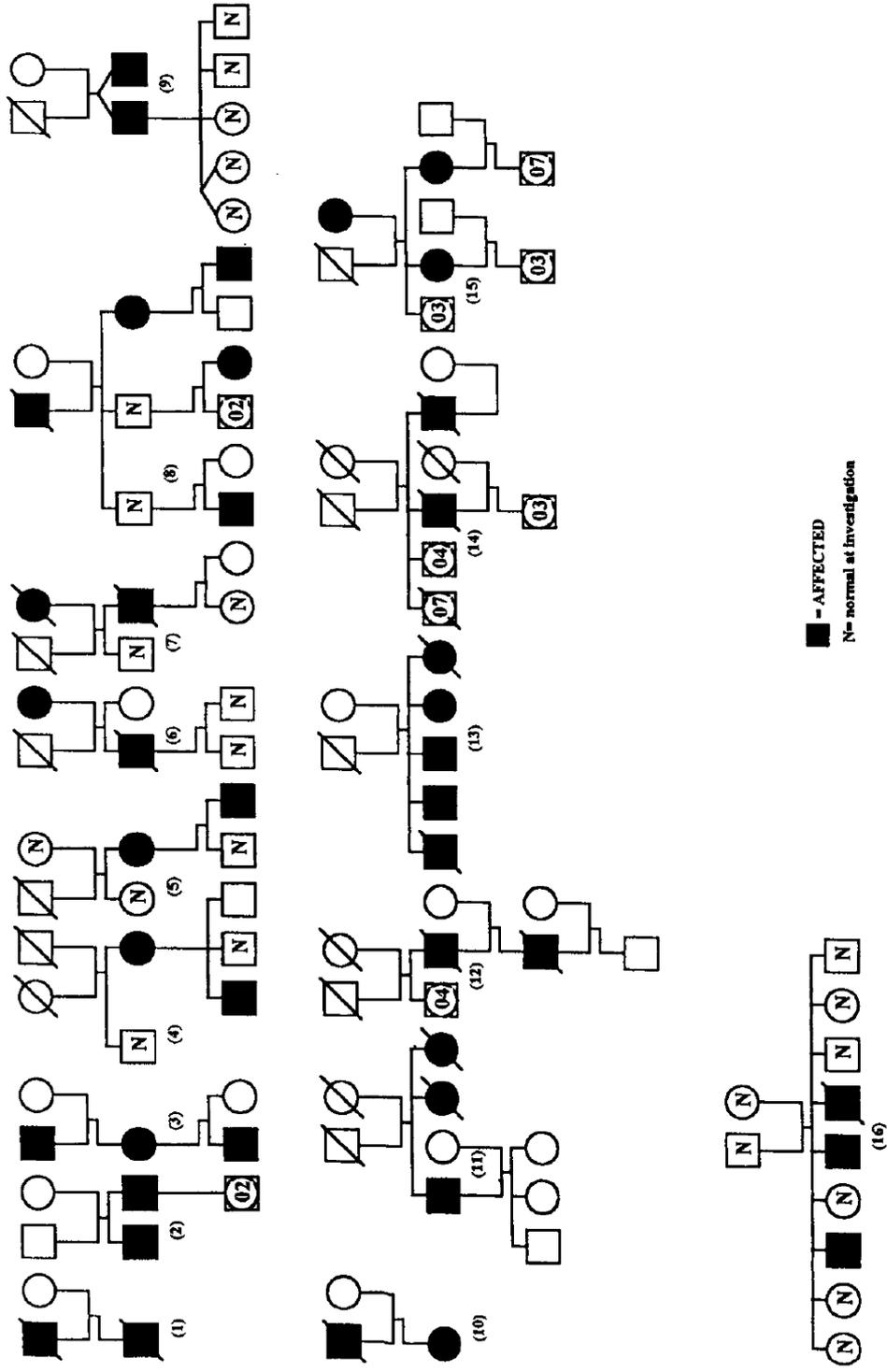
- Sonido sistólico [144]
- Soplo sistólico
- Índice de excentricidad anormal ( $\geq 1,3$ ) en el ecocardiograma [145]
- Dilatación de aorta ascendente en la radiografía de tórax

En caso de cumplirse solamente 2 de los 4 criterios, se consideraba diagnóstico dudoso. Además, se aceptaba también como criterio de valvulopatía aórtica bicúspide en familiares la presencia de signos de estenosis aórtica con datos de obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo en ausencia de antecedentes de historia reumática (si bien, esto podría llevar a una sobreestimación diagnóstica, especialmente en sujetos de edad avanzada).

Con todo ello, 5 familiares fueron diagnosticados de VAB, a los que se incluyó a dos familiares que, aun habiendo fallecido, habían sido diagnosticados previamente de valvulopatía aórtica. En 11 familiares el diagnóstico fue dudoso. La incidencia individual de VAB entre familiares de primer grado fue del 2,7% (5/188), mientras que la incidencia familiar obtenida fue del 14,6% (6 / 41) (pudiendo llegar al 31,7% en caso de considerar también los sujetos con diagnósticos dudosos). Si bien el diagnóstico de

valvulopatía bicúspide era bastante limitado, los hallazgos permitieron concluir una herencia multifactorial, sin poder determinar el patrón de herencia.

No fue hasta la segunda mitad de la década de 1990 cuando se inició la publicación sistemática de estudios familiares (Glick y Roberts [146], año 1994; Huntington [135], año 1997; Cripe [133], año 2004; Loscalzo [147], año 2007; Biner [148], año 2009; Calloway [149], año 2011; Robledo-Carmona [150], año 2013; Hales [151], año 2014). Los estudios se basaban fundamentalmente en la realización sistemática de estudios ecocardiográficos a los familiares de primer grado de aquellos pacientes con VAB. Los resultados de los estudios eran dispares, con prevalencias individuales de VAB entre familiares de primer grado que oscilaban entre el 2,7% (Emanuel [134], año 1978) y el 24% (Glick y Roberts [146], año 1994), si bien en parte quedaba justificado por diferencias metodológicas. Asimismo, la probabilidad de afectación familiar (coexistencia en la misma familia de dos o más sujetos afectados de VAB) variaba entre las diferentes publicaciones, desde el 15% (Emanuel [134], año 1978; Robledo-Carmona [150], año 2013) a valores superiores al 30% (Glick [146], año 1994; Huntington [135], año 1997; Cripe [133], año 2004), llegando incluso a superar el 70% (Loscalzo [147], año 2007). El patrón de herencia de VAB, derivado de los diferentes estudios, resulta inconstante: así, mientras algunos consideraron que se trata de un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta [135], otros determinaban que era poligénica [133, 152].



**Figura 25.** Genealogía de las primeras 16 familias con VAB publicadas. Referencias: 1, McKusick [1972]; 2, Gale et al [1977]; 3-8, Emanuel et al. [1978]; 9, Godden et al. [1987]; 10-15, Glick y Roberts [1984]; 16, McDonald y Maurer [1989]. Imagen tomada de Clementi M. Am J Med Genet, 1996 [142].

## Asociación genética.

El primer gen asociado a la valvulopatía aórtica bicúspide fue estudiado en miembros de una misma familia con historia de taquicardia ventricular polimórfica y paros sinusales con un patrón de herencia autosómico dominante [153]. La secuenciación del DNA reveló una mutación heterocigota en el gen KCNJ2 (17q24.3), que codifica la subunidad alfa del canal de potasio Kir2.1. Se observó que 5 miembros de esa familia presentaban alteraciones en las válvulas semilunares, destacando 4 pacientes con VAB (1 de ellos asociado a coartación de aorta) [153].

Sin embargo, el gen con mayor asociación con la VAB es el gen NOTCH1, localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34.3). Este gen (comentado previamente en el apartado I.A.6) codifica receptores transmembrana cuya función de señalización involucra una gran variedad de procesos celulares, destacando la diferenciación, proliferación y apoptosis celular [154, 155]. Se estudió a 5 generaciones de un mismo árbol familiar y se observó que 11 sujetos tenían enfermedad cardíaca transmitida con herencia autosómica dominante. 8 de esos 11 individuos presentaban alteraciones valvulares, destacando 6 pacientes con VAB [154].

Si bien se han descrito hasta la fecha 20 genes relacionados con la válvula aórtica bicúspide (figura 26, tabla 7 A – E) [156], lo cierto es que, para la mayoría de los pacientes con esta afectación valvular, las causas genéticas permanecen desconocidas y se sospecha que la valvulopatía bicúspide podría ser una consecuencia de una alteración genética más extendida que implica a la aorta y otras estructuras cardíacas. En este sentido, diferentes genes se han detectado en la asociación de VAB con aneurismas de aorta torácica, destacando mutaciones en ACTA2 [157], MAT2A [158], TGFBR2 [159] (éste último asociado al síndrome de Loey-Dietz) o FBN1 [160] (asociado al síndrome de Marfan).

Con todo ello, se mantiene el enigma de si la válvula bicúspide es simplemente un mero expectador (esto es, un componente más de ese amplio espectro de alteraciones), o bien, si existen distintas formas en la afectación que implica una válvula bicúspide. Así, habría formas en las que la afectación primordial quedaría restringida a la propia válvula (siendo su consecuencia predominante el riesgo de disfunción valvular) y otras en las que existiría un predominio de la válvulo-aortopatía, con un mayor riesgo de desarrollo de aneurismas aórticos y disección. Otros autores, sin embargo, postulan que existen formas diferentes de expresión de la VAB, clasificándolas en unas formas más

complejas de bicúspide (aquellas que se diagnostican en la infancia) y otras más simples (asintomáticas o que comienzan con clínica en la edad adulta) [88].

Debido a las asociaciones frecuentemente encontradas entre la válvula aórtica bicúspide y otras anomalías congénitas o genéticas, es lógico pensar en los beneficios que obtendríamos si llegáramos a descubrir las bases genéticas que motivaran dichas alteraciones, dado que ello nos permitiría realizar un *screening* familiar más preciso y orientado, así como la identificación de ciertos aspectos genéticos que podrían actuar como factores de riesgo para desenlaces fatales (tales como la disección aórtica), lo cual nos permitiría ajustar de un modo más individualizado la cadencia del seguimiento clínico, pruebas diagnósticas o procedimientos quirúrgicos o intervencionistas, así como determinar a qué familiares deberíamos ampliar nuestro estudio, lo cual sería beneficioso para los pacientes y llevaría a la consecuente optimización de recursos [156].



<b>Siglas del gen</b>	<b>Nombre del gen</b>	<b>Función</b>	<b>Localización citogenética</b>	<b>Asociación conocida</b>
MAT2A	Methionine adenosyltransferase II, alpha	La proteína codificada por este gen cataliza la producción de S-adenosilmetionina (SAM) a partir de metionina y ATP. SAM es el principal donante de grupos metilo en procesos celulares.	2p11.2	Deficiencia de Glicina N-Metiltransferasa, hipermetioninemia
TGFB2	Transforming growth factor, beta receptor II	TGFB2 codifica un miembro de la familia de las serina/treonina proteína cinasas. La proteína codificada es una proteína transmembrana con un dominio kinasa que forma un complejo heterodimérico con el receptor de TGF-beta 1 cuando éste se encuentra unido al TGF -beta. Este complejo receptor/ligando transduce la señal desde la superficie celular al citoplasma, fosforilando una serie de proteínas las cuales, una vez han entrado en el núcleo, regulan la transcripción de diversos genes relacionados con la proliferación celular.	3p24.1	Síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de aneurismas aórticos, cáncer colorrectal hereditario no polipósico tipo 6
ARHGAP31	Rho GTPase activating protein 31	ARHGAP31 codifica una proteína activadora de GTPasa que regula 2 GTPasas que participan en el crecimiento y tráfico celular.	3q13.32	Síndrome de Adams – Oliver
MATR3	Matrin 3	Este gen codifica una proteína de la matriz nuclear, que se piensa que estabiliza ciertas especies de RNA mensajero. Podría jugar un papel en la retención nuclear de RNA defectuosos.	5q31.2	Esclerosis lateral amiotrófica, miopatía distal con debilidad de cuerdas vocales

**Tabla 7 A.** Genes con evidencia de asociación con la válvula aórtica bicúspide. Tabla adaptada de Debiec R et al. *Cardiol Rev*, 2017 [156].

Siglas del gen	Nombre del gen	Función	Localización citogenética	Asociación conocida
NKX2.5	NK2 Homeobox 5	Este gen codifica un factor de transcripción que contiene un homeobox (proteína que dirige la formación de estructuras corporales a comienzos del desarrollo embrionario). Este factor de transcripción juega un papel importante en la embriogénesis y desarrollo cardíaco.	5q35.1	Defecto septal interventricular, síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas
MAML1	Mastermind like transcriptional coactivator 1	MAML1 juega un papel en la ruta de señalización Notch, actuando como coactivador nuclear de la transcripción.	5q35.3	-----
JARID2	Jumonji and AT-rich interaction domain containing 2	La proteína codificada es una proteína de unión al ADN que funciona como represora de la transcripción. Esta proteína interactúa con el complejo represor Polycomb 2, que juega un papel esencial en la regulación de la expresión génica durante el desarrollo embrionario	6p22.3	Espina bífida oculta, tetralogía de Fallot
NOTCH1	Translocation-associated notch protein TAN-1	Los miembros de la familia Notch juegan un papel importante en una amplia variedad de procesos de desarrollo mediante el control de los destinos celulares. La ruta de señalización Notch es una ruta intercelular que regula las interacciones entre células adyacentes.	9q34.3	Enfermedad valvular aórtica, síndrome Adams-Oliver

**Tabla 7 B.** Genes con evidencia de asociación con la válvula aórtica bicúspide. Tabla adaptada de Debiec R et al. *Cardiol Rev*, 2017 [156].

<b>Siglas del gen</b>	<b>Nombre del gen</b>	<b>Función</b>	<b>Localización citogenética</b>	<b>Asociación conocida</b>
ENG	Endoglin	La endogлина es una glicoproteína del endotelio vascular. Está implicada en la regulación de la angiogénesis. Juega un papel primordial en la unión de células endoteliales a las integrinas. La endogлина forma parte del complejo que conforma el receptor de TGF-beta 1. Además de estar implicada en la ruta de señalización del TGF-beta, se ha postulado su posible implicación en la organización del citoesqueleto, afectando a la morfología y a la migración celular.	9q34.11	Telangiectasia hemorrágica hereditaria
ACTA2	Actin, alpha 2	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de proteínas de la actina, grupo de proteínas que juegan un papel en la movilidad, estructura e integridad celular. La actina alpha representa un componente fundamental en el aparato contráctil.	10q23.31	Aneurisma aórtico torácico familiar; síndrome multisistémico de disfunción de los músculos lisos
MYH6	Myosin heavy chain 6	Este gen codifica la subunidad alpha de la cadena pesada de la miosina cardiaca. Las miosinas constituyen una gran familia de proteínas motoras que comparten una serie de características comunes de hidrólisis de ATP (actividad enzimática ATPasa), unión de la actina, y potencial para la transducción de energía cinética.	14q11.2	Defecto septal auricular; miocardiopatía dilatada
MYH7	Myosin heavy chain 7, cardiac muscle, beta	Este gen codifica la subunidad beta de la cadena pesada de la miosina cardiaca. Las miosinas constituyen una gran familia de proteínas motoras que comparten una serie de características comunes de hidrólisis de ATP (actividad enzimática ATPasa), unión de la actina, y potencial para la transducción de energía cinética.	14q11.2	Miocardiopatía dilatada; miopatía, almacenamiento de miosina, miocardiopatía hipertrófica

**Tabla 7 C.** Genes con evidencia de asociación con la válvula aórtica bicúspide. Tabla adaptada de Debiec R et al. *Cardiol Rev*, 2017 [156].

<b>Siglas del gen</b>	<b>Nombre del gen</b>	<b>Función</b>	<b>Localización citogenética</b>	<b>Asociación conocida</b>
FBN1	Fibrillin 1	La fibrilina es una gran glicoproteína, localizada en la matriz extracelular. Actúa como un componente estructural de las microfibrillas de 10-12 nm que unen calcio. Estas microfibrillas actúan como apoyo estructural del tejido conectivo elástico y no elástico de todo el cuerpo. Además, regula la maduración de los osteoblastos mediante el control de la disponibilidad y la concentración de TGF-beta y proteínas morfogenéticas óseas.	15q21.1	Síndrome de Marfan, síndrome válvula mitral-aorta-esqueleto-piel
SMAD6	SMAD family member 6	Las proteínas SMAD constituyen transductores de señal y moduladores transcripcionales que median múltiples rutas de señalización. Esta proteína actúa en la regulación negativa del BMP y en la señalización del complejo TGF beta / activina,	15q22.31	Enfermedad valvular aórtica y aortopatía asociada [161], cáncer colorrectal
AXIN1	Axin 1	La axina 1 codifica una proteína citoplasmática que contiene un dominio que regula la señalización de la proteína G. Esta proteína funciona como un regulador negativo de la ruta de señalización del WNT y puede inducir apoptosis.	16p13.3	Carcinoma hepatocelular; síndrome de duplicación caudal
PDIA2	Protein disulfide isomerase family A, member 2	Las proteínas disulfuro isomerasas son enzimas presentes en el retículo endoplasmático de los eucariotas que catalizan la formación y ruptura de puentes disulfuro entre cisteínas dentro de una proteína mientras ésta se está plegando, lo que permite a la proteína encontrar rápidamente su conformación tridimensional correcta (por ello, la enzima funciona catalizando el plegamiento proteico).	16p13.3	Deficiencia múltiple de sulfatasa

**Tabla 7 D.** Genes con evidencia de asociación con la válvula aórtica bicúspide. Tabla adaptada de Debiec R et al. *Cardiol Rev*, 2017 [156].

<b>Siglas del gen</b>	<b>Nombre del gen</b>	<b>Función</b>	<b>Localización citogenética</b>	<b>Asociación conocida</b>
KCNJ2	Potassium channel, inwardly-rectifying subfamily J, member 2	La proteína codificada por este gen (Kir2.1) es una proteína integral de membrana que forma el canal de potasio rectificador interno. Este canal interviene en la estabilización del potencial de membrana en reposo y controla la duración del potencial de acción en el sistema músculo-esquelético y cardíaco.	17q24.3	Síndrome QT corto, fibrilación auricular familiar
SMARCA4	SWI / SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4	Los miembros de esta familia tienen actividad helicasa y ATPasa y se piensa que regulan la transcripción de ciertos genes mediante la alteración de la estructura de la cromatina en esos genes. La proteína codificada es parte del gran complejo remodelador de la cromatina dependiente de ATP denominado SNF / SWI, requerida para la activación transcripcional de los genes normalmente reprimidas por la cromatina.	19p13.2	Retraso mental, autosómico dominante, síndrome de predisposición a tumores rabdoídes
JAG1	Jagged 1	Ligando de múltiples receptores Notch e implicado en la mediación de la señalización de Notch. Puede estar implicado en las decisiones de los destinos celulares durante la hematopoyesis. Parece estar implicado en etapas precoces y tardías del desarrollo cardiovascular en los mamíferos.	20p12.2	Síndrome de Alagille, tetralogía de Fallot
GATA5	GATA binding protein 5	La proteína codificada por este gen es un factor de transcripción que se une al factor nuclear hepático 1 alfa. Esta interacción es esencial para la activación del protómero intestinal lactosa-floricina hidrolasa, proteína que podría estar implicada en la diversidad celular del músculo liso cardíaco.	20q13.33	Comunicación interventricular, fibrilación auricular familiar

**Tabla 7 E.** Genes con evidencia de asociación con la válvula aórtica bicúspide. Tabla adaptada de Debiec R et al. *Cardiol Rev*, 2017 [156].

## **I.C. TEORÍAS ACTUALES SOBRE LA AORTOPATÍA ASOCIADA A LA COARTACIÓN AÓRTICA Y A LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE.**

### **I.C.1. ASOCIACIÓN ENTRE AORTOPATÍA Y COARTACIÓN AÓRTICA.**

Como se ha comentado previamente, la coartación de aorta actualmente se considera una arteriopatía difusa dado que, a menudo, implica la afectación extensa de la pared aórtica en otras localizaciones. Las complicaciones a nivel de la pared aórtica se presentan incluso en pacientes ya intervenidos, cuya estenosis ha sido reparada [8]. Tal y como ya se ha apuntado, en pacientes con CoAo se han descrito como factores de riesgo independientes para las complicaciones aórticas la edad avanzada y la presencia de VAB [9, 10]. Se postula un factor genético común que modula el desarrollo de válvula aórtica bicúspide, coartación aórtica y aortopatía [13], de modo que cuando ambas lesiones (VAB y CoAo) se asocian, representan una manifestación más severa de una misma arteriopatía. Se han descrito dos posibles mecanismos responsables: por un lado, una posible alteración intrínseca de la pared arterial de forma generalizada; por otro, el resultado irreversible del estrés mecánico generado sobre la pared aórtica previo a la corrección de la lesión [13].

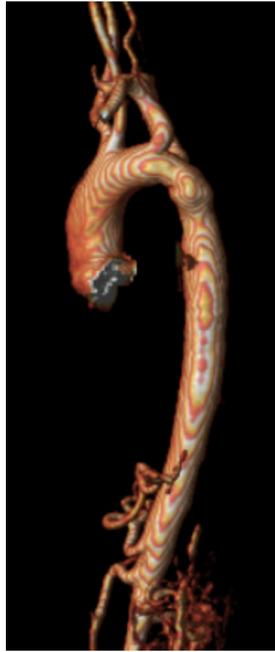
La lesión congénita a la que se asocia de forma más prevalente la CoAo es la VAB. Se ha descrito que, aproximadamente, el 60 – 85% de los pacientes con CoAo presentan VAB [162, 163] de los que, aproximadamente, el 50% presenta dilatación de la aorta. Aún permanece incierto si dicha dilatación aórtica guarda también relación con el morfotipo valvular aórtico.

En 2014, Rinnström y cols. [164] publicaron un estudio de RNM en 62 pacientes con CoAo, donde se evaluaba la morfología valvular aórtica (basándose en la clasificación de Sievers y Schmidtke [97]), su función y las dimensiones de la aorta. Se observó una válvula bicúspide en el 72,6% de los pacientes con coartación. De ellos, el 45,1% era tipo 1 (siendo la más prevalente aquella en la que ambos velos coronarios estaban fusionados), el 20,9% fue tipo 0 (dos comisuras, ausencia de rafe) y el 6,5% restante eran válvulas bicúspides sin poder precisar el subtipo. Las tipo 0 presentaron una mayor dimensión a nivel de los senos de Valsalva, de la aorta ascendente y de la unión sino-

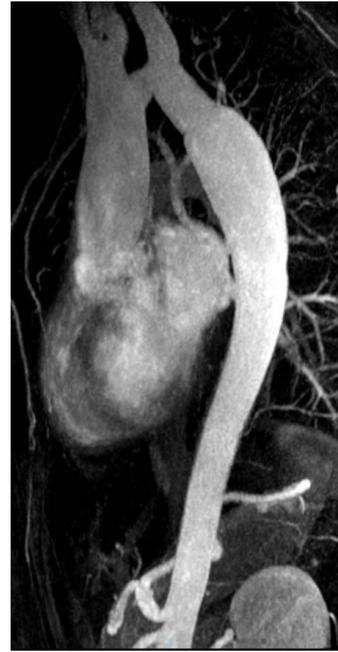
tubular, con respecto a pacientes con válvula trivalva. Asimismo, el grupo 0 presentó mayor frecuencia de disfunción valvular moderada – grave que el grupo de la válvula tipo 1 y el de válvulas trivalvas. Se concluyó entonces que la VAB es bastante común entre los pacientes con coartación aórtica y que su asociación con dilatación aórtica es más fuerte cuando está presente una VAB tipo 0 que una tipo 1, estando ambas relacionadas con la aortopatía. Por otro lado, no se encontró asociación entre la función valvular aórtica y la dilatación de la aorta ascendente (sin embargo, este cálculo no tuvo en cuenta el morfotipo de la válvula bicúspide) [164].

Un estudio reciente de Frandsen y cols [165] estudió una cohorte de 68 pacientes con CoAo y 20 controles sanos. Se realizó un análisis retrospectivo de sus dimensiones aórticas a nivel de la raíz y de la aorta tubular sobre RMN cardíacas que ya tenían realizadas, con el fin de comparar la dilatación en el grupo con CoAo ( $n = 27$ ) y el grupo con CoAo asociado a VAB ( $n = 41$ ). Se observó un diámetro más pequeño en el diámetro de la aorta ascendente tubular en el grupo con coartación aislada frente al grupo de coartación más bicúspide ( $28 \pm 4.5$  vs.  $33 \pm 6.9$  mm,  $p < 0,02$ ). El grupo de coartación aislada presentó unos diámetros similares al grupo control en todas las medidas. Considerando toda la población de pacientes con CoAo, 24 (suponiendo un 35%) presentaron una aorta dilatada (superior a 37 mm), de los que el 79% tenían VAB. Además, se observó que la presencia de HTA no predecía mayores diámetros aórticos. Con todo ello, este grupo entendía que la aortopatía en la CoAo es debido a su asociación a la valvulopatía bicúspide más que a la coartación en sí misma, y que ello podría tener implicaciones en la monitorización y tratamiento de los pacientes con CoAo en función de su morfotipo valvular aórtico.

No obstante, parece que la morfología del arco aórtico podría jugar también un papel importante en la dilatación de aorta, de modo que se sugiere que pacientes con coartación aórtica intervenida y una mayor angulación del arco (conocido como “arco gótico”) presentan una mayor dilatación a nivel de aorta ascendente que aquellos que presentan un arco normal (o “románico”). En los primeros se observó, mediante estudios con RMN, que el estrés del flujo sobre la pared aórtica era mayor a nivel de los segmentos anterior y posterior de la aorta ascendente y de los segmentos inferior y superior de la porción horizontal, lo que explicaría que los pacientes con un “arco gótico” tras una coartación de aorta intervenida, presentarían mayores niveles de dilatación aórtica, tanto en la porción tubular ascendente, como en la porción horizontal [166].



**Figura 27 A.** RMN cardíaca de una paciente de 31 años de edad, intervenida a los 18 años de coartación aórtica mediante resección y anastomosis término – terminal, donde se objetiva una morfología normal del arco aórtico (“arco románico”). Imagen propia (paciente grupo II, caso 3).



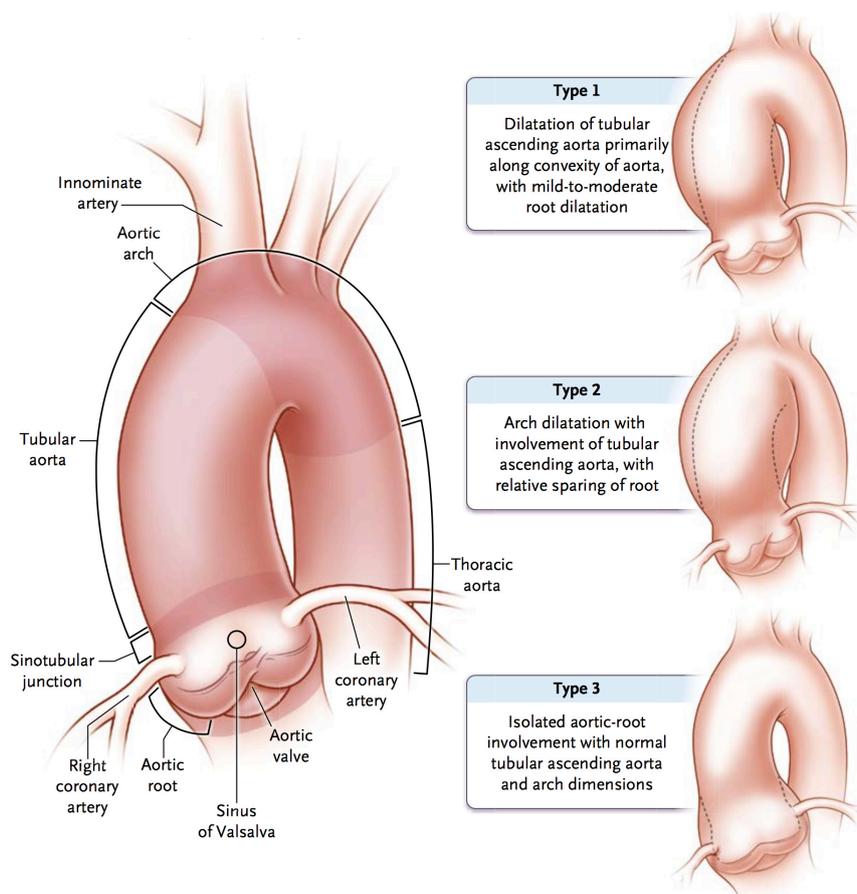
**Figura 27 B.** RMN cardíaca de una paciente de 22 años de edad, con coartación aórtica reparada a los 16 años mediante el empleo de un conducto quirúrgico, en la que se observa una angulación marcada del arco aórtico (“arco gótico”). Imagen propia (paciente grupo I, caso 8).

### **I.C.2. AORTOPATÍA ASOCIADA A LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE.**

La VAB presenta complicaciones con mayor frecuencia al ser comparada a las de morfología trivalva, no solamente referidas a una disfunción propia de la válvula (bien sea insuficiencia o estenosis), sino que se ha descrito una mayor dilatación en algún tramo de la aorta ascendente (desde la raíz hasta el arco aórtico). Esta afectación, conocida bajo la denominación de “aortopatía bicúspide”, presenta una prevalencia muy elevada, aunque variable entre los diferentes estudios (entre el 30 y el 84%) [167 – 171]. Este rango de prevalencia tan amplio ha sido atribuido a múltiples factores, entre los que destacan las diferencias en las poblaciones de estudio, diferentes técnicas empleadas para su valoración o umbrales considerados para el tamaño de la aorta, o a la

propia heterogeneidad de la enfermedad. De hecho, se ha visto que la dilatación aórtica en los pacientes con VAB se inicia en la edad infantil y es progresiva a lo largo de la vida [168].

La aorta ascendente (que engloba a la raíz aórtica y la porción tubular) presenta un espectro variado de afectación en los pacientes con VAB, siendo la más frecuente la dilatación aneurismática de la porción tubular ascendente proximal, encontrada en el 60 – 70% de los casos de dilatación aórtica. En estos casos, se observa un crecimiento acelerado del diámetro aórtico (0,4 – 0,6 mm/año en adultos), con independencia del fenotipo o función valvular bicúspide. La dilatación a nivel de los senos de Valsalva, aunque menos frecuente (25%), sí se ha visto que predomina en pacientes varones con morfología bicúspide tipo 1 según la clasificación de Shaefer (fusión de las cúspides coronarias derecha e izquierda). Este fenotipo de raíz aórtica se ha asociado a una progresión más rápida de la dilatación de la aorta ascendente tubular y con mayor frecuencia evoluciona hacia la insuficiencia aórtica [88].



**Figura 28.** Anatomía de la aorta torácica y patrones de aortopatía bicúspide. Figura tomada de Verma y cols. N Engl J Med, 2014 [171].

Como podemos ver en la figura previa, se han descrito tres patrones fundamentales de afectación de la aorta en los pacientes con VAB [171].

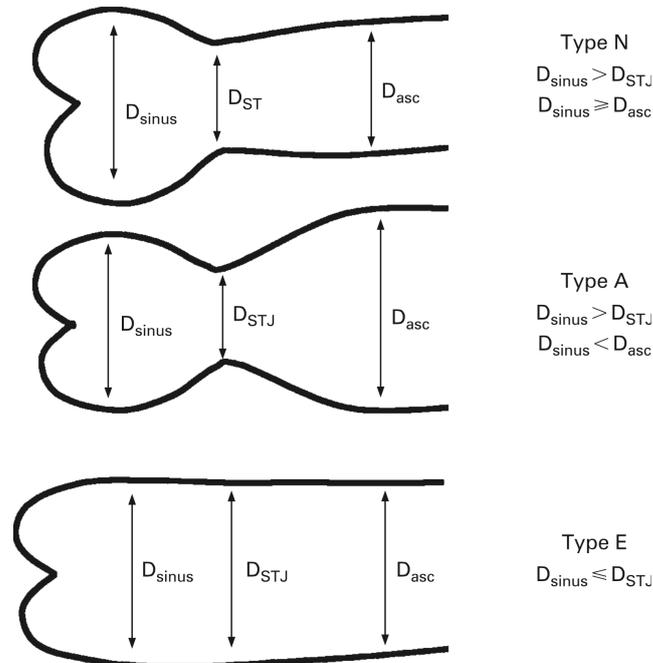
- El tipo 1, caracterizado por una dilatación predominante de la aorta ascendente tubular (típicamente a lo largo de su convexidad) y ligera-moderada dilatación de la raíz aórtica, constituye el tipo más frecuente. Se ha visto asociado a una edad más avanzada (> 50 años), a la estenosis aórtica y al morfotipo de VAB con fusión de ambos velos coronarios (derecho e izquierdo).
- El tipo 2 implica la dilatación aislada de la porción tubular ascendente, con relativa preservación de la raíz aórtica. Se extiende frecuentemente hacia el arco aórtico. Se ha asociado típicamente con la VAB de fenotipo de fusión RN (velo coronario derecho – no coronario).
- El tipo 3, conocido como “fenotipo raíz”, implica únicamente la afectación de la raíz aórtica. Es el tipo menos común. Suele diagnosticarse a edades más tempranas (< 40 años) y predomina en varones y en pacientes con insuficiencia aórtica. Se ha propuesto como el fenotipo de aortopatía bicúspide en la que más probablemente subyaga un origen genético.

#### Clasificación morfológica de la aorta ascendente.

Existen diferentes sistemas para clasificar la morfología de la aorta ascendente en pacientes con VAB, siendo la más extendida la descrita por Schaefer y colaboradores (figura 29) [95]:

- **Tipo N:** Morfología más frecuente (*normal*). El diámetro a nivel de los senos de Valsalva es mayor al diámetro de la unión sino-tubular y mayor o igual al de la porción tubular de la aorta ascendente. Las medidas se realizan desde el borde interno hasta el borde interno, en telediástole.
- **Tipo A:** Aneurisma de aorta ascendente. El diámetro en los senos de Valsalva es mayor al de la unión sino-tubular, pero menor al de la porción tubular ascendente.

- **Tipo E:** Borramiento o “*efface*”. El diámetro a nivel de los senos de Valsalva es menor o igual al de la unión sinotubular, con independencia de la porción tubular ascendente.



**Figura 29.** Clasificación de los diferentes tipos morfológicos de la aorta ascendente. Figura tomada de Schaefer BM et al. Heart, 2008 [95].

**sinus** senos de Valsalva, **STJ** unión sino-tubular, **asc** porción tubular de aorta ascendente, **D** diámetro, **Type N** morfología tipo N, **Type A** morfología tipo A, **Type E** morfología tipo E.

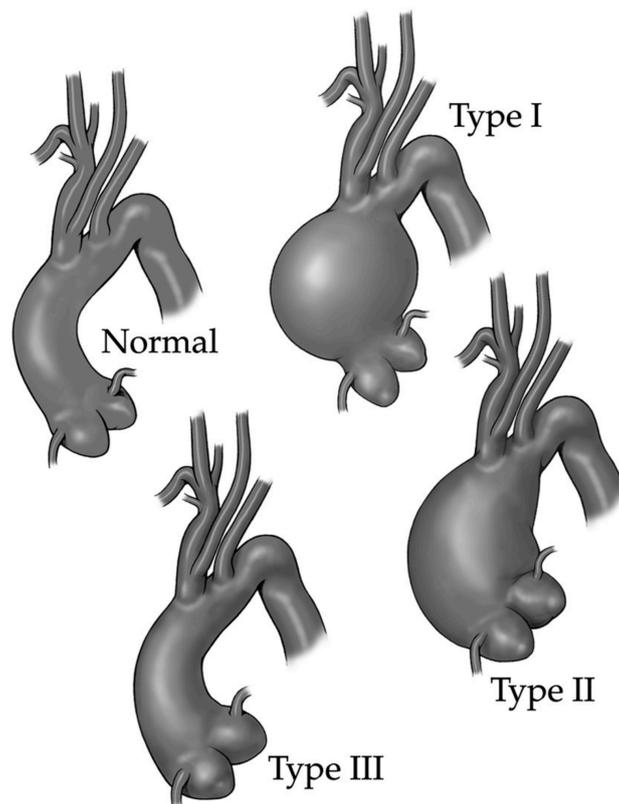
La clasificación morfológica de aorta ascendente descrita por Gallego y cols, aunque similar a la anterior, dota de mayor protagonismo a la medición del anillo aórtico [172]:

- **Tipo A:** Aneurismas de aorta ascendente: Dilatación de la unión sino-tubular y porción tubular de aorta ascendente, con raíz y anillo no dilatados.
- **Tipo B:** Aneurismas de raíz aórtica: Dilatación proximal a la unión sino-tubular (anillo y senos de Valsalva), sin tener en cuenta las medidas a nivel de la porción tubular de aorta ascendente.

- **Tipo C:** Anuloectasia aórtica: Dilatación de aorta ascendente, unión sino-tubular, raíz aórtica y anillo valvular.

Basada en la propia experiencia de un equipo quirúrgico, Park y colaboradores elaboraron un nuevo método basado en la presencia o ausencia de dilatación a nivel de la raíz aórtica o porción tubular [173] (figura 30):

- **Normal:** No se evidencia dilatación en ninguna parte de la aorta torácica ascendente.
- **Tipo I:** Dilatación limitada en la porción tubular de la aorta ascendente.
- **Tipo II:** Dilatación a nivel de raíz y porción tubular, con independencia de qué segmento muestre mayores dimensiones.
- **Tipo III:** Dilatación confinada a la raíz aórtica.

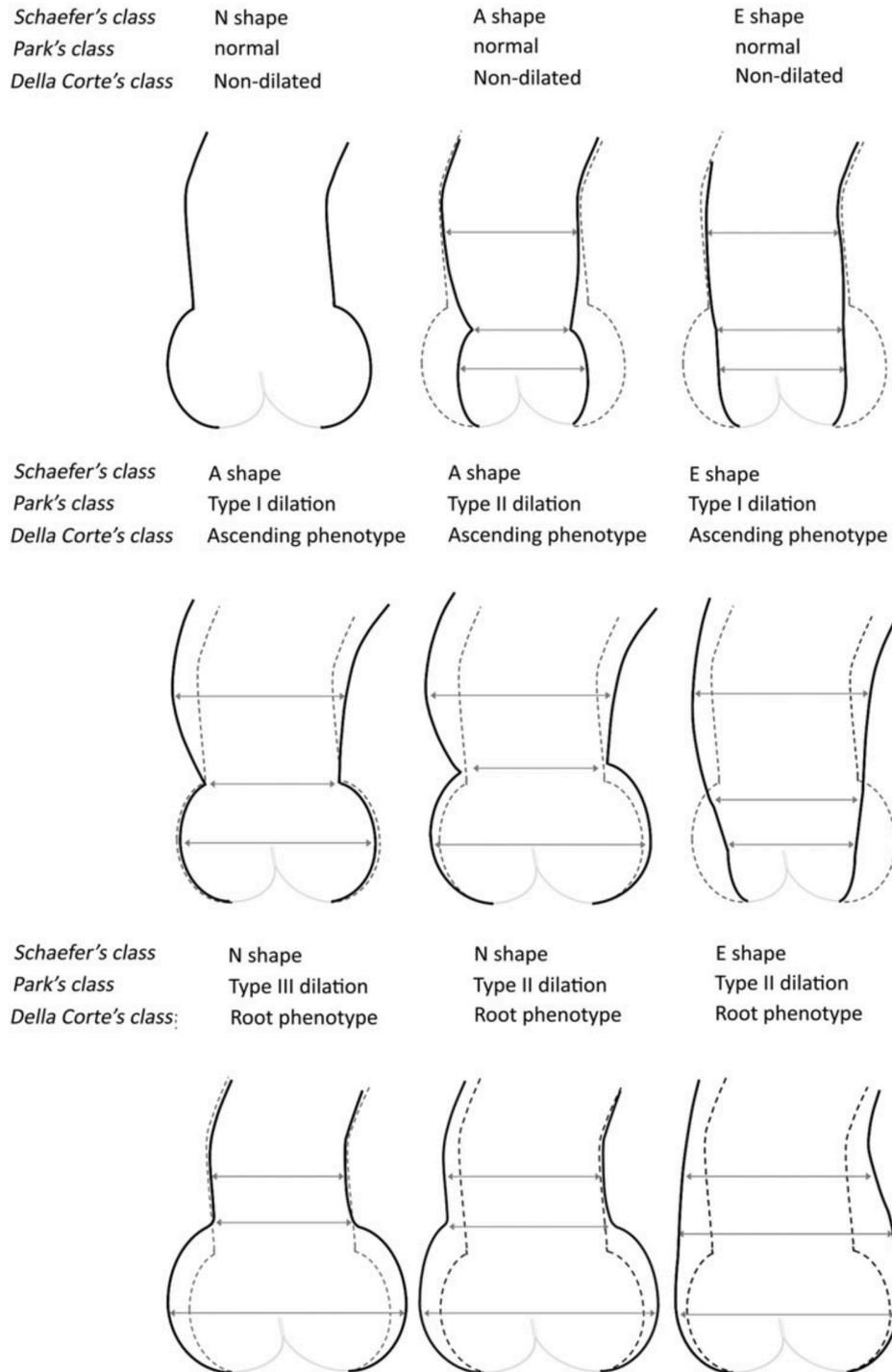



---

**Figura 30.** Clasificación de los diferentes fenotipos de aneurismas aórticos asociados a valvulopatía aórtica bicúspide. Figura tomada de Park CB et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011 [173].

Recientemente, Della Corte publicaba una nueva y sencilla clasificación para describir las diferentes configuraciones anatómicas aórticas descritas en asociación a una valvulopatía aórtica bicúspide [174]:

- **No dilatado:** Ningún segmento de la raíz aórtica o porción tubular se encuentran dilatados.
- **Ascendente:** Existe dilatación aórtica, siendo la porción tubular la de mayor tamaño.
- **Raíz:** Existe dilatación aórtica, con raíz aórtica de mayor tamaño que la porción tubular.



**Figura 31.** Representación esquemática del espectro de los posibles patrones de dimensiones aórticas descritas en asociación a las válvulas aórticas bicúspides y su clasificación según 3 métodos diferentes (aquellos descritos por Schaefer [95], Park [173] y Della Corte [174]). Figura tomada de Della Corte A et al. Eur J Cardiothorac Surg, 2014 [174].

La línea punteada indica el perfil de una aorta torácica normal. Las flechas enfatizan las relaciones dimensionales entre los diámetros a nivel de los senos de Valsalva, unión sinotubular y porción tubular.

### Hallazgos histopatológicos.

Histopatológicamente, se ha descrito una degeneración de la media (esto es, pérdida de fibras elásticas, un decremento en el número de células musculares lisas y un depósito incrementado de proteoglicanos en la capa media de la aorta) en aproximadamente un 50% de los pacientes con VAB e insuficiencia aórtica grave [88]. Esta misma afectación histopatológica se observa en pacientes con síndrome de Marfan y el mismo grado de afectación valvular, con la diferencia de que dichas características histológicas se observaron en el 100% de los pacientes con Marfan [175]. Asimismo, ambas entidades parecen presentar un desbalance en enzimas que degradan la matriz extracelular, como es el caso de las metaloproteinasas. Todos estos cambios histológicos son mucho más frecuentes en el caso de que la válvula tenga una insuficiencia pura con respecto a una estenosis [88, 175].

Sin embargo, a pesar de estas semejanzas estructurales, el pronóstico de la enfermedad es muy distinto: Sin cirugía cardíaca, la mediana de supervivencia en pacientes con síndrome de Marfan se sitúa en la 3ª década de la vida, siendo la causa de mortalidad más frecuente una complicación aórtica aguda, responsable de hasta el 80% de los casos fatales [176]. Por el contrario, en un estudio de seguimiento a largo plazo realizado sobre pacientes con VAB con una media de edad al inicio del estudio de 32 años, se observó que la supervivencia no era inferior a la de la población general durante los 20 años de seguimiento, con un riesgo de cirugía electiva sobre la válvula aórtica del 5% [106].

Aproximadamente, el 40% de los pacientes con síndrome de Marfan desarrollarán una disección aórtica, frente al 5% de los pacientes con VAB. Es más, el Registro Internacional de Disección Aórtica, publicado en 2004, mostró que el síndrome de Marfan era responsable del 50% de los casos de disección en pacientes con edad inferior a 40 años, mientras que la VAB solo se hallaba en el 9% en este grupo de edad, a pesar de que la VAB tiene una prevalencia 100 veces superior (1-2% frente a 0,01%) a la del síndrome de Marfan [177]. Ambas condiciones fueron identificadas como factores de riesgo de disección aórtica en pacientes jóvenes, siendo su prevalencia menor en grupos de menor edad (en pacientes > 40 años, solo un 2% estaban diagnosticados de síndrome de Marfan y en un 1% se identificó VAB).

### I.C.3. ORIGEN GENÉTICO-MOLECULAR VERSUS ORIGEN HEMODINÁMICO DE LA AORTOPATÍA ASOCIADA A VÁLVULA BICÚSPIDE.

El origen de esta entidad permanece continuamente en debate. La frecuente asociación de la VAB con patología de la pared aórtica hace que exista una tendencia a hablar de una válvulo-aortopatía [88], lo que lleva a una controvertida discusión sobre si la relación entre VAB y afectación de aorta es debida a una enfermedad aórtica intrínseca (que respondería a una base molecular) o, si por el contrario, la causa sería adquirida, en el contexto de un flujo aórtico anormal originado por la válvula bicúspide [88, 169]. De hecho, existen publicaciones que apoyan ambas corrientes:

- Por un lado, se ha observado una mayor prevalencia de enfermedad aneurismática de aorta entre familiares de primer grado de pacientes con VAB (a pesar de tener una válvula aórtica trivalva). Este hecho apoyaría la base genética de la aortopatía asociada a la VAB [78, 88]. Del mismo modo, pacientes con disfunción aórtica sobre válvula trivalva tienen una incidencia menor para el desarrollo de aneurismas de aorta torácica que aquellos con el mismo grado de disfunción sobre VAB, lo cual es sugerente de que, más allá de una causa hemodinámica que sea responsable de la dilatación aórtica, deba existir algún factor intrínseco de la pared que contribuya a ello [88].

Numerosos estudios sustentan la base genética de la dilatación aórtica proximal en pacientes portadores de VAB. Así, el estudio de Keane y colaboradores, publicado a principios de siglo, fue el primero en analizar la repercusión que tenía sobre las dimensiones aórticas la valvulopatía aórtica bicúspide, al comparar un grupo de pacientes con VAB y disfunción valvular de diferentes grados con un grupo control, portadores de válvula tricúspide y con grados comparables de su valvulopatía [178]. Se concluyó que la edad y el grado de insuficiencia aórtica constituían factores de riesgo independientes para la dilatación de la aorta ascendente, y que las dimensiones aórticas eran mayores en los pacientes con BAV.

Otro estudio de gran repercusión que apoya esta base genética fue el publicado por Loscalzo et al, quienes estudiaron 17 familias de casos con VAB y aneurismas de aorta torácica (AAT), obteniendo datos compatibles con un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, en la que 6 de esas familias presentaron, al menos, 2 personas afectas de VAB y AAT, mientras que todas las

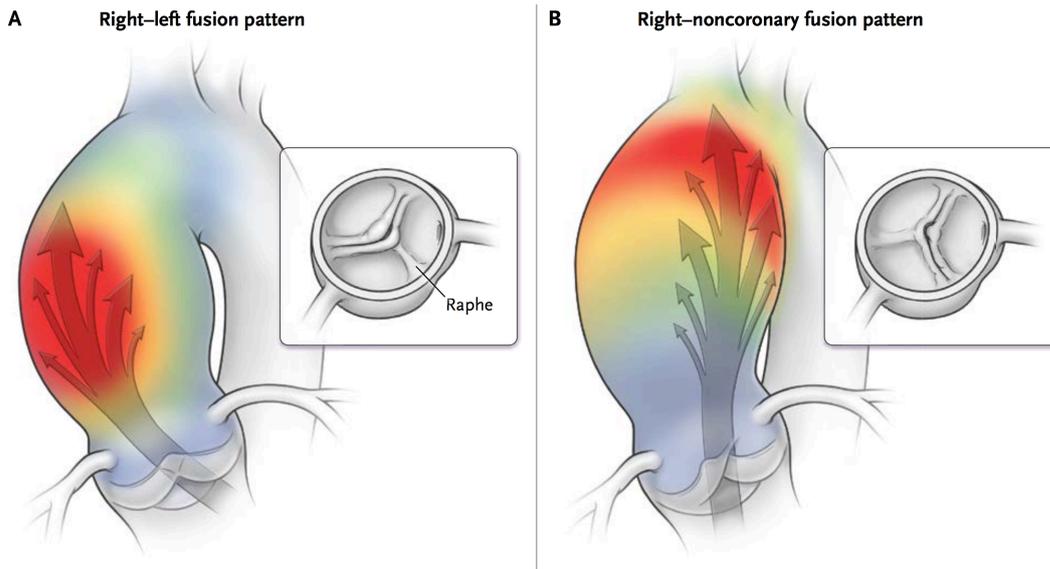
familias tuvieron al menos 1 familiar con AAT aislada [147]. Con ello, el grupo concluía que ambas afectaciones (VAB y AAT) representaban manifestaciones diferentes e independientes de una misma causa genética, recomendando un *screening* sistemático y a largo plazo realizado mediante estudio ecocardiográfico, al menos, a los familiares de primer grado de los pacientes afectados por esta enfermedad, al margen de si la válvula aórtica era o no bicúspide.

Por otro lado, aunque tras un recambio valvular aórtico la dilatación aneurismática de la aorta puede desacelerarse, es cierto que ésta no se detiene y, en ocasiones, puede dar lugar a disecciones tardías posteriores a la sustitución valvular. En este sentido, es frecuentemente controvertida la decisión quirúrgica del reemplazo de la aorta ascendente en aquellos pacientes que se tienen que intervenir de la válvula aórtica cuando ésta es bicúspide [107]. El grupo de Russo, de hecho, recomienda el reemplazo profiláctico de la aorta ascendente en pacientes con VAB que se van a intervenir de cualquier procedimiento de cirugía cardíaca mayor, en particular de valvulopatía aórtica, incluso de aquellas aortas aparentemente normales desde un punto de vista morfológico [179]. Dicha recomendación está basada en la observación de un número elevado de casos de muerte súbita (7 / 50) y disección aórtica (5 / 50) en el seguimiento a largo plazo (media de seguimiento  $234 \pm 47$  meses) de pacientes con VAB sometidos a reemplazo valvular (frente a ningún evento en el grupo de pacientes con válvulas tricúspides (VAT). Además, al final del estudio se objetivó una media de diámetro aórtico ascendente de 48,4 mm en los pacientes con VAB y de 36,8 mm en los pacientes con VAT.

- Teoría hemodinámica: Datos recientes indican que la dinámica de fluidos y el estrés generado sobre la pared aórtica es anormal en el caso de existir una VAB, incluso en los casos en que ésta sea normofuncionante. Así, incluso en aquellas válvulas bicúspides sin disfunción se observan patrones funcionales distintos a los de las tricúspides: excursión sistólica asimétrica, alto estrés o tensión en la cúspide común o el área del rafe o unos patrones de flujo desequilibrados. Esto parece apuntar que, probablemente, una VAB normofuncionante sea intrínsecamente disfuncional, generando unos patrones de flujo que contribuirían a la dilatación aórtica [88]. El grupo de Robicsek demostró, en 2012, que los cambios en la pared aórtica en los pacientes con VAB aislada no estaban presentes en el nacimiento, pero que se

desarrollaban posteriormente debido al impacto del flujo turbulento sobre la misma más que una anomalía genética del tejido conectivo [180].

El mecanismo hemodinámico subyacente en el desarrollo de esta aortopatía se ha estudiado fundamentalmente mediante RMN cardíaca. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que, incluso VAB normofuncionantes, presentan un patrón de flujo anormal que implicaría un cizallamiento sobre la pared aórtica, teniendo una localización diferente en los diferentes segmentos de la aorta en función del fenotipo VAB [171, 181, 182], además de las diferencias descritas con respecto a pacientes con VAT [183]. De hecho, en algunos estudios realizados con RMN cardíaca “*4D flow*”, se ha correlacionado la región aórtica sometida a un mayor cizallamiento por el flujo alterado en los pacientes con VAB, con aquella en la que se ha identificado una disregulación de la matriz extracelular y degeneración de las fibras elásticas. Así pues, algunos grupos comienzan a sugerir esta prueba de imagen como biomarcador no invasivo para identificar la progresión de la enfermedad y para individualizar estrategias terapéuticas. En el estudio de Xuan y cols. también se observó un mayor estrés longitudinal y circunferencial sobre la pared aneurismática en aquellos pacientes que tenían válvula aórtica bicúspide, pero el pico de estrés sobre la pared no se correlacionaba con el diámetro del aneurisma, lo que sugería que el diámetro de la dilatación aórtica en esta población podría ser un pobre predictor para disección aórtica, siendo necesario un estudio individualizado para cada paciente para el análisis de estrés sobre la pared para conseguir una adecuada valoración del riesgo de disección [184].



**Figura 32.** Características morfológicas de la dilatación aórtica en función del patrón de flujo para cada fenotipo valvular bicúspide. Figura tomada de Verma S et al. N Engl J Med, 2014 [171].

Así pues, desde hace décadas se ha identificado la asociación entre VAB y dilatación aórtica (con el consiguiente riesgo de disección), habiéndose descrito hasta un riesgo de disección de entre 5 y 18 veces mayor en poblaciones con VAB respecto a pacientes con VAT [177]. En la era prequirúrgica, se describió que, en pacientes con coartación, la disección aórtica era responsable del 19 – 23% de la mortalidad de este grupo, llegando hasta el 50% cuando la coartación se asociaba a válvula aórtica bicúspide [63]. Los mecanismos responsables de un espectro tan variado de fenotipo aorto-valvular asociado a válvula bicúspide, así como la evolución tan impredecible y variada, permanecen actualmente desconocidos. De hecho, continúa siendo uno de los principales dilemas en nuestra práctica diaria para la toma de decisiones con pacientes en cuanto a la estratificación de riesgo para eventos catastróficos (disección aórtica), para lo cual nuestras herramientas clínicas y diagnósticas demuestran ser todavía insuficientes para determinar la indicación del momento adecuado para la intervención. De este modo, mientras algunos pacientes presentan disección aórtica aguda aun teniendo diámetros aórticos menores a los umbrales aceptados para la indicación quirúrgica, otros muestran diámetros realmente elevados y, sin embargo, permanecen asintomáticos durante toda la vida o hasta estadios muy tardíos, al contrario de lo que cabría esperar [88].



## I.D. HEREDABILIDAD: CONCEPTO, COMPONENTES Y MÉTODOS DE ANÁLISIS.

Para el estudio de la herencia de las enfermedades humanas, el estudio de los familiares es una herramienta fundamental. Sin embargo, las metodologías empleadas continúan siendo controvertidas. El estudio de la heredabilidad constituye el primer paso para posteriores estudios genéticos y de riesgo familiar.

En términos generales, el valor fenotípico de un individuo (P) es el efecto combinado del valor genotípico (G) y su componente residual (donde se incluyen los factores ambientales) (E):

$$P = G + E$$

El valor genotípico es el efecto combinado de todos los efectos genéticos (incluyendo los genes del núcleo, los genes mitocondriales y las interacciones entre los genes). Así, a menudo se subdivide en un componente aditivo (A) y un componente de dominancia (D). El efecto aditivo describe el efecto acumulativo de los genes individuales, mientras que el efecto dominante es el resultado de las interacciones entre los genes. La desviación ambiental, a su vez, se puede subdividir en un componente ambiental puro (E) y un factor de interacción (I), que describe la interacción entre los genes y el ambiente. Con ello, la ecuación quedaría del siguiente modo:

$$P = A + D + E + I$$

Si bien no es posible determinar la contribución de estos componentes en un único individuo, sí pueden ser estimados en poblaciones enteras mediante la estimación de las varianzas de los componentes:

$$\sigma_P^2 = \sigma_G^2 + \sigma_E^2 = \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_E^2 + \sigma_I^2$$

La proporción del componente genético en la varianza fenotípica total ( $\sigma_P^2$ ) es la heredabilidad. Es decir, la heredabilidad de un rasgo fenotípico es la proporción en que dicho rasgo se explica por un factor genético [185].

Se puede distinguir entre:

- Heredabilidad en sentido estricto ( $h^2$ ), que se refiere solo a la proporción de varianza genética aditiva:

$$h^2 = \sigma_A^2 / \sigma_P^2$$

$h^2$  refleja el grado en que los genes transmitidos de los padres determinan el fenotipo de su hijos y da una indicación de cómo un rasgo responderá a la selección natural o artificial.

Desde aquí, también se puede estimar la proporción de la varianza fenotípica atribuible a factores no genéticos, según la fórmula:

$$e^2 = 1 - h^2$$

- Heredabilidad en sentido amplio ( $H^2$ ), que se refiere a todos los componentes de la varianza genética.

$$H^2 = \sigma_G^2 / \sigma_P^2$$

$H^2$  representa la cantidad de variación atribuible a la genética si individuos genéticamente idénticos estuvieran expuestos a múltiples ambientes, como en el caso en que gemelos monozigóticos fuesen separados.

Las heredabilidades estimadas en diferentes patologías son específicas para cada enfermedad, población y otras circunstancias particulares de las que deriva la enfermedad aunque, a menudo, se encuentran en un término medio entre los teóricos extremos de 0 y 1 [186].

Hemos de tener en cuenta la gran heterogeneidad de la forma de expresión de las distintas enfermedades humanas. Así, algunas de ellas pueden presentarse de forma

dicotómica (0 ó 1, ausencia ó presencia de enfermedad), mientras que otras pueden manifestar diferentes grados de severidad, lo que permite realizar una clasificación en un gran número de clases fenotípicas. Finalmente, en ocasiones se define la presencia de enfermedad a partir de un umbral establecido para un parámetro clínico (por ejemplo, aquél que define el umbral para considerar aneurisma de aorta dentro de una escala continua de valores de diámetros aórticos) [186].

Existen 4 principales diseños que permiten estimar la heredabilidad de la enfermedad: correlación tetracórica, método de gemelos, método de Falconer y modelo lineal mixto. Es importante recordar que estos diferentes métodos (cada uno con sus diferentes fuentes potenciales de sesgos), combinados con diferencias en estrategias de muestreo, bajo tamaño muestral o una diferente interpretación genética, puede dar lugar a estimaciones que, en ocasiones, aporten solamente una mayor dosis de confusión que de comprensión. Esto se puso de manifiesto en un artículo publicado por Smith et al en 1972, en un estudio que pretendía estimar la heredabilidad de la diabetes usando familiares de primer, segundo y tercer grado. Tras obtener estimaciones entre 0,19 y 1,02, declaró que *“el rango de las estimaciones de heredabilidad de los diferentes tipos de familiares plantea dudas tanto sobre los datos recopilados como sobre los métodos de análisis utilizados”* [187].

- Correlación tetracórica [186]: Método que se basa en la correlación de la enfermedad en parejas de familiares de un tipo frente a una muestra de la población general tomada al azar. Ignora la contribución de los factores dominantes y ambientales comunes y, por tanto, sobreestima la estimación de  $h^2$ . Se realiza mediante pruebas de  $\chi^2$  de Pearson en tablas 2 x 2 y solo es aplicable a rasgos binarios o a variables cuantitativas dicotomizadas. Además, no permite estimar la verdadera prevalencia de la enfermedad.
- Método de gemelos [188]: Válido para rasgos cuantitativos y binarios. Se basa en la comparación de la semejanza entre gemelos y mellizos (mono o dizigóticos, respectivamente). Es la correlación entre el fenotipo de un individuo y su gemelo o mellizo; cuanto mayor es la correlación mayor será la heredabilidad. Es un método que asume un entorno común entre gemelos y mellizos, lo que permite excluir el efecto que los factores ambientales pudieran tener sobre el valor fenotípico global.

Asimismo, las tasas de concordancia entre los pares de gemelos pueden no ser adecuadas cuando el reclutamiento no es completo.

- Método de Falconer [189, 190, 191]: Basado en la teoría de la selección. Existen ocasiones en las que los pacientes son reclutados para un estudio de prevalencia una vez son diagnosticados en una consulta médica. A partir de entonces, el investigador identifica a los familiares de este caso índice e inicia el estudio de prevalencia entre familiares. Así, en esta estrategia no se seleccionan parejas de familiares sanos, generando una muestra censurada que requiere un enfoque analítico diferente. Este método compara la distribución normal en la población de familiares de afectados con la que sería la distribución normal de la población de acuerdo a la prevalencia de la enfermedad. Se suele emplear para rasgos binarios. Las principales fuentes de sesgo en el método de Falconer son los factores ambientales familiares comunes y el reclutamiento. Además, este método de selección implica que la distribución de la propensión a padecer la enfermedad entre los casos índice y entre sus familiares está sesgada y que se reduce la varianza de esta propensión entre los familiares. Las ecuaciones de Falconer subestiman la correlación entre parientes en un 10%.
- Modelos lineales mixtos [186]. Hasta ahora, los métodos explicados solo son aplicables sobre pedigrís en los que los datos se estructuran en familias con el mismo tamaño muestral. Estos modelos lineales mixtos, sin embargo, ofrecen un marco unificado para manejar pedigrís complejos de diferentes tamaños y estructuras. De este modo constituyen modelos más flexibles, siendo válidos tanto para rasgos cuantitativos como binarios. Estima los componentes de la varianza fenotípica de la población de familias afectadas mediante el uso de modelos bayesianos, máxima verosimilitud (MV) o máxima verosimilitud restringida (MVR) (siendo estos dos últimos los más empleados en la práctica habitual), y calcula la heredabilidad como la proporción del componente genético de esta varianza. Si bien suponen los modelos más fiables, no están exentos de sesgos. Así, los modelos de MV inflan las estimaciones de la heredabilidad mediante la infraestimación del componente ambiental si bien, los nuevos modelos de MVR eliminan dicho sesgo al maximizar solo la parte de la probabilidad que no depende de los efectos fijos (por ejemplo, sexo o edad). A esta probabilidad se le denomina probabilidad residual. Otra fuente de sesgo común a los métodos de MV y MVR se basa en que la metodología

restringe las estimaciones de los componentes de la varianza para que estén dentro de los valores del parámetro. En este sentido, dado que las variaciones no pueden ser negativas, cuando las estimaciones son negativas, se fijan en cero, dando lugar a estimaciones sesgadas hacia arriba. Sin embargo, el sesgo generalmente es pequeño, por lo que no suele tener implicación en los resultados obtenidos.

**II. FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO  
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## II.A. FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO.

La coartación de aorta y la válvula aórtica bicúspide son lesiones congénitas del tracto de salida de ventrículo izquierdo que, a menudo, se presentan asociadas. Algunas observaciones clínicas apoyan la teoría de que ambas lesiones tienen un origen embriológico y/o genético común. Asimismo, se conoce que alteraciones de la aorta ascendente y torácica se asocian a ambas cardiopatías congénitas, constituyendo un espectro de lesiones o complicaciones de la pared aórtica, actualmente también denominada aortopatía, entre las que se encuentra la dilatación aórtica. La patogenia de estas complicaciones en la aorta de los pacientes con patología congénita obstructiva del lado izquierdo del corazón permanece incierta, y se postula un doble mecanismo: Aunque se reconoce que la presencia de una válvula aórtica bicúspide en un paciente con coartación aórtica altera significativamente el flujo en aorta torácica y magnifica cambios estructurales en la pared arterial que favorecen el desarrollo de complicaciones arteriales (mecanismo hemodinámico), se ha sugerido un proceso biológico que ocurre a nivel celular y que tiene un origen genético subyacente como causa de estas complicaciones (proceso genético).

Actualmente permanece controvertida, en nuestro sistema sanitario, la rentabilidad de realizar un estudio familiar para despistaje de complicaciones valvulares y/o aórticas en los familiares de primer grado de pacientes con válvula bicúspide. En la coartación de aorta el screening familiar ni siquiera se contempla. Además, desconocemos si se debería realizar un seguimiento prolongado en el tiempo a los familiares en el caso de no presentar alteraciones en el momento del estudio para despistar la aparición de dilatación progresiva de aorta ascendente, evitando posibles complicaciones graves. Por otro lado, es evidente que el estudio de la herencia en las cardiopatías está adquiriendo cada vez mayor relevancia. La ausencia de un patrón de herencia determinado y, en la mayoría de los casos, de mutaciones conocidas asociadas a estas lesiones, genera gran inquietud entre los pacientes, los familiares y el propio colectivo médico, dificultando a menudo el consejo genético.

Con todo ello, resulta necesario determinar si los familiares de primer grado de pacientes con coartación aórtica tienen un riesgo aumentado de presentar aortopatía, y si este riesgo se magnifica en las lesiones más extremas del espectro, como son la coartación asociada a una válvula aórtica bicúspide. En otras palabras, si ese riesgo

aumentado de aortopatía en familiares se debe a la asociación con una válvula aórtica bicúspide o a la coartación aórtica per se.

## **II.B. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.**

### **II.B.1. HIPÓTESIS.**

1. La aortopatía en pacientes con coartación de aorta, con o sin válvula aórtica bicúspide, tiene base genética (además de biomecánica). Por ello, tanto los pacientes como sus familiares presentarán mayor riesgo de aortopatía respecto de la población general (los familiares, incluso a pesar de no presentar válvula aórtica bicúspide ni coartación aórtica).
2. La coartación aórtica y la válvula aórtica bicúspide son patologías con base genética, de modo que los familiares de pacientes afectados tendrán mayor probabilidad de padecerlas respecto de la población general.
3. Una misma alteración genética puede expresarse fenotípicamente como distintas cardiopatías congénitas. Así, la coartación de aorta y la válvula aórtica bicúspide constituyen parte del espectro de una arteriopatía difusa y pueden ser explicadas por alteraciones genéticas comunes. Los pacientes con CoAo y VAB constituyen el extremo más severo del espectro en los que será más probable identificar la asociación familiar y el modo de herencia.

### **II.B.2. OBJETIVOS.**

#### Objetivo general.

- ✓ Estudiar la prevalencia en nuestro medio de aortopatía en familiares de primer grado de pacientes con coartación aórtica, con o sin válvula aórtica bicúspide, analizando el papel de la agregación familiar y otros posibles factores favorecedores en la dilatación aórtica.

### Objetivos específicos.

- ✓ Estudiar la recurrencia de cardiopatías congénitas y/o aortopatía (dilatación de aorta) en familiares de primer grado de pacientes con coartación aórtica y analizar sus diferencias en función del fenotipo valvular aórtico del caso probando.
- ✓ Analizar las variables que intervienen en la dilatación aórtica y establecer un modelo predictivo que nos permita identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar en mayor medida de un seguimiento para despistaje de aortopatía.
- ✓ Describir el fenotipo valvular aórtico y relacionarlo con el de dilatación aórtica.
- ✓ Determinar la incidencia o riesgo de recurrencia de cardiopatía congénita y/o aortopatía en las familias:
  - Analizar diferencias en la agregación familiar para cardiopatía congénita y/o aortopatía entre las familias de probandos con CoAo aislada y en los casos de CoAo asociada a VAB.
  - Comparar dicha agregación familiar con la descrita en la bibliografía en familiares de probandos con VAB aislada.
- ✓ Examinar las diferencias en el fenotipo de aorta ascendente en los probandos con CoAo y en los probandos con CoAo y VAB.
- ✓ Analizar la frecuencia de aortopatía y la congruencia en el fenotipo con el caso índice en los familiares de primer grado.
- ✓ Comparar estos datos entre los familiares de pacientes con coartación aislada frente al de los familiares de pacientes con coartación y VAB.
- ✓ Analizar la congruencia en el fenotipo de la VAB de los familiares de ambos grupos.

### **III. METODOLOGÍA**



### **III.A. TIPO Y MARCO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal, observacional, con carácter multicéntrico, llevado a cabo en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena, dentro de la Unidad Intercentros de Cardiopatías Congénitas del Adulto (UCCA) del Área del Corazón de Sevilla. La UCCA es una unidad multidisciplinar integrada por los Servicios de Cardiología Infantil, Cirugía Cardíaca de Cardiopatías Congénitas y Cardiología General. En ella son atendidos pacientes con cardiopatías congénitas procedentes de toda Andalucía Occidental y actualmente es Centro de referencia Nacional (CSUR) en atención integral al adulto con alguna cardiopatía congénita. La UCCA lleva en funcionamiento desde 2012 y, durante este tiempo, se han valorado y seguido más de 2.000 pacientes con cardiopatías congénitas.

### **III.B. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PERIODO DE INCLUSIÓN. METODOLOGÍA DE MUESTREO SECUENCIAL. DEFINICIÓN DE PROBANDO Y DE FAMILIA AFECTA.**

La población de probandos de nuestro estudio ha sido seleccionada a partir de los pacientes diagnosticados de coartación aórtica identificados en la base de datos de la Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto (UCCA) hasta la fecha de 31 de diciembre de 2016.

El estudio ha consistido en un cribado familiar mediante obtención de historia clínica (incluyendo la realización de un árbol genealógico extenso para cada probando), además de la realización de una anamnesis detallada, exploración y realización de un ecocardiograma a los familiares de primer grado del caso índice, con extensión – según un muestreo secuencial – a familiares de segundo grado.

### Criterios de inclusión de probandos y muestreo secuencial de familiares.

Los casos índice a estudiar fueron pacientes incluidos en la base de datos de la Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto (UCCA) en el periodo descrito, con diagnóstico de coartación aórtica. Éstos se estudiaron en dos grupos: aquellos con diagnóstico definitivo de válvula aórtica bicúspide (Grupo I) y aquellos con válvula aórtica tricúspide (Grupo II).

Inicialmente, tras seleccionar los casos índice, se mantuvo una entrevista en la que se realizó una historia clínica detallada que incluyó la realización del árbol genealógico familiar lo más exhaustivo posible, con el fin de detectar familiares afectados de enfermedad cardiaca. En la misma visita se completó el estudio con la exploración física y la realización de un estudio ecocardiográfico. En todos los casos fue obtenido el consentimiento informado correspondiente para entrar en el estudio. En un segundo paso, se contactó y explicó el estudio a los familiares de primer grado, con el fin de extremar la información genealógica de la familia y obtener el consentimiento para su inclusión en el estudio, realizando entonces la correspondiente historia clínica, exploración física y ecocardiograma, dado que en estas enfermedades a menudo el paciente se mantiene asintomático durante años y podrían no estar diagnosticados. Se preveía una inclusión media de 3,5 miembros por familia y 2 – 3 generaciones de cada familia en la mayor parte de los casos. Cuando se identificaba a un familiar de primer grado afecto, sus familiares de primer grado eran reclutados para estudio clínico-ecocardiográfico (correspondientes a familiares de segundo o tercer grado del caso índice), de modo que el reclutamiento de familiares era secuencial en función de la identificación de nuevos afectados de enfermedad (“muestreo secuencial”), tal y como se había realizado en estudios anteriores (Cripe et al. J Am Coll Cardiol, 2004 [133]).

### Criterios de exclusión .

Fueron excluidos del estudio aquellos casos con diagnóstico no definitivo de coartación o de válvula aórtica bicúspide. También aquellos potenciales casos con anomalías citogenéticas conocidas (síndrome de Down), aquellos con síndromes de herencia

mendeliana, que incluyen enfermedades del colágeno asociadas a afectación aórtica (síndrome de Marfan, Ehler-Danlos) y aquellos con lesiones cardíacas complejas asociadas (que pudieran suponer alteraciones hemodinámicas significativas), clasificadas como moderadas o graves según la conferencia de consenso canadiense sobre cardiopatías congénitas del adulto llevadas a cabo en 1996 [192], tal y como se detallan a continuación (tablas 8 – 10). No se consideraron criterios de exclusión ni las alteraciones morfológicas de la válvula mitral ni la estenosis subaórtica al considerarse que estas lesiones forman parte del mismo espectro de la cardiopatía objeto de nuestro estudio (lesiones obstructivas del lado izquierdo no sindrómicas). Finalmente, fue criterio de exclusión la incapacidad por parte del paciente o familiar para otorgar su consentimiento informado o bien su manifestación de rechazo para el estudio.

#### **Enfermedad nativa**

- Comunicación interauricular o foramen oval permeable aislados
- Comunicación interventricular pequeño aislado (sin lesiones asociadas)
- Enfermedad aislada valvular aórtica, congénita
- Enfermedad aislada valvular mitral, congénita (exc. válvula en paracaídas, hendidura mitral)
- Estenosis pulmonar leve

#### **Lesiones reparadas**

- Comunicación interauricular tipo *ostium secundum* o seno venoso reparado, sin defectos residuales
- Comunicación interventricular reparado, sin defectos residuales
- Conducto arterioso previamente ligado u ocluido

---

**Tabla 8.** Cardiopatías congénitas simples, según clasificación de la conferencia de consenso canadiense sobre cardiopatías congénitas del adulto de 1996. Traducido de Warnes CA. J Am Coll Cardiol, 2001 [193].

- Anomalia de Ebstein
- Canales aurículo – ventriculares (completos o parciales)
- Coartación de aorta
- Comunicación interauricular tipo *ostium primum*
- Comunicación interauricular tipo seno venoso
- Conducto arterioso persistente (no cerrado)
- Drenaje venoso pulmonar anómalo, total o parcial
- Estenosis subaórtica / supra valvular aórtica (exc. miocardiopatía hipertrófica obstructiva)
- Estenosis valvular pulmonar (moderada o grave)

Fístula / aneurisma de senos de Valsalva  
Insuficiencia valvular pulmonar (moderada o grave)  
Obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho de significación  
Tetralogía de Fallot  
Túnel aorto – ventricular  
Comunicación interventricular con:  
    Ausencia de válvula (s)  
    Insuficiencia aórtica  
    Coartación de aorta  
    Patología de la válvula mitral  
    Obstrucción del tracto de salida de ventrículo derecho  
    *Straddling* de la válvula mitral / tricúspide  
    Estenosis subaórtica

---

**Tabla 9.** Cardiopatías congénitas moderadas, según clasificación de la conferencia de consenso canadiense sobre cardiopatías congénitas del adulto de 1996. Traducido de Warnes CA. J Am Coll Cardiol, 2001 [193].

Atresia mitral  
Atresia pulmonar (todas las formas)  
Atresia tricúspide  
Cardiopatía congénita cianósante, cualquier forma  
Cirugía de Fontan  
Conductos, valvulados o no valvulados  
Enfermedad obstructiva vascular pulmonar  
Síndrome de Eisenmenger  
Trasposición de las grandes arterias  
Truncus arteriosus / hemitruncus  
Ventrículo de doble salida  
Ventrículo único  
Otras anomalías en la conexión aurículo – ventricular o ventrículo – arterial no incluidas previamente (ej. Corazón en crisscross, isomerismo, heterotaxia, inversión ventricular)

---

**Tabla 10.** Cardiopatías congénitas complejas, según clasificación de la conferencia de consenso canadiense sobre cardiopatías congénitas del adulto de 1996. Traducido de Warnes CA. J Am Coll Cardiol, 2001 [193].

### Definición de familia afectada.

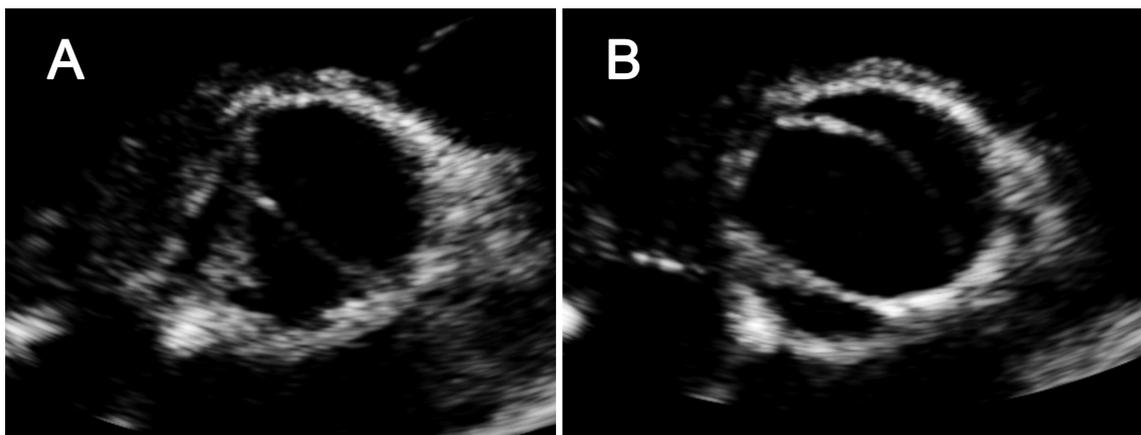
Se consideró “familia afectada” a aquella (estudiada según el método de muestreo secuencial) en la que se identificó cualquier cardiopatía congénita o signos de aortopatía

en el caso de familiares de primer grado (si bien se reclutó a la mayor cantidad de familiares de segundo grado disponibles, debido a la baja cohorte que finalmente entraron a formar parte del estudio, se decidió excluirlos de análisis posteriores).

Es importante señalar que, aquellos familiares a los que no hubiéramos podido estudiar directamente por algún motivo ajeno al propio investigador (fallecimiento, residencia en otra ciudad o país, etc) eran incluidos en el estudio siempre que dispusiéramos de documentación clínica suficiente sobre su cardiopatía.

#### Criterios diagnósticos para válvula aórtica bicúspide.

El diagnóstico definitivo de válvula aórtica bicúspide exigía la identificación ecocardiográfica correcta en proyección transversal de 2 velos durante la sístole (imagen característica en “boca de pez”), así como dos comisuras y una apertura elíptica. Otras características morfológicas sirvieron de apoyo diagnóstico (prolapso de un velo, cierre excéntrico...), pero en ausencia de las anteriores, sólo se consideró posible VAB, y no fueron incluidos en el registro. Las imágenes fueron obtenidas por ETT. La realización de ETE no se justificó con el objetivo aislado de confirmar VAB con fines de investigación.



**Figura 33.** Estudio ecocardiográfico mostrando una válvula aórtica bicúspide (tipo 1 de la clasificación de Schaefer [95] y tipo 0 de la clasificación de Sievers [97], con dos velos y dos comisuras, sin rafes. A, válvula cerrada. B, válvula abierta, con la imagen característica “en boca de pez”. Imagen propia (paciente grupo I, caso 2).

La válvula aórtica se consideraba de morfología indeterminada cuando en las distintas pruebas evaluadas (diferentes técnicas de imagen, informes quirúrgicos o anatómo-patológicos) había una información insuficiente para determinar el fenotipo concreto.

Los individuos con VAB intervenida solo fueron incluidos en el registro en los casos en que fue posible confirmar el diagnóstico definitivo de VAB mediante informe de cardiología o imágenes de ecocardiograma previos a la intervención que cumplieran estos requisitos, o bien mediante confirmación anatómo-patológica de la pieza obtenida en la cirugía.

#### Diagrama de flujo de pacientes en nuestro estudio.

Un total de 146 pacientes con diagnóstico de coartación de aorta fueron identificados en la base de datos de la Unidad Intercentros de Cardiopatías Congénitas del Adulto del Área del Corazón de Sevilla, suponiendo un 8,6% del total de pacientes adultos con cardiopatías congénitas en seguimiento en esta unidad. 7 pacientes fueron excluidos del estudio:

- 5 al no haberse podido determinar el fenotipo valvular aórtico (bien por mala calidad de imagen en estudios ecográficos, bien porque eran portadores de prótesis mecánicas y no disponíamos de estudios previos).
- 2 por diagnóstico definitivo de pseudocoartación de aorta (en base a un estudio previo mediante RMN).

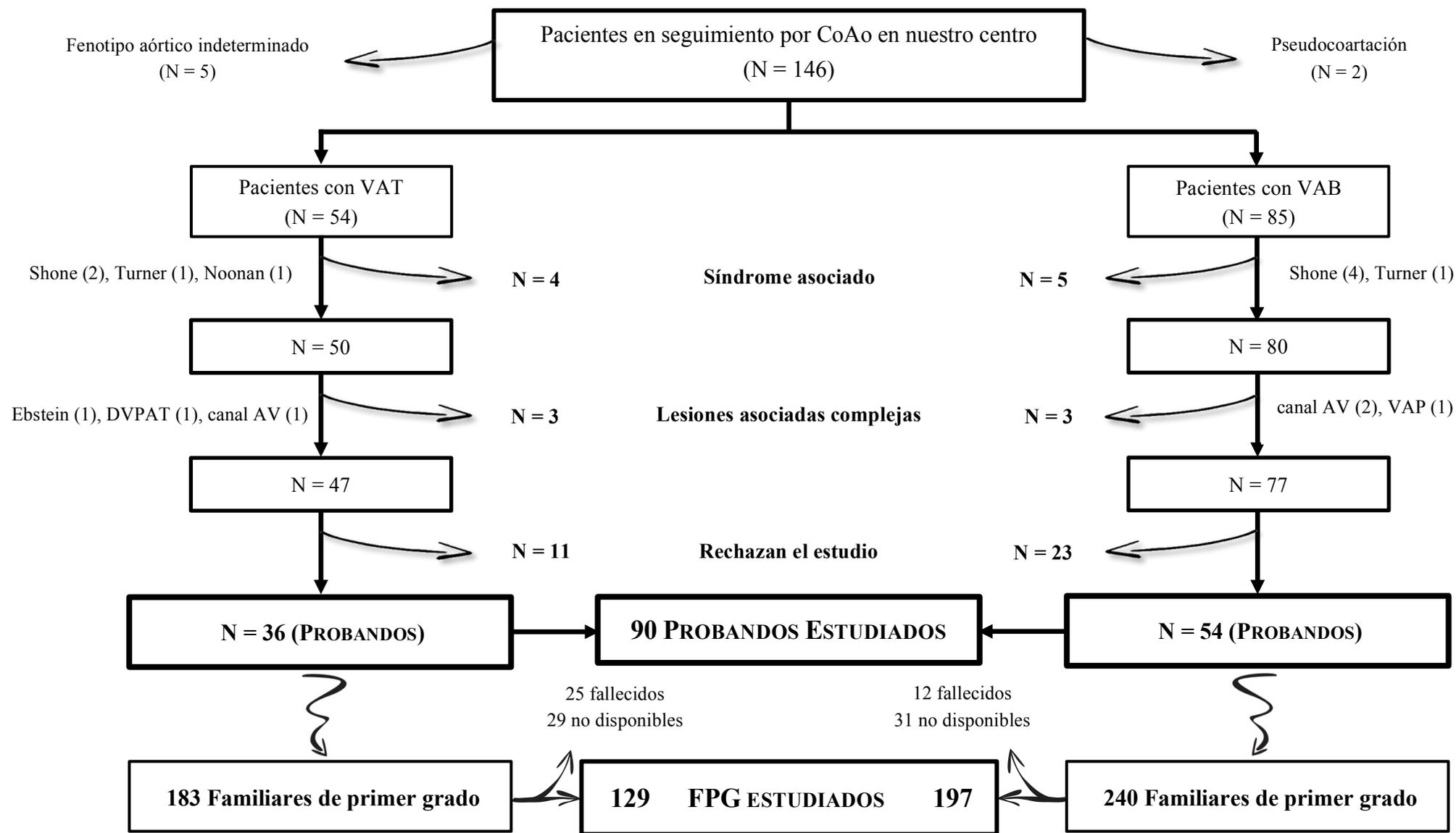
De los 139 pacientes con diagnóstico definitivo de coartación aórtica y con una morfología valvular aórtica conocida (bicúspide o tricúspide) se excluyeron a 9 por presentar síndromes de herencia mendeliana o relacionados con la presencia de aortopatía y a 6 pacientes por presentar otras cardiopatías congénitas clasificadas como moderadas o graves según la conferencia de consenso canadiense sobre cardiopatías congénitas del adulto llevadas a cabo en 1996 [192], tal y como se ha detallado previamente. 34 pacientes rechazaron participar en el estudio. Con ello, fueron 90 los pacientes que, finalmente, constituyeron el grupo de probandos, de los que 54 tenían VAB (grupo I) y 36 VAT (grupo II).

326 familiares de primer grado (FPG) fueron estudiados (lo que supone un 70,1% del total de FPG de esta población), de los cuales 197 pertenecían al grupo I y 129 al grupo II (figura 34). De los 139 FPG no estudiados, 37 (26,6% de este grupo) habían fallecido. Asimismo, se analizaron 43 familiares de segundo grado (32 pertenecientes al grupo I y 11 al grupo II), que no fueron incluidos en el análisis porque no constituían una muestra representativa del total de los familiares de segundo grado de los probandos. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro.

### Recogida de datos.

Tal y como ya ha quedado expuesto, los casos índice fueron seleccionados a partir de la base de datos propia de la UCCA del Área del Corazón de Sevilla. En la primera entrevista se realizó una anamnesis completa, exploración y estudio ecocardiográfico de los casos. Asimismo, se realizó el árbol genealógico familiar lo más exhaustivo posible (se adjuntan como “*anexo I*”), con el fin de detectar familiares afectos, como se ha explicado en el apartado anterior. En un segundo tiempo, se mantuvo una entrevista con los familiares de primer grado del caso (padres, hermanos e hijos) en la que se completaba la información familiar y se realizó a éstos anamnesis, exploración física y estudio ecocardiográfico. A todos los casos y familiares estudiados se les había explicado previamente este proyecto, con el fin de poder obtener su consentimiento informado (*anexo II*). El ecocardiograma y la realización del árbol genealógico o pedigrí se realizaron según las instrucciones del protocolo adjunto en la sección *Anexos*.

La recogida de los datos de anamnesis, exploración y ecocardiograma transtorácico se amplió en cada familia según se ha explicado en el punto “Criterios de inclusión de probandos y muestreo secuencial de familiares”, en función de la detección de familiares afectos de la enfermedad.



**Figura 34.** Diagrama de flujo de pacientes.

**VAT** válvula aórtica tricúspide, **VAB** válvula aórtica bicúspide, **Shone** síndrome de Shone, **Turner** síndrome de Turner, **Noonan** síndrome de Noonan, **Ebstein** enfermedad de Ebstein, **DVPAT** drenaje venoso pulmonar anómalo total, **canal AV** defecto septal aurículo-ventricular, **VAP** ventana aorto-pulmonar, **FPG** familiares de primer grado.

### III.C. VARIABLES ESTUDIADAS.

Se creó una base de datos electrónica muy exhaustiva para el registro de las variables. Se muestran, a continuación, las diferentes variables analizadas.

#### **Variables identificativas**

- ✓ Identificación
- ✓ Probando / familiar
- ✓ Grado de consanguinidad con respecto al probando
- ✓ Fecha de visita
- ✓ Número de familiares estudiados y no estudiados

#### **Variables clínicas**

- ✓ HTA
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Dislipemia
- ✓ Hábito tabáquico
- ✓ Cardiopatía isquémica
- ✓ Tratamiento médico
- ✓ Tratamiento quirúrgico / intervencionista previo

#### **Variables demográficas**

- ✓ Sexo
- ✓ Fecha de nacimiento. Edad

#### **Variables antropométricas**

- ✓ Peso
- ✓ Talla

#### **Variables derivadas del examen exploratorio**

- ✓ Frecuencia cardiaca
- ✓ Presión arterial
- ✓ Diferencia significativa de la presión arterial interbraquial (>30 mmHg)
- ✓ Ausencia o retraso de los pulsos femorales
- ✓ Presencia de soplo cardíaco

---

**Tabla 11.** Variables generales analizadas.

#### **Variables ecocardiográficas ¶**

- ✓ Fenotipo valvular aórtico
- ✓ Calcificación valvular aórtica
- ✓ Función valvular aórtica
- ✓ Morfología de aorta ascendente y arco aórtico
- ✓ Dimensiones de aorta torácica (TSVI, anillo, senos de Valsalva, porción tubular ascendente, arco aórtico, aorta torácica descendente)
- ✓ Función ventricular (izquierda, derecha)
- ✓ Otras patologías: gradiente en TSVI / TSVD, gradiente supra valvular aórtico, presencia de coartación, patología mitral, patología pulmonar, patología tricuspídea, CIA, CIV, ductus perisistente, VCSI persistente, cabalgamiento aórtico, arteria subclavia aberrante, otras cardiopatías congénitas.

---

**Tabla 12.** Variables ecocardiográficas analizadas.

¶ En caso de que no se pudiera estudiar al paciente por algún motivo ajeno al propio investigador (fallecimiento, residencia en otra ciudad o país, etc), pero que se pudiera disponer de un reciente estudio clínico y ecocardiográfico, eran incluidos en el estudio siempre que dispusiéramos de documentación clínica suficiente sobre su cardiopatía.

---

**TSVI** tracto de salida de ventrículo izquierdo, **TSVD** tracto de salida de ventrículo derecho, **CIA** comunicación interauricular, **CIV** comunicación interventricular, **VCSI** vena cava superior izquierda.

#### Definiciones de variables generales.

- Identificación: Hace referencia a la codificación de los probandos y familiares. Cada probando incluido fue identificado con un número (1, 2, 3...), si se trataba de un paciente del grupo I (antecedente de CoAo y VAB) o la letra C seguida de un número (C1, C2...) en pacientes del grupo II (antecedentes de CoAo y VAT). Los números se incluyen de forma consecutiva, en función del probando estudiado. A ese número le siguen las siglas del nombre del paciente. Así, la codificación 1 – MGA, indicaría que se trata del probando número 1, dentro del grupo I, y siendo MGA las siglas de su nombre y apellidos.

Los familiares de primer o segundo grado sometidos a cribado fueron identificados con dos números (el primero coincidía con el del probando asociado (1, 2 ... ó C1, C2..., en función del grupo al que pertenece el caso índice) y el segundo sería el número consecutivo asignado a cada uno de los familiares incluidos en el registro), junto a las siglas del nombre. Así, la codificación C2 – 4 RFD indicaría que se trata de un familiar del probando 2 del grupo II, donde 4 sería el número de familiar estudiado y RFD las siglas del nombre del individuo.

Los familiares de primer grado en los que se realizó diagnóstico de familiar afecto de enfermedad fueron candidatos a estudio de sus familiares de primer grado, que se identificaron mediante un tercer número (ejemplo: 18 – 2 – 1 APL).

- Hipertensión arterial: Presión arterial documentada mayor de 140 / 90 mmHg en el miembro superior derecho en condiciones de reposo [194] o la documentación de una respuesta hipertensiva con el esfuerzo, con cifras mayores de 210 mmHg (en hombres) o de 190 mmHg (en mujeres) en el máximo esfuerzo [195].
- Diabetes: Se recogió como una variable cualitativa, indicando el tratamiento seguido por el paciente, acorde con el algoritmo de tratamiento farmacológico propuesto por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en 2018 [196]. Para la

simplificación de los resultados, se analizó posteriormente como presencia / ausencia de diabetes.

- Dislipemia: El diagnóstico se establecía en función de si estaba indicada la prescripción de intervenciones en el estilo de vida o de la toma de medicación para unos niveles dados de LDL, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis; de este modo, en pacientes de bajo riesgo se consideraban niveles superiores a 190 mg/dL para iniciar intervención y, en los de muy alto riesgo, superiores a 70 mg/dL [197].
- Hábito tabáquico: Se agruparon los valores de esta variable en tabaquismo activo (pacientes que fumaban en el momento del estudio o que hubieran abandonado el hábito tabáquico hacía menos de 6 meses) o no tabaquismo.
- Cardiopatía isquémica: Evidencia de enfermedad coronaria documentada mediante angiografía o prueba de detección de isquemia.

#### Variables ecocardiográficas principales.

Un cardiólogo integrado en la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Universitario Virgen del Rocío realizó un estudio convencional y dirigido hacia nuestras variables de interés. Para ello, se emplearon indistintamente dos equipos de ecocardiografía: General Electric Vivid 7<sup>®</sup> y Philips iE33<sup>®</sup>. Las imágenes fueron almacenadas para su posterior estudio (ver *Anexo III*: Protocolo de obtención de imágenes ecocardiográficas).

Se empleó especial atención en definir la morfología de la válvula aórtica, diámetros diastólicos de anillo aórtico, senos de Valsalva, unión sino-tubular y aorta ascendente tubular. Con ecografía Doppler se valoró la presencia de estenosis y/o insuficiencia aórtica y su grado de severidad. Asimismo, se realizó estudio morfológico del arco aórtico desde plano supraesternal y una evaluación morfológica y funcional sobre el resto de estructuras cardíacas con el fin de satisfacer todas las variables recogidas, cuya sistemática se precisa en los siguientes apartados.

- Calcificación valvular aórtica: El sistema empleado en nuestro estudio para el análisis del grado de calcificación valvular aórtica se basa en la clasificación desarrollada por Yousry y colaboradores [115], la cual ha sido descrita previamente en la introducción (página 60). En la siguiente se desarrolla este sistema de puntuación.

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
1	Normal
2	Engrosamiento (o esclerosis) valvular, sin calcificación evidente
3	Ligera calcificación (con punto (s) pequeño (s) de calcio, que no exceda (n) la tercera parte del área del velo)
4	Moderada calcificación (el calcio no excede las dos terceras partes del área del velo)
5	Severa calcificación (la calcificación cubre más de las dos terceras partes del área del velo)

**Tabla 13.** Sistema de puntuación para la calcificación valvular aórtica [115].

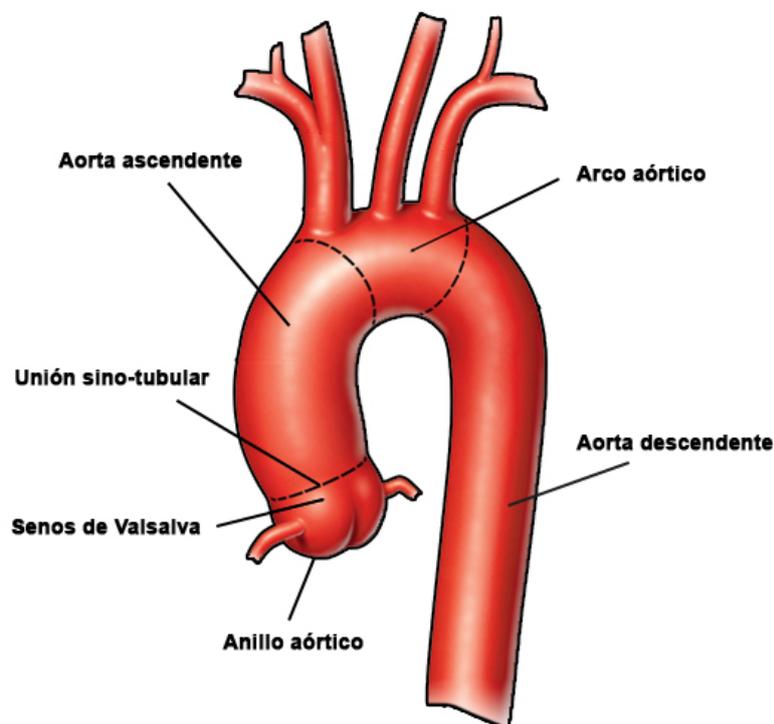
- Función valvular aórtica: Esta valoración se resume en la capacidad de competencia valvular aórtica en cuanto a su apertura y cierre. En ambos casos, la falta de funcionalidad en uno u otro sentido (o en ambos), se clasifica en grado ligero, moderado o grave, según los criterios establecidos por la Asociación Europea de Ecocardiografía [198, 199].

En el caso concreto de la insuficiencia y con vistas a una posible reparación quirúrgica, resultaría interesante determinar el mecanismo exacto que la produce. En estos casos, es habitual la necesidad de realizar una ETE para poder determinarlo con precisión. En nuestro estudio, se realizó este estudio invasivo en aquellos pocos casos que estaban siendo estudiados con vistas a una eventual cirugía de reparación valvular.

- Medición de la aorta torácica: Se realizaron mediciones, mediante ecocardiografía bidimensional con imagen ampliada, en distintos niveles de la aorta para analizar su

morfología y las distintas dimensiones, y así poder determinar la existencia de dilatación a algún nivel (cabe destacar que los valores del arco aórtico fueron obtenidos, en algunos casos, por mediciones realizadas en TAC o RMN, en caso de tener mala ventana ecocardiográfica y haberse realizado estas pruebas por cualquier otro motivo) (**figura 35**):

- Anillo aórtico: Medición realizada desde el borde interno hasta el borde interno, a nivel del implante de las sigmoideas y en protosístole.
- Senos de Valsalva, unión sino-tubular (en el punto en el que los senos de Valsalva se continúan con la aorta tubular), porción tubular ascendente (en el máximo diámetro visualizado. Siempre que fuera posible, al menos a 4 cm del plano valvular) y arco aórtico. En los casos en que se consiguiera adecuada visualización, también se tomaron medidas a nivel de aorta torácica descendente. Todas estas mediciones fueron llevadas a cabo de borde interno a borde interno, en telediástole.



---

**Figura 35.** Imagen de la aorta, desde su salida hasta la altura del diafragma, mostrando sus diferentes segmentos.

Con el fin de poder determinar si los valores obtenidos en las diferentes mediciones se encontraban dentro de los límites normales, según valores de referencia según edad, sexo y superficie corporal (SC), empleamos las fórmulas normalizadas propuestas por Campens y cols [200]. De este modo, calculamos el *Z score* para cada sujeto, considerando que los diámetros estaban aumentados cuando éste resultó mayor o igual a 1,96 (tabla 14).

En cuanto a las dimensiones aórticas, dado el gran rango de SC abarcado en los familiares (con edades comprendidas entre 3 meses y 89 años) y la gran repercusión que tendrían pequeños errores de medida entre aquellos con SC reducidas, se decidió excluir del análisis a aquellos con superficies corporales  $< 0,85 \text{ m}^2$  (lo que supondría, aproximadamente, excluir a aquellos familiares con edades inferiores a 6 años).

- Clasificación morfológica de la aorta ascendente: Una vez efectuadas las mediciones anteriores, pudimos clasificar la morfología de la aorta ascendente en las distintas variantes anátomo-clínicas sugeridas en la clasificación de Schaefer [95], descrita previamente (figura 29, página 89 – 90).
- Otras variables ecocardiográficas: La función ventricular izquierda fue evaluada tanto en su función sistólica como diastólica. La primera quedaba definida como la diferencia entre el volumen telediastólico y el telesistólico dividido por el volumen telediastólico. Todo cociente inferior a 0,55 era indicativo de disfunción ventricular izquierda, siendo grave si el valor era inferior a 0,35 [201]. En cuanto a la función diastólica, siguiendo las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular, se consideró disfunción diastólica cuando, en presencia de una función ventricular izquierda conservada, se cumplían 3 ó 4 de los criterios siguientes: Relación  $E / e' > 14$ , velocidad  $e' \text{ septal} < 7 \text{ cm/seg}$  ó velocidad  $e' \text{ lateral} < 10 \text{ cm/seg}$ , velocidad de la regurgitación tricúspide  $> 2,8 \text{ cm/seg}$  y volumen indexado auricular izquierdo  $> 34 \text{ cm/m}^2$ . En pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se consideraba la disfunción diastólica cuando la relación  $E / A$  era igual o superior a 2. En caso de que esa relación fuese superior a 0,8 pero inferior a 2, se debían cumplir, al menos, dos de los criterios siguientes: Relación  $E / e' > 14$ , velocidad de la regurgitación tricúspide  $> 2,8 \text{ cm/seg}$  y volumen indexado auricular izquierdo  $> 34 \text{ cm/m}^2$ .

Otras variables analizadas.

Aortic Level	Gender	Upper Limit of Normal Equation	Z-score Equation
SoV	Male	$10^{(1.108 + 0.136 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.099 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0381)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.108 + 0.136 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.099 \times \text{BSA}_{DB})) / (0.0381)$
	Female	$10^{(1.115 + 0.137 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.094 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0388)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.115 + 0.137 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.094 \times \text{BSA}_H)) / (0.0388)$
AA	Female	$10^{(1.100 + 0.129 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.091 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0421)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.100 + 0.129 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.091 \times \text{BSA}_{DB})) / (0.0421)$
		$10^{(1.112 + 0.132 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.080 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0427)}$	$(\text{Lg}10(\text{SoV}) - (1.112 + 0.132 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.080 \times \text{BSA}_H)) / (0.0427)$
	Male	$10^{(1.033 + 0.188 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.070 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0431)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.033 + 0.188 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.070 \times \text{BSA}_{DB})) / (0.0431)$
	Female	$10^{(1.038 + 0.187 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.068 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0433)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.038 + 0.187 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.068 \times \text{BSA}_H)) / (0.0433)$
		$10^{(1.001 + 0.177 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.086 \times \text{BSA}_{DB} + 1.96 \times 0.0453)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.001 + 0.177 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.086 \times \text{BSA}_{DB})) / (0.0453)$
		$10^{(1.006 + 0.172 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.087 \times \text{BSA}_H + 1.96 \times 0.0450)}$	$(\text{Lg}10(\text{AA}) - (1.006 + 0.172 \times \text{Lg}10(\text{Age}) + 0.087 \times \text{BSA}_H)) / (0.0450)$

**Tabla 14.** Ecuaciones para el cálculo del límite superior de la normalidad y el Z score para las dimensiones de la aorta torácica ascendente mediante el uso de un ecocardiograma 2D. Tabla tomada de Campens et al. y cols Am J Cardiol 2014 [200].

**AA** aorta ascendente, **BSA<sub>DB</sub>** superficie corporal calculada mediante la fórmula de Dubois, **BSA<sub>H</sub>** superficie corporal calculada mediante la fórmula de Haycock, **SoV** senos de Valsalva..

Dados los antecedentes de todos los probandos de coartación de aorta, se describió cualquier complicación vascular mayor derivada de su patología aórtica (previa o actual, corregida o no), destacando las siguientes:

- Recoartación. Definida como estenosis en el sitio de la reparación de la coartación >50% del diámetro de la aorta diafragmática, habitualmente asociada a la presencia de hipertensión arterial y/o de un gradiente brazo-pierna >20 mmHg [47].
- Aneurisma a nivel de aorta torácica descendente. Considerada como aquella dilatación de la aorta en el lugar de reparación de la coartación mayor del 150% del diámetro diafragmático, o un diámetro mayor o igual a 40 mm [8].
- Pseudoaneurisma, en el sitio de reparación de la coartación, debido a una disrupción de todas las capas de la pared aórtica [202].
- Disección aórtica. Iniciada frecuentemente por un daño en la íntima, se define como una disrupción de la capa media por un hematoma intramural, resultando en la formación de una luz verdadera y una luz falsa [202].
- Rotura aórtica.

### **III.D. MÉTODO ESTADÍSTICO.**

#### **III.D.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES.**

El análisis estadístico se realizó con ayuda del programa estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 20.

A las variables cuantitativas continuas se les aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si cumplían criterios de normalidad. Los resultados se muestran como media y desviación estándar en aquellas variables que siguen una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico para variables no paramétricas. Las variables categóricas (que incluyen, tanto las variables cuantitativas discretas como las cualitativas) se expresan con número y porcentaje.

Para el análisis comparativo de las diferentes variables, se empleó la  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas (con corrección de Fisher si más de un 25% de las casillas contenían un valor inferior o igual a 5). En el caso de variables cuantitativas continuas, si éstas seguían una distribución normal, se empleó la prueba t de Student para muestras independientes, siendo usada la U de Mann-Whitney si la variable no cumplía criterios de normalidad.

#### **III.D.2. ESTUDIO DE HEREDABILIDAD: METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El programa empleado para el análisis de la heredabilidad es el denominado S.A.G.E. (Statistical Analysis for Genetic Epidemiology). Se estudiaron los pedigrís completos de familias con individuos afectados del rasgo cuantitativo dicotomizado (esto es, en el caso de la dilatación aórtica, su presencia o ausencia en función de si el tamaño medido de aorta superaba, o no, las 1,96 veces el Z score obtenido según las fórmulas normalizadas propuestas por Campens y cols [200]).

Las variables que se incluyeron en el estudio de la heredabilidad quedan reflejadas en la tabla 15.

- ✓ Fenotipo valvular aórtico
- ✓ Función valvular aórtica
- ✓ Coartación de aorta
- ✓ Dilatación de aorta torácica a nivel de senos de Valsalva
- ✓ Dilatación de aorta torácica a nivel de la porción tubular ascendente
- ✓ Dilatación de aorta torácica ascendente a cualquier nivel
- ✓ Otras cardiopatías congénitas

---

**Tabla 15.** Variables introducidas para el cálculo de heredabilidad según un modelo de máxima verosimilitud.

Se realizó el análisis de heredabilidad tanto para el total de la población estudiada como para cada uno de los grupos estudiados: grupo I (casos índice con válvula aórtica bicúspide y coartación aórtica) y grupo II (casos índice con coartación aórtica y válvula aórtica trivalva), considerándose que una variable era heredable si el valor obtenido ( $h^2$ ) resultaba significativamente superior a 0 ( $p < 0,05$ ).

Posteriormente, se calcularon los riesgos siguientes:

- Riesgo individual: Riesgo de padecer dicho rasgo al tener un familiar de primer grado afecto. Corresponde al porcentaje de familiares afectados con respecto al total de familiares de primer grado que habían sido estudiados.
- Riesgo familiar: Probabilidad de que en la familia de un caso se diagnostique otro nuevo caso (dicho de otro modo, probabilidad de que exista un nuevo familiar de primer grado afectado y detectado).

### III.D.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES QUE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE DILATACIÓN DE AORTA ASCENDENTE EN NUESTRO MEDIO. CÁLCULO DE UN MODELO PREDICTIVO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Para la identificación de aquellos factores asociados a la aparición de dilatación de aorta ascendente, se consideró una población global incluyendo a todos los probandos (n = 90) y FPG (n = 326). El grupo perteneciente a familiares de segundo grado era pequeño (n = 32), suponiendo un bajo porcentaje del total de familiares de segundo grado, lo que invariablemente implica un sesgo de selección. Así pues su análisis no resultaría concluyente y podría implicar importantes sesgos a la hora de su interpretación. Es por ello que fueron excluidos del análisis estadístico.

Para proceder al estudio multivariante, inicialmente llevamos a cabo un análisis univariante con el fin de identificar diferentes factores demográficos o clínicos relacionados con su desarrollo. Las variables analizadas, cuya descripción ha quedado detallada en un apartado anterior (apartado III.C.A/B) fueron las siguientes (en algunos casos se procedió a dicotomizar las variables con el fin de simplificar el análisis):

- ✓ **Edad:** Tras aplicar el test de Kolmogorov – Smirnov, se puede considerar que sigue una distribución normal en los grupos analizados.
- ✓ **Sexo.**
- ✓ **HTA:** Se decidió categorizar esta variable en presencia o no de HTA.
- ✓ **Diabetes Mellitus:** De igual modo a la variable anterior, en ésta se consideraron solamente dos valores: presencia o ausencia de Diabetes Mellitus, con independencia del tratamiento seguido.
- ✓ **Dislipemia:** Variable categorizada en dos grupos: presencia o ausencia de esta patología.
- ✓ **Tabaco:** Se agruparon los valores de esta variable en tabaquismo activo (pacientes que fumen en la actualidad o hayan dejado el hábito tabáquico hace menos de 6 meses) o no tabaquismo.
- ✓ **Válvula aórtica bicúspide:** Dado que se pretende medir el efecto global de la valvulopatía bicúspide en la aparición de aneurisma de aorta ascendente, se ha

decidido categorizar esta variable en presencia o ausencia de válvula bicúspide, con independencia del morfotipo valvular concreto.

- ✓ **Función valvular aórtica:** Esta variable queda categorizada en 4 grupos: función valvular normal, estenosis (cualquier grado), insuficiencia (al menos moderada) o doble lesión.
- ✓ **Coartación de aorta:** Esta variable queda categorizada en dos grupos, en función de la presencia o no de coartación de aorta. Se consideran también dentro del grupo de coartación pacientes con hipoplasia significativa de arco aórtico que hayan sido sometidos a cualquier procedimiento (quirúrgico o percutáneo).

Como nota, se excluyeron aquellos pacientes de los que no dispusiéramos información de todas las variables arriba expuestas.

Aquellas variables cuya significación estadística en el modelo univariante fuese  $\leq 0,20$  fueron incluidas en el modelo de regresión logística.

Una vez realizado el análisis univariante se llevó a cabo un análisis bivariante, con el fin de poder identificar relaciones entre las diferentes variables independientes que pudieran modificar el efecto real sobre la variable dependiente (en nuestro caso, la dilatación de aorta). De ser así, habría que ajustar la inclusión de las variables independientes en el modelo multivariante.

Dado que la presencia de válvula bicúspide constituye un factor de riesgo bien reconocido en la literatura para el desarrollo de aneurisma de aorta ascendente [203], y con el fin de evaluar si dicha variable pudiera estar actuando como una variable de confusión o modificadora de efecto en las diferentes relaciones evaluadas, se realizó un análisis estratificado de la relación principal en los diferentes estratos de esta variable con aquellas que habían alcanzado significación estadística en el análisis univariante.

Para el cálculo del número máximo de variables que deben entrar en el modelo de regresión logística se emplearon los trabajos de Peduzzi y colaboradores [204]. Según este estudio, publicado en 1996, siendo  $N$  el tamaño muestral,  $p$  la menor de las proporciones de casos positivos o negativos de la población (en nuestro caso, pacientes con / sin dilatación de aorta ascendente) y  $k$  el número máximo de covariables que debe formar parte del modelo:

$$N = 10 k / p$$

$$k = N \cdot p / 10$$

El análisis de regresión logística se llevó a cabo según el método de selección por pasos hacia atrás. Se consideró un valor de  $p < 0,1$  para entrar en el modelo y  $> 0,05$  para ser excluido del mismo.

Se calcularon las odds ratio (OR) ajustadas para cada una de las variables incluidas en el modelo, así como sus intervalos de confianza al 95%. Analizamos el estadístico  $R^2$  de Nagelkerke con el fin de evaluar cómo se ajusta el modelo a los datos. En este sentido, este estadístico puede interpretarse del mismo modo que el coeficiente de determinación de la regresión lineal clásica, de modo que podríamos decir que representa el porcentaje de la variación de la variable dependiente que es explicada por las variables incluidas en el modelo.

Otra prueba de bondad de ajuste empleada es el modelo de Hosmer-Lemeshow (1989) que, básicamente, consiste en dividir el recorrido de la probabilidad en deciles de riesgo y calcular la distribución de pacientes con / sin dilatación de aorta prevista por la ecuación y los valores realmente observados [205]. Ambas distribuciones, esperada y observada, se contrastan mediante una prueba de  $\chi^2$ .

Una vez se obtuvo el modelo, se analizó la validez interna mediante una curva ROC.

## **IV. RESULTADOS**

## IV.A. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron un total de 90 probandos con diagnóstico de coartación de aorta nativa en seguimiento en la Unidad Intercentros de Cardiopatías Congénitas del Adulto (UCCA) del Área del Corazón de Sevilla, junto a 326 familiares de primer grado y 43 familiares de segundo grado (ver más detalle en diagrama de flujo de pacientes en el apartado de Material y Métodos, página 105).

### IV.A.1. ANÁLISIS DE LOS PROBANDOS.

#### Variables clínico – demográficas de los probandos.

En la tabla 16 se muestran las variables clínico-demográficas de todos los probandos estudiados, así como su distribución en cada uno de los dos grupos, analizando las diferencias estadísticas entre ambos.

	TOTAL	GRUPO I	GRUPO II	P
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>				
Sexo (varón, N, %)	47 (52,2)	30 (55,6)	17 (47,2)	NS
Edad				NS
Mediana	31,1	31,3	30,9	
Rango intercuartílico	16,50	17, 20	25,90	
Mínimo	15,3	15,3	16,1	
Máximo	67,4	64,2	67,4	
BSA				NS
Mediana	1,8	1,8	1,8	
Rango intercuartílico	0,27	0,31	0,31	
Mínimo	1,3	1,3	1,3	
Máximo	2,4	2,4	2,4	

#### **Factores de riesgo**

HTA	39 (43,3)	17 (31,5)	22 (61,1)	<0,01
Dislipemia	11 (12,2)	4 (7,4)	7 (19,4)	NS
DM	3 (3,3)	2 (3,8)	1 (2,8)	NS
Hábito tabáquico				NS
Fumador activo	11 (12,2)	6 (11,1)	5 (13,9)	
Exfumador	13 (14,4)	6 (11,1)	7 (19,4)	

#### VARIABLES CLÍNICAS

Cardiopatía isquémica	0 (---)	0 (---)	0 (---)	NS
Diferencia TA > 30 mmHg	5 (5,6)	1 (1,9)	4 (11,1)	NS

**Tabla 16.** Características clínico-demográficas de los probandos incluidos en el estudio. Los datos se muestran como valores absolutos y porcentaje entre paréntesis.

**BSA** Área de superficie corporal, **HTA** Hipertensión, **DM** Diabetes Mellitus, **TA** Tensión arterial, **NS** No significativo.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

#### Tratamiento farmacológico cardiológico en los probandos.

A continuación, la tabla 17 refleja el tratamiento farmacológico cardiológico seguido por los probandos en el momento de la revisión clínico – ecocardiográfica.

	TOTAL	GRUPO I	GRUPO II	P
Beta-bloqueantes	25 (27,8)	12 (22,2)	13 (36,1)	NS
IECA	10 (11,1)	5 (9,3)	5 (13,9)	NS
ARA-II	9 (10,0)	3 (5,6)	6 (16,7)	NS
ACA	4 (4,4)	1 (1,9)	3 (8,3)	NS
Diuréticos	10 (11,1)	3 (5,6)	7 (19,4)	NS
Antiagregación	13 (14,4)	7 (13,0)	6 (16,7)	NS
Anticoagulación	6 (6,7)	3 (5,6)	3 (8,3)	NS

**Tabla 17.** Tratamiento farmacológico de las probandos incluidos en el estudio. Los datos se muestran como valores absolutos y porcentaje entre paréntesis.

**IECA** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, **ARA-II** antagonistas de los

---

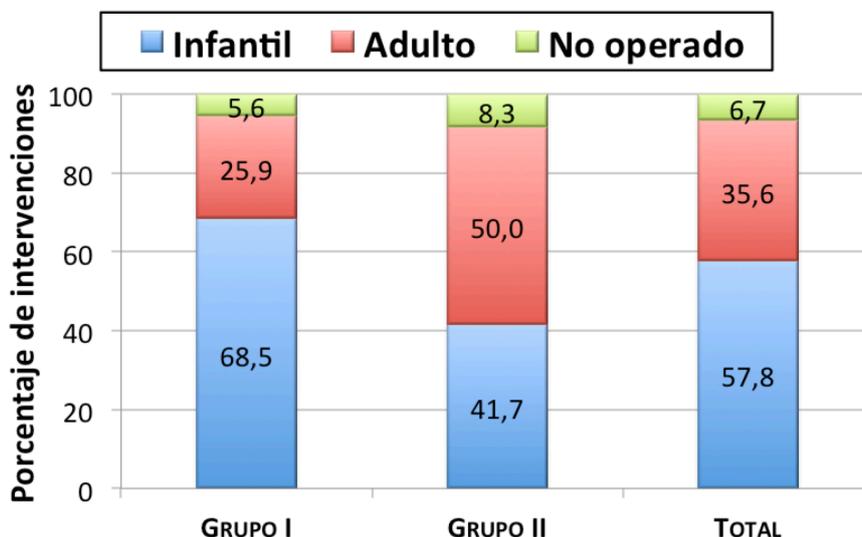
receptores de angiotensina II, **ACA** antagonistas del calcio, **NS** no significativo.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

### Malformaciones asociadas de los probandos.

Las lesiones cardiovasculares encontradas en los probandos, y que vienen resumidas en la tabla 18, fueron:

- a) Coartación de aorta: De los 90 probandos estudiados, 52 se habían intervenido antes de los 16 años de edad (57,8%) y 32 en la edad adulta (35,6%). 6 pacientes (6,7%) no habían requerido ningún procedimiento. Se objetivaron claras diferencias entre los dos grupos analizados, de tal modo que los pacientes del grupo I (antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide) se intervinieron con mayor frecuencia en la infancia al ser comparados con los pacientes del grupo II (antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide) (68,5% frente a 41,7%,  $p < 0,05$ ) (figura 36).

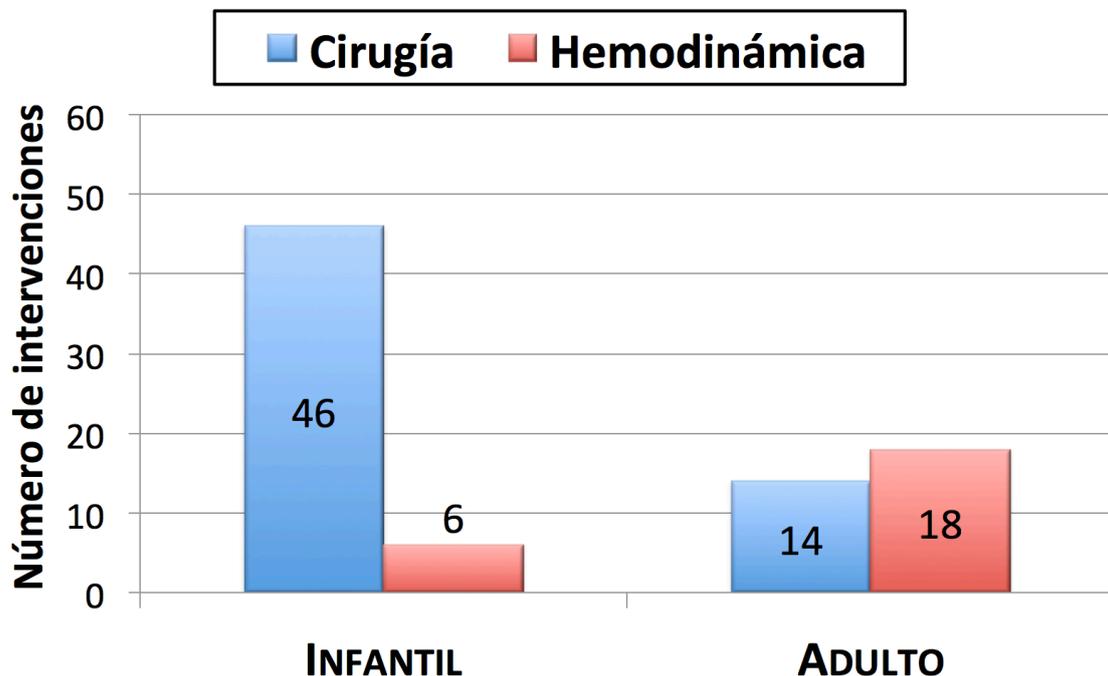


---

**Figura 36.** Distribución por edad del tratamiento inicial de la coartación aórtica. Análisis por grupos de probandos.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

En cuanto al tratamiento inicial de la coartación, 60 pacientes fueron tratados mediante cirugía abierta (71,4%) y 24 por vía percutánea (28,6%). Por grupos de edad, en la población infantil el abordaje quirúrgico fue el procedimiento de elección (88,5%); en la población adulta, sin embargo, los dos abordajes tuvieron unos porcentajes similares, aunque fue superior el percutáneo (56,3% frente a 43,8%). Se alcanzó significación estadística ( $p < 0,001$ ) al comparar el tipo de abordaje inicial en función de la edad del paciente (figura 37).

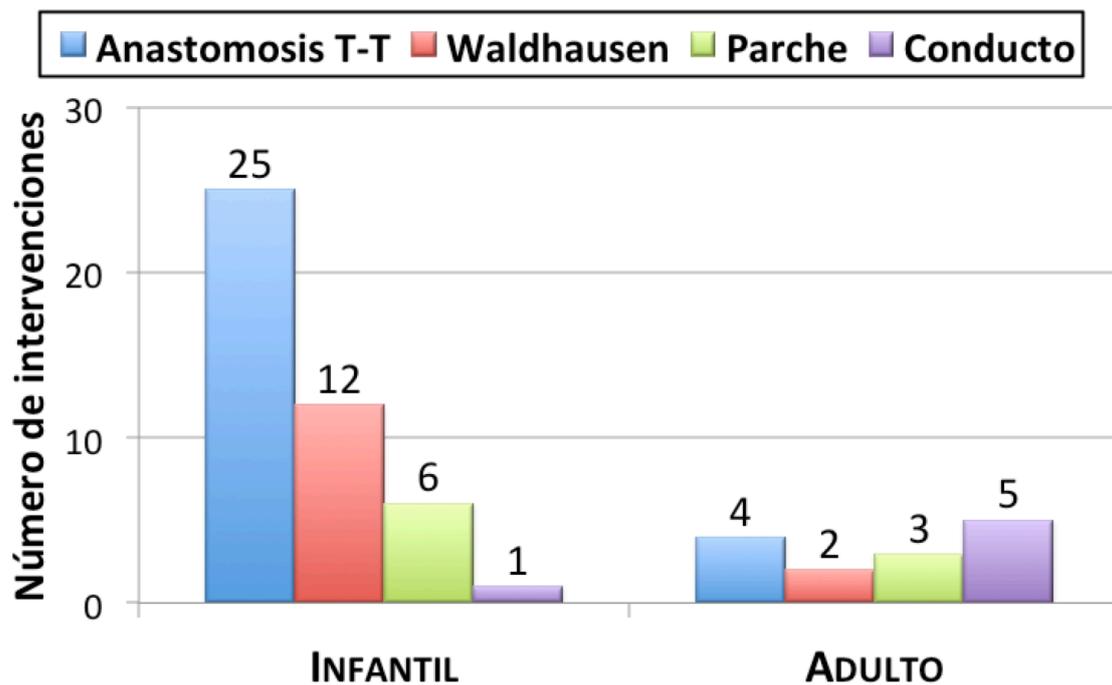


**Figura 37.** Distribución del tipo de tratamiento inicial de la coartación aórtica por grupos edad.

Se obtuvo también información del procedimiento quirúrgico realizado en 58 de los 60 pacientes intervenidos (96,7%). De forma global, la técnica más empleada fue la anastomosis término-terminal (29 pacientes, 50%), seguido de la aortoplastia con flap de la arteria subclavia izquierda o técnica de Waldhausen (14 pacientes, 24,1%). Menos frecuentes fueron la aortoplastia con parche (9 pacientes, 15,5%) o la interposición de un conducto protésico (6 pacientes, 10,3%).

Por grupos de edad, el procedimiento más común llevado a cabo en la infancia fue la anastomosis término-terminal, llevado a cabo en 25 pacientes (56,7%), seguido por el flap de la arteria subclavia izquierda (12 pacientes, 27,3%). La aortoplastia

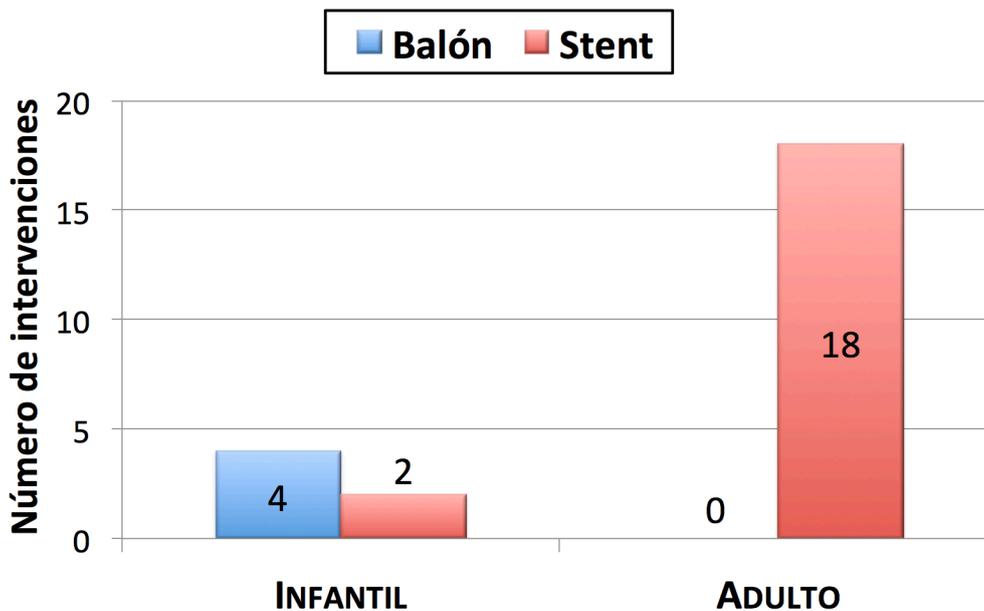
con parche fue realizada en 6 pacientes (13,0%) y el uso de un conducto quirúrgico en un solo paciente (2,3%). En la población adulta, por el contrario, la interposición de un conducto quirúrgico fue realizada en 5 pacientes (35,7%), la anastomosis término-terminal en 4 (28,6%) y la aortoplastia con parche en 3 pacientes (21,4%). La aortoplastia con flap de arteria subclavia fue la técnica menos empleada en esta población (2 pacientes, 14,3%) (figura 38).



**Figura 38.** Distribución del tipo de tratamiento quirúrgico inicial de la coartación aórtica por grupos edad.

**Anastomosis T-T** anastomosis término-término, **Waldhausen** aortoplastia con flap de arteria subclavia izquierda, **Parche** aortoplastia con parche, **Conducto** conducto quirúrgico.

De los 24 pacientes que se sometieron a intervencionismo percutáneo, 4 recibieron angioplastia – balón (16,7%) y 20 angioplastia con stent (83,3%). Notables diferencias existieron entre las diferentes poblaciones, de modo tal que la angioplastia – balón fue más frecuente en la población pediátrica y la angioplastia – stent en la edad adulta (figura 39).



**Figura 39.** Distribución del tipo de tratamiento percutáneo inicial de la coartación aórtica por grupos edad.

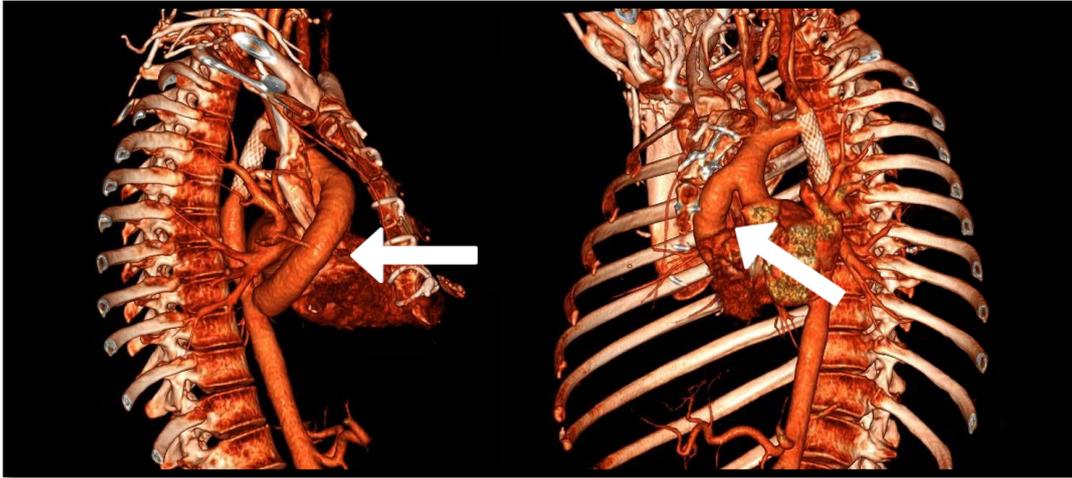
19 pacientes tuvieron que ser reintervenidos por un resultado subóptimo o complicaciones derivadas del procedimiento inicial del tratamiento de la coartación de aorta. En este sentido, 18 pacientes se sometieron a un nuevo procedimiento por diagnóstico re-coartación de aorta y 2 por la aparición de un pseudoaneurisma en la zona previamente tratada. Un paciente, intervenido de aortoplastia con parche en la infancia, además de ser diagnosticado de re-coartación aórtica en la edad adulta, presentaba dilatación aneurismática previo a la coartación, con dilatación asociada de arteria subclavia izquierda.

La cirugía fue el tratamiento de elección para la corrección del pseudoaneurisma, mientras que el abordaje percutáneo fue la técnica de elección en el caso de las recoartaciones, con independencia del procedimiento realizado en primer lugar (16 / 18 pacientes, 88,9%). La mediana de tiempo desde el tratamiento inicial hasta la corrección de la recoartación fue de 13 años (rango, de 1,5 a 45 años).

3 pacientes se sometieron a más de dos procedimientos: dos de ellos por nueva recoartación de aorta (en ambos casos se optó por tratamiento percutáneo (angioplastia – balón en un paciente y stent en otro). Sin embargo, uno de ellos presentó nuevamente recoartación significativa, sometiéndose a la colocación de un

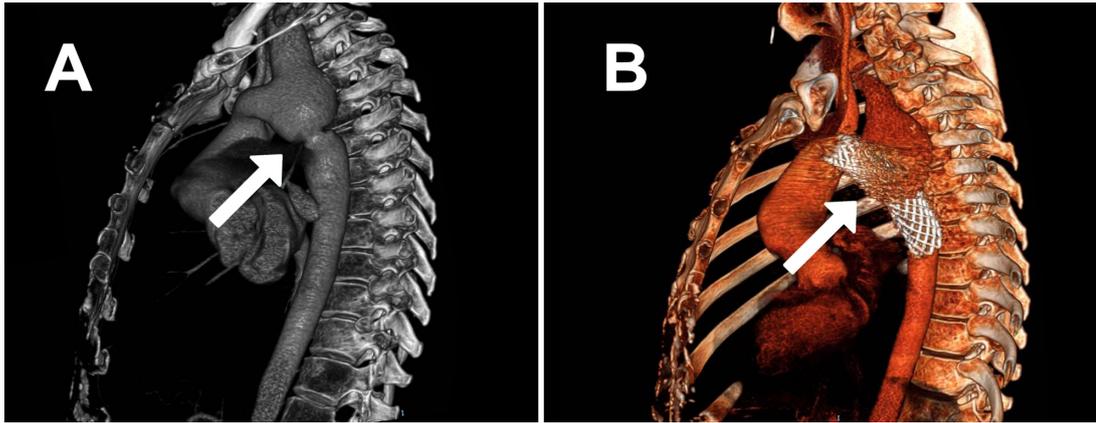
tubo protésico de aorta ascendente a descendente (figura 40)) y otro por persistencia de aneurisma aórtico y subclavio, sin exclusión adecuada por vía percutánea.

4 pacientes están actualmente en seguimiento por recoartación de aorta.



**Figura 40.** Imagen de TAC reciente con reconstrucción 3D sobre una paciente de 28 años de edad (grupo II, caso C7), con antecedentes de coartación de aorta aislada y CIV. Intervenido inicialmente en periodo neonatal (1ª cirugía), realizando aortoplastia con flap de arteria subclavia izquierda y banding para limitar flujo pulmonar. A los 18 meses de edad se realizó angioplastia con balón sobre región recoartada (1<sup>er</sup> cateterismo). A los 2 años se retiró el banding (2ª cirugía), no siendo requerido el cierre de la CIV, que se había cerrado de manera espontánea. A los 13 años vuelve a ser sometida a un procedimiento percutáneo (2º cateterismo), con realización de angioplastia e implante de stent. Finalmente, ante la presencia de nueva recoartación, a los 28 años se somete a un nuevo procedimiento quirúrgico (3ª cirugía), con colocación de un tubo protésico de aorta ascendente a descendente.

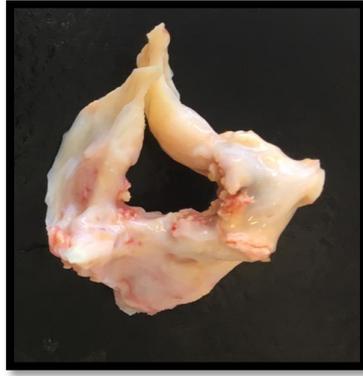
Las flechas muestran la ubicación del tubo protésico, desde aorta ascendente a descendente.



**Figura 41.** Imagen de TAC con reconstrucción 3D sobre un paciente de 39 años de edad con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide (paciente grupo I, caso 27). Intervenido a los 5 años de edad mediante aortoplastia con parche para corrección de la coartación de aorta. Presenta re-coartación y dilatación aneurismática de arco distal, istmo aórtico y arteria subclavia izquierda (imagen A). A los 37 años de edad se realiza implante de 2 stent a nivel de arco transverso y zona de coartación, quedando sin gradiente residual. Sin embargo, desarrolla endofuga tipo 1 (imagen B), que se intenta tratar mediante otro abordaje percutáneo, sin éxito. A la espera de un nuevo procedimiento.

**b) Válvula aórtica.** La valvulopatía aórtica constituye la segunda indicación quirúrgica en esta población. De los 54 pacientes que presentaban válvula aórtica bicúspide (correspondientes al grupo I), 16 presentaron valvulopatía significativa (29,6%). De ellos, 10 habían desarrollado algún grado de estenosis valvular, 4 insuficiencia moderada-grave y 2 doble lesión aórtica. 5 de estos pacientes se sometieron a algún tipo de procedimiento: uno a valvuloplastia aórtica percutánea y 4 a una cirugía de reemplazo valvular. Todos ellos presentaban estenosis aórtica grave como única alteración funcional.

De los 36 pacientes portadores de válvula aórtica tricúspide (pertenecientes al grupo II), 3 desarrollaron insuficiencia significativa en el seguimiento (suponiendo un 8,3% dentro de este grupo). Uno de ellos fue intervenido, realizando reemplazo valvular aórtico. Los otros dos continúan en seguimiento clínico - ecocardiográfico. Ningún paciente desarrolló estenosis aórtica.



---

**Figura 42.** Imagen quirúrgica de una válvula aórtica bicúspide (tipo 2 de la clasificación de Sievers), por fusión de los velos coronario izquierdo – coronario derecho y coronario izquierdo – no coronario (paciente del grupo I, caso 45).

c) Dilatación de aorta ascendente: Si bien se profundizará posteriormente sobre este aspecto, describiremos aquí algunos datos que consideramos relevantes. Dados los criterios considerados de dilatación de aorta ascendente (apartado III.C.B), 37 pacientes presentaron dilatación de aorta ascendente (lo que supone un 41,1% dentro de esta población). De ellos, en 17 pacientes la porción dilatada se situaba en los senos de Valsalva y en 33 casos en la porción tubular ascendente. 13 pacientes presentaban dilatación a ambos niveles.

De todos estos pacientes con dilatación de aorta ascendente, dos pacientes fueron intervenidos:

- Una paciente de los 34 años de edad por disección aórtica, realizando intervención de Bentall – de Bono (días después se intervino de coartación de aorta mediante abordaje percutáneo, con implante de un stent).
- Un varón de los 26 años (13 años después del tratamiento quirúrgico de la coartación de aorta) con normofunción valvular, realizando intervención de Yacoub.

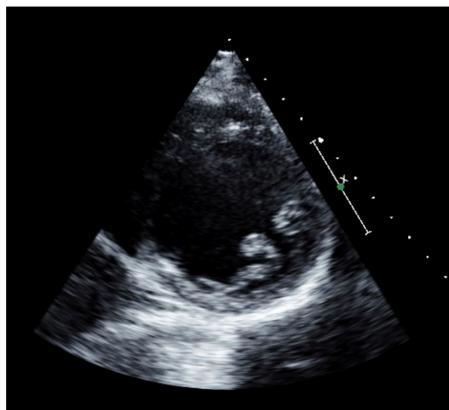
El resto de pacientes permanecen en seguimiento mediante técnicas de imagen.

Asimismo, 3 pacientes han presentado dilatación de aorta a nivel de aorta descendente: uno de ellos en el contexto de dilatación post-estenótica tras corrección quirúrgica de la coartación mediante el uso de un conducto protésico, y dos pacientes presentaron dilatación aneurismática en la zona en que se amplió la zona coartada con el uso de un parche. En dos pacientes se ha adoptado una actitud conservadora

mientras que en otro, asociando recoartación de aorta, se abogó por un procedimiento percutáneo.

Finalmente, 2 pacientes presentaron un pseudoaneurisma a nivel de la región coartada tratada quirúrgicamente (una de ellas mediante resección y anastomosis término – terminal y otro con el uso de un conducto protésico).

- d) Comunicación interventricular: 16 pacientes presentaron una CIV (suponiendo un 17,8% de esta serie), perteneciendo 9 al grupo I (16,7% dentro de este grupo) y 7 al grupo II (19,4%). Anatómicamente, en 7 pacientes el defecto se situaba a nivel de la porción perimembranosa del tabique interventricular y en 3 en la porción muscular (de 6 pacientes no disponíamos de esa información). 6 de estos defectos septales se cerraron de forma espontánea y 7 fueron corregidos quirúrgicamente (la mediana de edad de la corrección de la CIV fue de 2 años – mínimo 0 (periodo neonatal) y máximo 7 años). 3 pacientes presentan una CIV restrictiva en la actualidad.
- e) Anomalia congénita de la válvula mitral: 11 pacientes presentaron algún tipo de alteración morfológica congénita sobre la válvula mitral (suponiendo un 12,2% del total de los probandos). Las alteraciones más frecuentes fueron la presencia de un doble orificio mitral o la inserción o disposición anómala de los músculos papilares. En todos los casos se trataba de lesiones clínicamente silentes, siendo diagnosticadas por el *screening* rutinario al que se someten estos pacientes. Solo una paciente presentaba disfunción valvular significativa (regurgitación moderada), permaneciendo el resto con normofunción valvular.



**Figura 43.** Imagen ecocardiográfica de un paciente con disposición anómala de los músculos papilares (paciente del grupo I, caso 41).

- f) Conducto arterioso persistente: 9 pacientes presentaron persistencia del conducto arterioso (10%), con cierre del mismo en todos los casos durante la corrección de la coartación de aorta (en 8 de los casos mediante ligadura quirúrgica y en el último caso mediante dispositivo Amplatzer®).
- g) Estenosis subaórtica: 4 de los 90 probandos (4,4%) presentaron estenosis subaórtica fija por membrana. Todas ellas fueron diagnosticadas al cabo de varios años de la corrección de la coartación y, hasta la fecha, no han requerido intervención quirúrgica.
- h) Comunicación interauricular: 3 pacientes fueron diagnosticados de CIA tipo ostium secundum. En dos pacientes se trataba de una lesión restrictiva que no precisaba tratamiento, mientras que en el caso restante se cerró mediante dispositivo Amplatzer® a los 19 años de edad, previo a la corrección de la coartación de aorta.

	TOTAL	GRUPO I	GRUPO II
<b>Válvula aórtica bicúspide</b>	54 (60)	54 (100)	0
<b>Disfunción valvular aórtica</b>	19 (21)	16 (30)	3 (8)
Estenosis aórtica	10 (11)	10 (19)	0
Cirugía		4	
Cateterismo		1	
Insuficiencia aórtica	7 (8)	4 (7)	3 (8)
Cirugía			1
Doble lesión	2 (2)	2 (4)	0
<b>Malformación valvular mitral</b>	11 (12)	10 (19)	1 (3)
<b>Conducto arterioso persistente</b>	9 (10)	5 (9)	4 (11)
Cierre quirúrgico		5	3
Cierre percutáneo			1
<b>Estenosis subaórtica</b>	4 (4)	1 (2)	3 (8)
<b>Comunicación interauricular</b>	3 (3)	1 (2)	2 (6)
Cierre percutáneo			1
<b>Comunicación interventricular</b>	16 (18)	9 (17)	7 (19)
Cierre cirugía		3	4

<b>Dilatación de aorta</b>	37 (41)	32 (59)	5 (14)
Senos	17 (19)	14 (26)	3 (8)
Tubular	33 (37)	29 (54)	4 (11)
Cirugía		2	

**Tabla 18.** Relación de las lesiones cardiovasculares encontradas en los probandos, distribuidas en función del grupo al que pertenecen.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

### Estudio valvular aórtico de los probandos.

La tabla 19 muestra la prevalencia de los diferentes morfotipos de la válvula aórtica bicúspide en los pacientes del grupo I aplicando la clasificación de Sievers, tal y como se había descrito previamente (figura 17, página 55).

<b>MORFOLOGÍA VAB</b>	<b>TOTAL PROBANDOS</b>
<b>Tipo 0</b>	
Disposición AP	18
Disposición lateral	0
<b>Tipo 1</b>	
Fusión CI – CD	27
Fusión CD – NC	4
Fusión CI – NC	1
<b>Tipo 2</b>	
Fenotipo indeterminado	3

**Tabla 19.** Morfología de válvula aórtica bicúspide entre los probandos.

**VAB** Válvula aórtica bicúspide, **AP** ántero-posterior, **CI** velo coronario izquierdo, **CD** velo coronario derecho, **NC** velo no coronario.

Los 3 probandos con fenotipo indeterminado eran portadores de prótesis aórtica (intervenidos previamente por disfunción valvular). Al no disponer de informes previos donde se indicara el fenotipo valvular concreto, no se pudieron clasificar.

Tal y como se describió previamente (tabla 13, página 109), se analizó también el grado de calcificación valvular. En la tabla 20 se clasifican los individuos de cada subgrupo en función de la puntuación obtenida en este criterio.

	PROBANDOS	GRUPO I	GRUPO II	P
Normal	41	11	30	
Engrosamiento o esclerosis, sin calcificación evidente	27	22	5	< 0,001
Ligera calcificación	14	14	0	
Moderada calcificación	5	4	1	
Grave calcificación	3	3	0	

**Tabla 20.** Grado de calcificación valvular en probandos según sistema de puntuación descrito por Yousry y colaboradores [115].

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

La tabla 21 refleja las diferencias notables y estadísticamente significativas en la prevalencia de disfunción valvular entre los pacientes con válvula bicúspide y válvula tricúspide.

	PROBANDOS	GRUPO I	GRUPO II	P
Normal	65	38	33	
Estenosis (cualquier grado)	10	10	0	0,03
Insuficiencia $\geq$ moderada	7	4	3	
Ambas	2	2	0	

**Tabla 21.** Función valvular aórtica en probandos.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

Finalmente, se estudió si existía algún fenotipo valvular aórtico que se asociara a un mayor grado de disfunción valvular:

FENOTIPO VALVULAR	FUNCIÓN VALVULAR		P
	NORMAL	ANORMAL	
<b>Tipo 0</b>	AP	15	3
<b>Tipo 1</b>	CI – CD	20	7
	CD – NC	3	1
	CI – NC	0	1
<b>Tipo 2</b>	CI – CD + CI – NC	0	1

**Tabla 22.** Estudio comparativo de la función valvular aórtica en los diferentes fenotipos valvulares entre los probandos con válvula aórtica bicúspide.

CI velo coronario izquierdo, CD velo coronario derecho, NC velo no coronario.

### Morfología de raíz y aorta ascendente tubular de los probandos.

En la tabla 23 se especifica el número de individuos en cada morfotipo aórtico (según la clasificación anátomo-clínica de Schaefer, explicada en apartados anteriores (figura 29, página 78 – 79), tanto para el conjunto total de probandos como para cada uno de los grupos.

Un probando en cada uno de los grupos había sido intervenido de una cirugía de sustitución de válvula aórtica y aorta ascendente, sin disponer de informes previos, por lo que su morfología quedó sin determinar.

La morfología tipo N fue la predominante en el conjunto total de probandos. Sin embargo, existe una clara diferencia (estadísticamente significativa) en la morfología de la aorta ascendente entre los dos grupos analizados, con una mayor prevalencia de morfotipo A en el grupo I.

	PROBANDOS	GRUPO I	GRUPO II	P
Tipo N	53	25	28	
Tipo A	33	26	7	< 0,01
Tipo E	2	2	0	
Sin datos	2	1	1	

**Tabla 23.** Morfología de la raíz y aorta ascendente en probandos según la clasificación de Schaefer [95].

**Tipo N** Normal (tamaño de senos de Valsalva superior al de la porción tubular), **Tipo A** Ascendente (tamaño de la porción tubular mayor a la de los senos de Valsalva), **Tipo E** Borramiento (tamaño de la unión sino-tubular mayor o igual a la de los senos de Valsalva).

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

Un estudio post-hoc entre los probandos del grupo I mostró que el fenotipo A fue el más frecuente en aquellos que presentaban una VAB por fusión de ambos velos coronarios (14/27), mientras que el fenotipo N lo fue en aquellos que presentaban una VAB sin rafe, con velos en disposición ántero – posterior (9/17).

### Dimensiones de raíz y aorta ascendente tubular de los probandos.

El análisis de los diámetros aórticos en sus diferentes segmentos (en valores absolutos) se muestra en la tabla 24.

Al comparar los dos grupos del estudio se obtuvieron diferencias notables a todos los niveles, siendo significativas a nivel de anillo aórtico, porción tubular aorta ascendente y aorta descendente.

	PROBANDOS	GRUPO I	GRUPO II	P
<b>Anillo aórtico</b>				
Media	22,5	22,9	21,9	< 0,05
Desviación típica	2,14	2,40	1,58	

<b>Senos de Valsalva</b>				
Media	32,1	32,8	31,0	NS
Desviación típica	5,25	5,88	3,92	
<b>Unión sino-tubular</b>				
Media	26,9	27,5	26,0	NS
Desviación típica	5,07	5,84	3,53	
<b>Porción tubular ascendente</b>				
Media	32,0	33,7	29,6	< 0,01
Desviación típica	5,95	6,20	4,61	
<b>Arco aórtico</b>				
Media	21,2	21,0	21,4	NS
Desviación típica	4,83	5,32	4,03	
<b>Aorta descendente</b>				
Media	20,4	21,8	18,2	< 0,05
Desviación típica	7,48	5,90	9,12	

**Tabla 24.** Dimensiones aórticas entre probandos.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

El siguiente paso fue identificar aquellos pacientes que presentaban dilatación de aorta, bien a nivel de los senos de Valsalva, bien a nivel de la porción tubular ascendente. En la tabla 25 se exponen el número de pacientes y el porcentaje en cada grupo. Se observa que la diferencia en las dimensiones aórticas entre los dos grupos es significativa a ambos niveles, presentando mayor dilatación los pacientes del grupo I.

	TOTAL	GRUPO I	GRUPO II	P
<b>Dilatación aórtica (cualquier nivel)</b>				
Zscore < 1,96	53 (59)	22 (41)	31 (86)	< 0,001
Zscore ≥ 1,96	37 (41)	32 (59)	5 (14)	
<b>Senos de Valsalva</b>				
Zscore < 1,96	73 (81)	40 (74)	33 (92)	0,05
Zscore ≥ 1,96	17 (19)	14 (26)	3 (8)	

**Porción tubular ascendente**

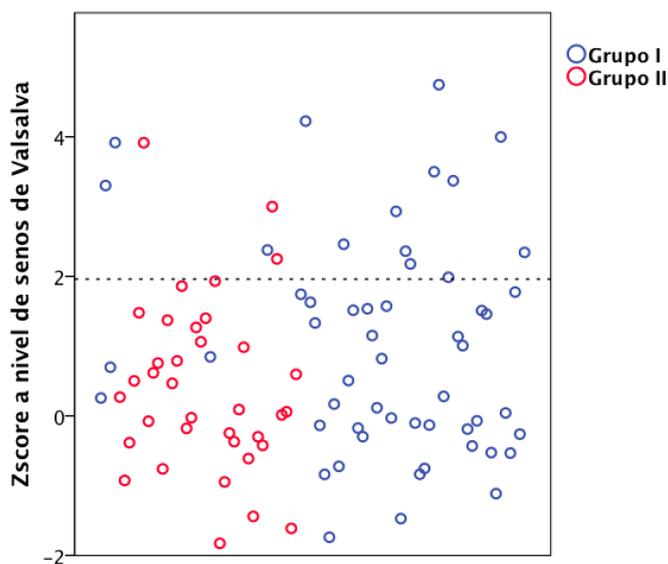
Zscore < 1,96	57 (63)	25 (46)	32 (89)	< 0,001
Zscore ≥ 1,96	33 (37)	29 (54)	4 (11)	

**Tabla 25.** Porcentaje de dilatación aórtica entre probandos, en función del grupo al que pertenecen. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje entre paréntesis sobre el total de individuos de su grupo.

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje entre paréntesis sobre el total de individuos de su grupo.

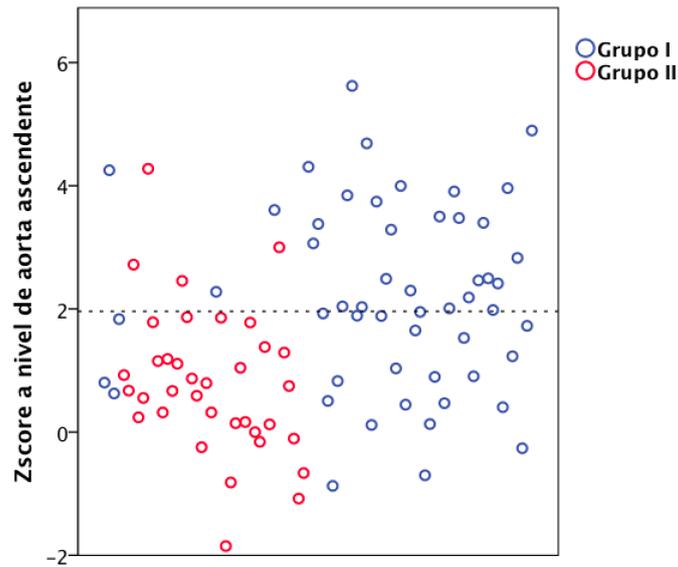
A continuación, se muestran unas figuras con la dispersión de los valores Z score a nivel de la raíz aórtica (figura 44) y a nivel de la porción tubular aorta (figura 45).



**Figura 44.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de los senos de Valsalva para los probandos de los diferentes grupos analizados.

La línea punteada marca el límite para considerar dilatación a nivel de los senos de Valsalva (Z score ≥ 1,96).

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación.

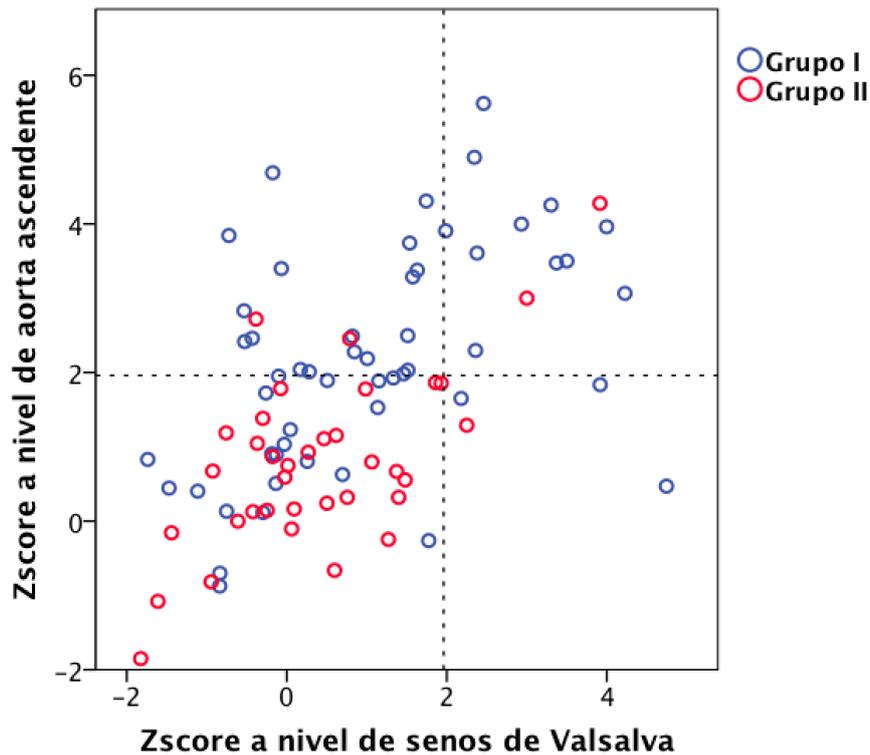


**Figura 45.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de la porción tubular de aorta ascendente para los probandos de los diferentes grupos analizados.

La línea punteada marca el límite para considerar dilatación a nivel de los senos de Valsalva ( $Z \text{ score} \geq 1,96$ ).

**Grupo I** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

Considerando ambos grupos (I y II), 13 individuos tenían dilatación a ambos niveles (raíz y aorta ascendente tubular), lo que queda reflejado en la figura 46.



**Figura 46.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de la porción tubular de la aorta ascendente para los probandos de los diferentes grupos analizados, en función de los valores de Z score a nivel de los senos de Valsalva.

Las líneas punteadas marcan los límites para considerar dilatación a nivel de ambos niveles (Z score  $\geq 1,96$ ).

**Grupo I** pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

### Relación del fenotipo valvular aórtico y dilatación de aorta ascendente.

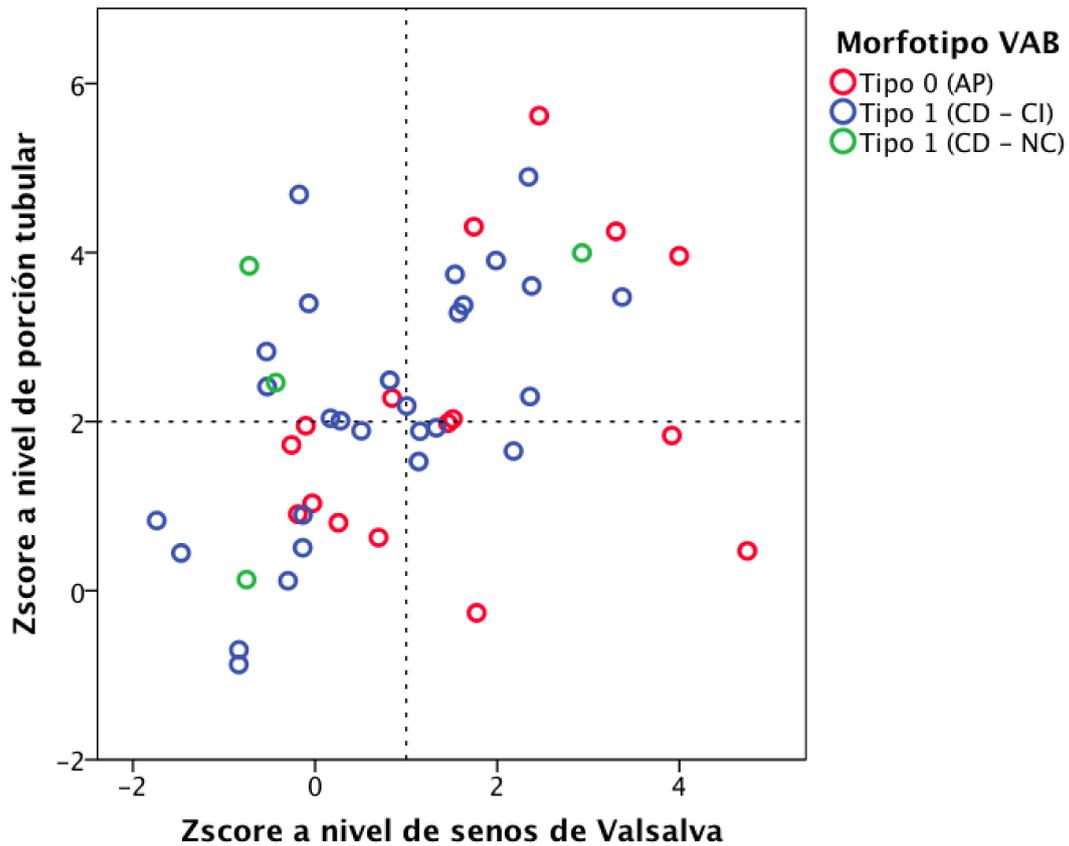
En la tabla 25 quedó reflejado que la presencia de VAB determinaba una mayor probabilidad para presentar dilatación de aorta ascendente. Como parte de los objetivos específicos del presente estudio, analizamos ahora si existe algún morfotipo valvular aórtico (dentro de la VAB) que se asocie a una mayor dilatación aórtica, realizando un análisis comparativo (tabla 26) y exponiendo los datos en un gráfico (figura 47). Se exponen los 3 grupos más prevalentes, que representan el 90,7% del total (49 / 54). De los 5 probandos no incluidos, 3 presentaban prótesis aórticas (y no disponíamos de

informes previos) y los otros 2 tenían, cada uno, un morfotipo valvular aórtico diferente (uno presentaba fusión de los velos izquierdo y no coronario y otro una válvula aórtica unicúspide, con fusión de los velos coronario izquierdo – coronario derecho y coronario izquierdo – no coronario).

	TIPO 0		TIPO 1		P
	AP	CI – CD	CD – NC		
<b>Dilatación aórtica (cualquier nivel)</b>					
Zscore < 1,96	8 (44)	11 (41)	1 (25)		NS
Zscore ≥ 1,96	10 (56)	16 (59)	3 (75)		
<b>Senos de Valsalva</b>					
Zscore < 1,96	13 (72)	21 (78)	3 (75)		NS
Zscore ≥ 1,96	5 (28)	6 (22)	1 (25)		
<b>Porción tubular ascendente</b>					
Zscore < 1,96	10 (56)	12 (44)	1 (25)		NS
Zscore ≥ 1,96	8 (44)	15 (56)	3 (75)		

**Tabla 26.** Porcentaje de dilatación aórtica entre probandos con coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, en función del morfotipo valvular aórtico. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje entre paréntesis sobre el total de individuos de su grupo.

**AP** velos en disposición ántero – posterior, **CI** velo coronario izquierdo, **CD** velo coronario derecho, **NC** velo no coronario.



**Figura 47.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de la porción tubular de la aorta ascendente, en función de los valores de Z score a nivel de los senos de Valsalva, para los probandos con diagnóstico de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, en función del morfotipo valvular aórtico.

Las líneas punteadas marcan los límites para considerar dilatación a nivel de ambos niveles ( $Z \text{ score} \geq 1,96$ ).

**AP** velos en disposición ántero – posterior, **CI** velo coronario izquierdo, **CD** velo coronario derecho, **NC** velo no coronario.

## IV.A.2. ANÁLISIS DEL GRUPO DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO.

326 familiares de primer grado fueron estudiados, de los cuales 197 pertenecían al grupo I y 129 al grupo II (ver diagrama de flujos en Metodología, figura 34, página 105).

### Variables clínico – demográficas de los familiares de primer grado.

En la tabla 27 se muestran las variables clínico-demográficas de todos los familiares de primer grado estudiados y su distribución en cada uno de los dos grupos. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

	<b>TOTAL</b>	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>				
Sexo (varón, N, %)	154 (47,2)	94 (47,7)	60 (46,5)	NS
Edad				NS
Mediana	44,8	45,6	43,0	
Rango intercuartílico	29,70	32,00	28,50	
Mínimo	0,2	0,4	0,2	
Máximo	86,9	82,5	86,9	
BSA				NS
Mediana	1,8	1,8	1,8	
Rango intercuartílico	0,34	0,33	0,33	
Mínimo	0,4	0,4	0,4	
Máximo	2,8	2,8	2,8	
<b>FACTORES DE RIESGO</b>				
HTA	65 (20,3)	41 (20,8)	24 (18,8)	NS
Dislipemia	65 (20,4)	36 (18,3)	29 (22,8)	NS
DM	18 (5,6)	11 (5,6)	7 (5,5)	NS
Hábito tabáquico				NS
Fumador activo	72 (22,6)	40 (20,3)	32 (24,8)	

Exfumador	32 (10,0)	19 (9,6)	13 (10,1)	
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>				
Cardiopatía isquémica	10 (3,1)	8 (4,1)	2 (1,6)	NS
Diferencia TA > 30 mmHg	0 (---)	0 (---)	0 (---)	NS

**Tabla 27.** Características clínico-demográficas de las personas incluidas en el estudio. Los datos se muestran como valores absolutos y porcentaje entre paréntesis.

**BSA** Área de superficie corporal, **HTA** Hipertensión, **DM** Diabetes Mellitus, **TA** Tensión arterial.

**Grupo I** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

### Tratamiento farmacológico cardiológico en los probandos.

El análisis estadístico halló significación en el mayor porcentaje de tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes que seguían los familiares de primer grado del grupo I al ser comparados con los del grupo II. Un análisis posterior reveló que los familiares del grupo I estaban polimedcados en mayor proporción, de modo que, de los 41 pacientes que recibían tratamiento anti-HTA, un 34,1% recibían más de un fármaco. Por el contrario, de los 24 familiares de primer grado del grupo II que recibían algún tratamiento, solamente 5 (suponiendo un 20,8%) recibían más de un fármaco.

	<b>TOTAL</b>	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
Beta-bloqueantes	17 (5,3)	15 (7,8)	2 (1,6)	<0,05
IECA	39 (12,2)	24 (12,5)	15 (11,7)	NS
ARA-II	10 (3,1)	6 (3,1)	4 (3,1)	NS
ACA	4 (1,3)	3 (1,6)	1 (0,8)	NS
Diuréticos	15 (4,7)	9 (4,7)	6 (4,7)	NS
Antiagregación	14 (4,4)	12 (6,3)	2 (1,6)	NS
Anticoagulación	5 (1,6)	2 (1,0)	3 (2,3)	NS

**Tabla 28.** Tratamiento farmacológico de las personas incluidas en el estudio. Los datos se

---

muestran como valores absolutos y porcentaje entre paréntesis.

**IECA** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, **ARA-II** antagonistas de los receptores de angiotensina II, **ACA** antagonistas del calcio.

**Grupo I** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

### Malformaciones asociadas en los familiares de primer grado.

**a) En el grupo I (familiares de pacientes con CoAo y VAB):**

- 2 presentaban una cardiopatía grave indeterminada:
  - Feto que fallece a las 21 semanas de gestación por cardiopatía grave.
  - Neonato fallecido al mes de vida por cardiopatía grave.
- 10 familiares tenían válvula aórtica bicúspide.
  - En 3 individuos no fue posible determinar con exactitud la morfología valvular aórtica: un varón de 69 años de edad, con muy mala ventana ecocardiográfica, y que rechazó someterse a otro procedimiento para un diagnóstico definitivo, y los dos casos fallecidos en periodo fetal y neonatal, ya mencionados.
- 15 familiares presentaban dilatación de aorta ascendente: 2 a nivel de senos de Valsalva y 15 a nivel de la porción tubular ascendente. En 2 familiares la dilatación existía a ambos niveles.
- 4 familiares tenían una CIA tipo ostium secundum.
- 2 sujetos presentaban anomalías morfológicas de la válvula mitral, sin repercusión funcional.

**b) En el grupo II (familiares de pacientes con CoAo y VAT):**

- 5 familiares tenían válvula aórtica bicúspide. En 1 paciente no se pudo determinar con exactitud la morfología valvular aórtica. Se trataba ésta de una mujer de 51 años, que en el estudio ecográfico presentaba disfunción valvular aórtica, pero que la mala ventana ecocardiográfica impedía identificar adecuadamente el número de cúspides. Al serle planteado otro procedimiento de mayor rentabilidad diagnóstica, rechazó someterse a él.
- 6 familiares de primer grado presentaban dilatación de aorta: 3 a nivel de los senos de Valsalva y 5 a nivel de la porción tubular ascendente. 2 familiares presentaban dilatación a ambos niveles.
- 1 familiar tenía CIV muscular que se cerró espontáneamente durante los primeros meses de vida.

Como nota, ninguno de los 15 familiares de primer grado con válvula aórtica bicúspide asociaba otra cardiopatía.

### Congruencia familiar de fenotipo de válvula aórtica bicúspide.

Como resulta evidente, solamente se analiza la congruencia con los probandos del grupo I (dado que los probandos del grupo II tenían válvula aórtica tricúspide). Para ello, en primer lugar se realizó un estudio descriptivo de la morfología valvular aórtica entre todos aquellos probandos y familiares de primer grado portadores de válvula aórtica bicúspide:

<b>MORFOLOGÍA DE VAB</b>	<b>PROBANDOS</b>	<b>FAMILIARES DE PRIMER GRADO</b>
Tipo 0		
Disposición AP	18	3
Disposición lateral	0	0
Tipo 1		
Fusión CI – CD	27	4
Fusión CD – NC	4	2
Fusión CI – NC	1	0

Tipo 2	1	0
Bicúspide de fenotipo indeterminado	3	1

**Tabla 29.** Estudio morfológico valvular aórtico entre probandos y familiares con válvula aórtica bicúspide.

**VAB** Válvula aórtica bicúspide, **CD** velo coronario derecho, **CI** Velo coronario izquierdo, **NC** velo no coronario.

A continuación, comparamos el fenotipo de válvula aórtica bicúspide de los diferentes familiares con el del probando correspondiente, teniendo una correspondencia del 33% (3 / 9):

<b>CASO</b>	<b>FAMILIAR</b>	<b>FENOTIPO VAB EN FAMILAR</b>	<b>FENOTIPO VAB EN CASO</b>
3-1	Padre	Tipo 1 (CD-CI)	Tipo 0 (sin rafe)
9-2	Madre	Tipo 1 (CD-CI)	Tipo 0 (sin rafe)
12-2	Gemela	VAB fenotipo dudoso	Tipo 1 (CD-CI)
13-2	Padre	Tipo 1 (CD-NC)	Tipo 1 (CD-CI)
<b>18-2</b>	<b>Hermano</b>	<b>Tipo 0 (sin rafe)</b>	<b>Tipo 0 (sin rafe)</b>
<b>18-3</b>	<b>Padre</b>	<b>Tipo 0 (sin rafe)</b>	<b>Tipo 0 (sin rafe)</b>
31-1	Madre	Tipo 1 (CD-CI)	Tipo 0 (sin rafe)
31-2	Padre	Tipo 1 (CD-NC)	Tipo 0 (sin rafe)
44-3	Hija	Tipo 0 (sin rafe)	Tipo 1 (CD-CI)
<b>47-2</b>	<b>Padre</b>	<b>Tipo 1 (CD-CI)</b>	<b>Tipo 1 (CD-CI)</b>

**Tabla 30.** Listado de familiares de primer grado con válvula aórtica bicúspide y la del caso índice, exponiendo la morfología valvular según la clasificación de Sievers [97].

**VAB** Válvula aórtica bicúspide, **CD** velo coronario derecho, **CI** Velo coronario izquierdo, **NC** velo no coronario.

Finalmente, analizamos si existe algún fenotipo valvular, dentro de los probandos, que se relacione con una mayor probabilidad de que sus familiares presenten valvulopatía bicúspide:

MORFOTIPO PROBANDO	FAMILIARES CON VAB		IGUALDAD FENOTIPO	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
Tipo 0 (sin rafe) (18) ¶	6 / 67	9,0	2 / 6	33
Tipo 1 (CD-CI) (27)	4 / 99 † ‡	4,0	1 / 3	33
Tipo 1 (CD-NC) (4)	0 / 11	0		
Tipo 1 (CI-NC) (1)	0 / 2	0		
Tipo 2 (CD-CI y CI-NC) (1)	0 / 5	0		
Desconocido (prótesis) (3)	0 / 12	0		
<b>Total</b>	<b>10 / 196</b>	<b>5,1</b>	<b>3 / 9</b>	<b>33,3</b>

**Tabla 31.** Tabla comparativa del porcentaje de familiares de primer grado con diagnóstico de válvula aórtica bicúspide en función del fenotipo valvular aórtico del caso índice, indicando además la igualdad de fenotipos (en caso de presentar, tanto probando como familiar, válvula aórtica bicúspide).

**VAB** válvula aórtica bicúspide, **CD** velo coronario derecho, **CI** velo coronario izquierdo, **NC** velo no coronario.

¶ Los números entre paréntesis hacen referencia al número de probandos que presentan ese morfotipo valvular.

† En un paciente no se pudo determinar la morfología de la válvula aórtica, por lo que queda excluido del análisis.

‡ En un paciente, si bien se pudo identificar la presencia de válvula aórtica bicúspide, no se pudo aclarar la morfología exacta de la misma, por lo que se incluye en esta columna pero queda excluido de la siguiente.

Tras aplicación de  $\chi^2$  con corrección de Fisher, se obtiene una  $p > 0,05$ , determinando que no existe un morfotipo valvular concreto entre los probandos que, de forma estadísticamente significativa, se asocia a una mayor predisposición a presentar valvulopatía aórtica bicúspide entre sus familiares de primer grado.

## Estudio valvular aórtico de los familiares de primer grado.

Inicialmente estudiamos el grado de calcificación valvular, aplicando la clasificación de Yousry et al [115], entre ambos grupos:

	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
Normal	153	101	<b>NS</b>
Engrosamiento o esclerosis, sin calcificación evidente	25	17	
Ligera calcificación	15	7	
Moderada calcificación	4	3	
Grave calcificación	0	0	

**Tabla 32.** Grado de calcificación valvular en familiares de primer grado, según sistema de puntuación descrito por Yousry y colaboradores [115], en función del morfotipo valvular aórtico.

**Grupo I** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

De forma análoga a como habíamos realizado con el grupo de probandos, estudiamos la función valvular, observando que los familiares de primer grado del grupo II presentan mayor grado de disfunción valvular aórtica (en particular, insuficiencia aórtica) que los del grupo I (tabla 33):

	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
Normal	191	112	<b>&lt; 0,001</b>
Estenosis (cualquier grado)	2	1	
Insuficiencia $\geq$ moderada	2	15	
Ambas	0	1	

**Tabla 33.** Función valvular en familiares de primer grado, en función del morfotipo valvular

aórtico.

**Grupo I** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

### Morfología de raíz y porción tubular de aorta ascendente.

Se estudió la morfología de la raíz aórtica y aorta ascendente en 309 familiares de primer grado (suponiendo un 94,8% del total de familiares de primer grado estudiados), según la clasificación anatomo – clínica de Schaefer [95], explicada en apartados anteriores (figura 29, página 78 – 79).

<b>Morfología aorta ascendente</b>	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
Tipo N	119	87	<b>NS</b>
Tipo A	60	38	
Tipo E	5	0	

**Tabla 34.** Morfología de la raíz y aorta ascendente en probandos y familiares de primer grado, según la clasificación de Schaefer [95].

**Tipo N** Normal (tamaño senos de Valsalva superior al de la porción tubular), **Tipo A** Ascendente (tamaño de la porción tubular mayor a la de los senos de Valsalva), **Tipo E** Borramiento (tamaño unión sino-tubular mayor o igual a la de los senos de Valsalva).

**Grupo I** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

La morfología tipo N fue la predominante en el conjunto total de familiares de primer grado estudiados, presente en un 66,7% de los sujetos (206 / 309). A diferencia de lo que observamos con los probandos, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la morfología de aorta ascendente entre los grupos analizados.

A pesar de existir una cierta tendencia a la congruencia de morfotipos aórticos entre probandos y familiares de primer grado, no se pudo hallar significación estadística (tabla 35).

		<b>Morfotipo aórtico en probandos</b>			
		<b>Tipo N</b>	<b>Tipo A</b>	<b>Tipo E</b>	<b>p</b>
<b>Morfotipo</b>	<b>Tipo N</b>	120	72	9	NS
<b>aórtico en</b>	<b>Tipo A</b>	48	46	3	
<b>FPG</b>	<b>Tipo E</b>	2	3	0	

**Tabla 35.** Tabla comparativa del morfotipo de la aorta torácica ascendente en familiares de primer grado en función del morfotipo aórtico en el probando correspondiente, según la clasificación de Schaefer [95].

**Tipo N** Normal (tamaño senos de Valsalva superior al de la porción tubular), **Tipo A** Ascendente (tamaño de la porción tubular mayor a la de los senos de Valsalva), **Tipo E** Borramiento (tamaño unión sino-tubular mayor o igual a la de los senos de Valsalva).

**FPG** familiares de primer grado.

### Dimensiones de raíz aórtica y porción tubular ascendente.

El análisis de los diámetros aórticos en sus diferentes segmentos, mediante medición ecocardiográfica, arrojó los datos adjuntos en la tabla 35. Dado que algunos familiares de primer grado presentaron, por su edad, diámetros muy reducidos al tratarse de población infantil, se consideran solamente aquellos familiares con una superficie corporal  $\geq 0,85 \text{ m}^2$ .

	<b>TOTAL</b>	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
<b>Anillo aórtico</b>				
Media	21,7	21,6	21,8	NS
Desviación típica	2,05	2,17	1,85	
<b>Senos de Valsalva</b>				
Media	30,1	29,6	30,7	< 0,05
Desviación típica	4,31	4,38	4,15	
<b>Unión sino-tubular</b>				
Media	25,6	25,1	26,3	< 0,01
Desviación típica	3,80	3,86	3,61	

<b>Porción tubular ascendente</b>				
Media	30,0	30,0	30,0	NS
Desviación típica	4,80	5,09	4,34	
<b>Arco aórtico</b>				
Media	24,2	23,8	24,8	< 0,05
Desviación típica	3,71	3,67	3,72	
<b>Aorta descendente</b>				
Media	21,9	22,0	21,7	NS
Desviación típica	4,08	4,42	3,60	

**Tabla 36.** Dimensiones aórticas entre familiares de primer grado.

**Grupo I** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de coartación de aorta y válvula aórtica tricúspide.

NS no significación estadística.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los diámetros aórticos (a favor de mayores dimensiones en los familiares del grupo II) a nivel de senos de Valsalva, unión seno – tubular y arco aórtico. Un análisis *post-hoc*, en el que se excluyeron aquellos familiares con disfunción valvular aórtica, reveló la ausencia de significación estadística, atribuyéndose las diferencias a la disfunción valvular.

De igual modo a como realizamos en los probandos analizamos el número de familiares de primer grado que presentaban dilatación de aorta, bien fuese a nivel de los senos de Valsalva, bien a nivel de la porción tubular ascendente. Se excluyeron del análisis los individuos con superficie corporal < 0,85 m<sup>2</sup>.

	TOTAL	GRUPO I	GRUPO II	P
<b>Dilatación aórtica (cualquier nivel)</b>				
Zscore < 1,96	276 (93)	162 (91)	114 (95)	NS
Zscore ≥ 1,96	21 (7)	15 (9)	6 (5)	
<b>Senos de Valsalva</b>				
Zscore < 1,96	288 (98)	173 (99)	115 (97)	NS
Zscore ≥ 1,96	5 (2)	2 (1)	3 (3)	

### Porción tubular ascendente

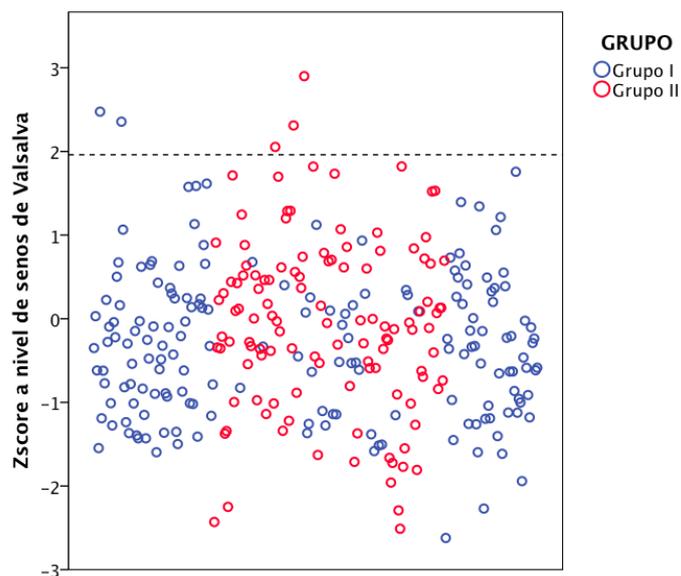
Zscore < 1,96	269 (93)	158 (91)	111 (95)	NS
Zscore ≥ 1,96	21 (7)	15 (9)	6 (5)	

**Tabla 37.** Porcentaje de dilatación aórtica entre familiares de primer grado, en función del grupo al que pertenecen. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje entre paréntesis sobre el total de individuos de su grupo.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje entre paréntesis sobre el total de individuos de su grupo.

En las siguientes figuras se expone la dispersión de los valores Z score a nivel de la raíz aórtica (figura 48) y a nivel de la aorta ascendente (figura 49), representando cada grupo con un color diferente. Aquellos que se muestran por encima de la línea discontinua corresponden a los individuos con valores que se consideran dilatados ( $Z \text{ score} \geq 1,96$ ). Posteriormente, se realiza un diagrama de dispersión de los valores Z score, tanto de la raíz aórtica como de la aorta ascendente (figura 50), pudiéndose identificar 5 individuos con dilatación a ambos niveles.

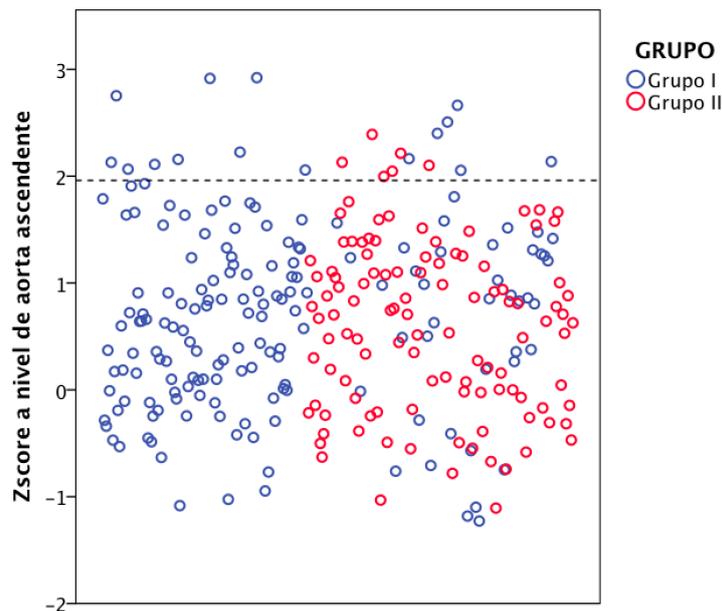


---

**Figura 48.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de los senos de Valsalva entre los familiares de primer grado de los diferentes grupos analizados.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

La línea punteada marca el límite para considerar dilatación a nivel de los senos de Valsalva (Z score  $\geq 1,96$ ).

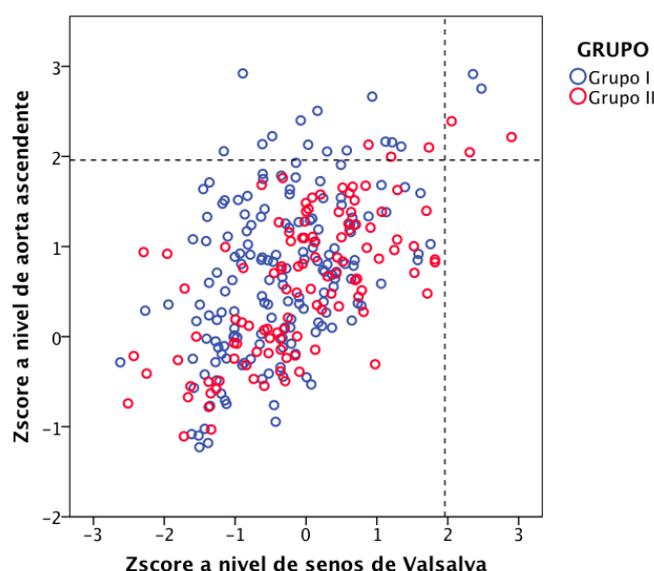


---

**Figura 49.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de la porción tubular de aorta ascendente entre los familiares de primer grado de los diferentes grupos analizados.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

La línea punteada marca el límite para considerar dilatación a nivel de los senos de Valsalva (Z score  $\geq 1,96$ ).



**Figura 50.** Diagrama de dispersión para los valores de Z score a nivel de la porción tubular de la aorta ascendente, en función de los valores de Z score a nivel de los senos de Valsalva.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

Las líneas punteadas marcan los límites para considerar dilatación a nivel de ambos niveles (Z score  $\geq 1,96$ ).

Por último, se analizó la prevalencia de aortopatía entre los familiares de primer grado en función del fenotipo aórtico del caso índice, así como el grado de congruencia en el fenotipo aórtico entre probandos y familiares.

	TIPO N	TIPO A	TIPO E	P
<b>Dilatación aórtica (cualquier nivel)</b>				
Zscore < 1,96	156 (94)	103 (90)	11 (100)	NS
Zscore $\geq 1,96$	10 (6)	11 (10)	0 (---)	
<b>Senos de Valsalva</b>				
Zscore < 1,96	161 (98)	110 (98)	11 (100)	NS
Zscore $\geq 1,96$	3 (2)	2 (2)	0 (---)	
<b>Porción tubular ascendente</b>				
Zscore < 1,96	153 (94)	99 (90)	11 (100)	NS

Zscore  $\geq 1,96$

10 (6)

11 (10)

0 (---)

**Tabla 38.** Porcentaje de dilatación aórtica entre familiares de primer grado, en función del morfotipo aórtico del caso índice. Los datos se expresan como número absoluto y porcentaje entre paréntesis sobre el total de individuos de su grupo.

**Tipo N** Normal (tamaño senos de Valsalva superior al de la porción tubular), **Tipo A** Ascendente (tamaño de la porción tubular mayor a la de los senos de Valsalva), **Tipo E** Borramiento (tamaño unión sino-tubular mayor o igual a la de los senos de Valsalva).

## IV.B. ANÁLISIS DE HEREDABILIDAD.

### Descripción de parentesco en nuestra población.

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los familiares de primer grado que fueron incluidos en el estudio de heredabilidad, según parentesco con respecto al caso índice.

	GRUPO I	GRUPO II
<b>Probandos</b>	<b>54</b>	<b>36</b>
Padres	41	19
Madres	47	26
Hermanos	37	25
Hermanas	39	30
Hijos	17	16
Hijas	16	13

**Tabla 39.** Distribución de familiares de primer grado según parentesco respecto al caso índice, entre cada uno de los grupos.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

## Análisis de heredabilidad de nuestra población.

En primer lugar, se exponen los valores de heredabilidad y su significación estadística para las distintas variables estudiadas, tanto en la población total (tabla 40) como en cada uno de los dos grupos del estudio (tabla 41).

VARIABLE	HEREDABILIDAD ( $h^2$ )	P
Dilatación aórtica (a cualquier nivel)	0,282	0,499
Dilatación raíz aórtica	NA	---
Dilatación aorta tubular	0,292	0,499
Coartación aórtica	NA	---
Válvula aórtica bicúspide	0,076	---
Otras cardiopatías congénitas	0,059	---
<b>Morfología de aorta ascendente</b>	<b>0,369</b>	<b>0,002</b>

**Tabla 40.** Valores del análisis de heredabilidad para la población total. Las heredabilidades con significación estadística ( $p < 0,05$ ) se muestran en negrita.

NA No se detecta heredabilidad.

GRUPO	VARIABLE	HEREDABILIDAD ( $h^2$ )	P
I	<b>Dilatación aórtica (a cualquier nivel)</b>	<b>0,18</b>	<b>0,012</b>
	Dilatación raíz aórtica	NA	---
	Dilatación aorta tubular	0,216	0,499
	Coartación aórtica	NA	---
	Válvula aórtica bicúspide	NA	---
	<b>Otras cardiopatías congénitas</b>	<b>0,2</b>	<b>0,02</b>
	Morfología de aorta ascendente	0,24	0,5
II	<b>Dilatación aórtica (a cualquier nivel)</b>	<b>0,63</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	Dilatación raíz aórtica	NA	---
	<b>Dilatación aorta tubular</b>	<b>0,527</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	Coartación	NA	---
	Válvula aórtica bicúspide	NA	---
	Otras cardiopatías congénitas	NA	---

---

**Tabla 41.** Valores del análisis de heredabilidad para las diferentes variables en ambos grupos. Las heredabilidades con significación estadística ( $p < 0,05$ ) se muestran en negrita.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

NA No se detecta heredabilidad.

Considerada toda la población en su conjunto (tabla 40), solamente la morfología de aorta ascendente ha demostrado heredabilidad ( $h^2 = 0,369$ ,  $p < 0,001$ ).

Como puede observarse en la tabla 39, el grupo I (aquel grupo cuyos probandos eran portadores de válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta) ha demostrado heredabilidad estadísticamente significativa tanto en la dilatación de aorta ascendente como en la variable “*otras cardiopatías congénitas*” (referida a cualquier cardiopatía congénita distinta a VAB, CoAo y dilatación de aorta torácica ascendente). El análisis refleja que la proporción en que ambos rasgos (“*dilatación de aorta*” y “*otras cardiopatías*”) se explica por un factor genético es del 20%.

Por el contrario, en el grupo II (donde los casos índice presentan antecedentes de coartación aórtica y VAT) se ha demostrado heredabilidad tanto en la dilatación aórtica (tanto de forma global como, en particular, en la dilatación de la porción tubular ascendente) como en la morfología aórtica. Los datos reflejados del estudio muestran que la proporción del componente genético en la varianza fenotípica total de la dilatación de aorta cualquier nivel en el grupo II es de 0,63.

Las variables “*válvula aórtica bicúspide*” y “*coartación*”, no han demostrado heredabilidad en ninguno de los dos grupos de nuestra población.

### Riesgo individual y riesgo familiar.

Analizamos el riesgo individual y el riesgo familiar (definidos en el apartado III.D.2) de los familiares de primer grado para presentar alguno de los rasgos que se exponen en la tabla 42, y los comparamos para cada uno de los dos grupos estudiados. No se

observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Un aspecto que consideramos importante y que formaba parte de los objetivos del presente trabajo, se basaba en averiguar si existía algún morfotipo valvular aórtico, entre los probandos del grupo I, que se asociara a una mayor predisposición de sus familiares de primer grado a padecer afectaciones cardiacas. Esto queda reflejado en la tabla 43. Se clasifican las familias en base a los 3 morfotipos de VAB más frecuentes.

	Global		Grupo I		Grupo II		P
	Riesgo individual (%)	Riesgo familiar (%)	Riesgo individual (%)	Riesgo familiar (%)	Riesgo individual (%)	Riesgo familiar (%)	
VAB	4,64 (15 / 323)	12,22 (11 / 90)	5,13 (10 / 195)	14,82 (8 / 54)	3,91 (5 / 128)	8,83 (3 / 36)	RI NS RF NS
Dilatación aórtica	6,52 (21 / 322)	22,22 (20 / 90)	7,77 (15 / 193)	25,93 (14 / 54)	4,65 (6 / 129)	16,67 (6 / 36)	RI NS RF NS
Otras cardiopatías congénitas	2,76 (9 / 326)	8,89 (8 / 90)	4,06 (8/197)	12,96 (7 / 54)	0,78 (1 / 129)	2,78 (1 / 36)	RI NS RF NS
Cualquier rasgo considerado para familiar afecto	13,50 (44 / 326)	40,00 (36 / 90)	14,21 (28/197)	42,59 (23 / 54)	12,40 (16 / 129)	36,11 (13 / 36)	RI NS RF NS

**Tabla 42.** Riesgo individual y familiar para presentar afectación cardiaca en familiares de primer grado de los diferentes grupos analizados.

VAB válvula aórtica bicúspide, **RI** riesgo individual, **RF** riesgo familiar, **NS** no significativo.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

	Tipo 0		Tipo 1				P
	DISPOSICIÓN AP		FUSIÓN CD – CI		FUSIÓN CD – NC		
	Riesgo individual (%)	Riesgo familiar (%)	Riesgo individual (%)	Riesgo familiar (%)	Riesgo individual (%)	Riesgo familiar (%)	
VAB	8,96 (6 / 67)	22,22 (4 / 18)	4,04 (4 / 99)	14,82 (4 / 27)	0 (0 / 11)	0 (0 / 4)	RI NS RF NS
Dilatación aórtica	10,45 (7 / 67)	38,89 (7 / 18)	7,29 (7 / 96)	22,22 (6 / 27)	0 (0 / 11)	0 (0 / 4)	RI NS RF NS
Otras cardiopatías congénitas	4,48 (3 / 67)	16,67 (3 / 18)	2,00 (2 / 100)	7,41 (2 / 27)	0 (0 / 11)	0 (0 / 4)	RI NS RF NS
Cualquier rasgo considerado para familiar afecto	19,40 (13 / 67)	61,11 (11 / 18)	11,00 (11 / 100)	33,33 (9 / 27)	0 (0 / 11)	0 (0 / 4)	RI NS RF 0,04

**Tabla 43.** Riesgo individual y familiar para presentar afectación cardiaca en familiares de primer grado de los diferentes grupos analizados.

VAB válvula aórtia bicúspide, **RI** riesgo individual, **RF** riesgo familiar, **NS** no significativo.

**Grupo I** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide, **Grupo II** familiares de primer grado de probandos con antecedentes de coartación y válvula aórtica tricúspide.

## Interpretación de resultados del estudio de heredabilidad y riesgo.

Derivado del análisis de nuestros datos, la probabilidad individual de que un familiar de primer grado de un probando con antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide (grupo I) padezca cualquier cardiopatía es del 14,21%, siendo el riesgo familiar (esto es, el riesgo de que exista algún miembro en la familia con cualquier cardiopatía) del 42,59%. Tal y como se ha indicado en un apartado anterior, las variables que han demostrado una heredabilidad estadísticamente significativa en el grupo I han sido “*dilatación de aorta*” y “*otras cardiopatías congénitas*” ( $h^2 = 0,2$ ,  $p < 0,05$ ), donde el 20% de estos rasgos se podrían explicar por el factor genético. Para la dilatación de aorta se identificó un riesgo individual del 7,77%, mientras que el riesgo familiar fue del 25,93%; por otro lado, el riesgo individual para presentar cualquier cardiopatía diferente a dilatación de aorta, CoAo o VAB fue del 4,06%, siendo el familiar del 12,96%.

En cuanto a la probabilidad para presentar una VAB en el grupo I, aunque ésta es mayor que la esperada en la población general (riesgo individual 5,13% y riesgo familiar 14,81%), no ha cumplido criterios para poder hablar de heredabilidad.

En el grupo II (probandos con CoAo y VAT), la heredabilidad ha podido ser demostrada para la dilatación aórtica a cualquier nivel ( $h^2 = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ), donde ha sido estadísticamente muy significativa, pudiendo ser explicada o atribuida al factor genético en un 63%. Entre los familiares de primer grado de estos probandos se ha observado un riesgo individual del 4,65% y un riesgo familiar del 16,67 %.

El riesgo individual para la presentación de una VAB en familiares de primer grado del grupo II fue 3,91% y el familiar 8,33%. Aunque se ha observado una prevalencia al menos doble de la existente en la población general, no ha podido ser demostrada su heredabilidad. Del mismo modo sucede con la probabilidad de presentar cualquier rasgo considerado dentro del espectro de la enfermedad (riesgo individual 12,40% y familiar 36,11%), observándose porcentajes elevados con respecto a lo esperado en la población general pero sin haber satisfecho criterios claros para heredabilidad.

La tabla 43 puso de manifiesto una mayor predisposición de los familiares de primer grado de los pacientes con VAB tipo 0 a presentar todas las cardiopatías analizadas, si bien solamente se alcanzó significación estadística en el riesgo de familiar de presentar cualquier tipo de cardiopatía (consideradas en su conjunto).

## IV.C. MODELO PREDICTIVO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE DILATACIÓN DE AORTA EN NUESTRO MEDIO.

### Cálculo del número de covariables del modelo.

Siguiendo las indicaciones explicadas en el apartado III.D.3, con una población global de 387 individuos (incluyendo todos los probandos y familiares de primer grado con una superficie corporal  $\geq 0,85 \text{ m}^2$ ) y teniendo en cuenta que 58 de ellos presentaban dilatación de aorta ascendente (37 probandos y 21 familiares de primer grado), la menor proporción de casos de nuestra cohorte sería 0,15 (58 / 387). Con ello:

$$k = 387 \cdot 0,15 / 10$$

$$k = 5,8$$

En resumen, no deberíamos incluir en nuestro modelo más de 6 covariables.

### Análisis univariante.

Se analizaron aquellos factores que pudieran estar asociados a la dilatación de aorta ascendente:

VARIABLE	MÉTODO ESTADÍSTICO EMPLEADO	P
Edad	U de Mann – Whitney	0,204
Sexo	$\chi^2$ de Pearson	< 0,01
HTA	$\chi^2$ de Pearson	< 0,01

DM	$\chi^2$ de Pearson	0,514
Dislipemia	$\chi^2$ de Pearson	0,358
Tabaco	$\chi^2$ de Pearson	0,977
<b>VAB</b>	<b><math>\chi^2</math> de Pearson</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Función valvular</b>	<b><math>\chi^2</math> de Pearson</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Coartación</b>	<b><math>\chi^2</math> de Pearson</b>	<b>&lt; 0,001</b>

---

**Tabla 44.** Análisis univariante para evaluar aquellas variables que presentan relación estadística con la aparición de aneurisma de aorta ascendente.

Como consecuencia del análisis previo, son 5 las variables que, de forma estadísticamente significativa, se han asociado a una mayor prevalencia de aneurisma de aorta torácica. Estas variables van a ser posteriormente incluidas en el modelo inicial de regresión logística, al haberse identificado una significación  $< 0,2$  en el modelo univariante. Un análisis detallado de estas variables quedan reflejadas en la tabla 45.

<b>VARIABLE</b>	<b>INTERPRETACIÓN</b>	<b>PROPORCIÓN</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sexo</b>	El sexo masculino se asocia a una mayor prevalencia de dilatación de aorta.	Mujer 10,0% Varón 20,4%	2,32	1,30 – 4,16
<b>HTA</b>	Los pacientes hipertensos presentan mayor prevalencia de dilatación de aorta.	No HTA 11,6% HTA 24,3%	2,44	1,37 – 4,35
<b>VAB</b>	Los pacientes con válvula bicúspide presentan mayor prevalencia de dilatación de aorta.	VAT 6,6% VAB 52,9%	15,75	8,26 – 30,02
<b>Función valvular</b>	Los pacientes con disfunción valvular aórtica presentan una mayor prevalencia de dilatación de aorta.	Función normal 11,7% Estenosis 50,0% Insuficiencia > ligera 30,0% Doble lesión 75,0%	No se puede calcular OR	
<b>Coartación</b>	Los pacientes con coartación de aorta presentan mayor prevalencia de dilatación de aorta.	No CoAo 6,9% CoAo 38,4%	8,35	4,54 – 15,34

**Tabla 45.** Variables incluidas en el modelo univariante con significación estadística para la aparición de aneurisma de aorta ascendente.

**HTA** Hipertensión, **VAB** válvula aórtica bicúspide, **VAT** válvula aórtica tricúspide, **CoAo** coartación de aorta.

## Análisis bivariante.

Se realizó un análisis bivariante entre la válvula bicúspide y aquellas variables que habían alcanzado significación estadística en el análisis univariante, tal y como se detalló previamente (apartado III.D.3).

- Sexo y dilatación de aorta.

La *odds ratio* obtenida en la población global fue de 2,34 (IC<sup>95%</sup> 1,31 – 4,19).

Al realizar el análisis estratificado por VAB, se obtuvieron los datos siguientes:

- Pacientes con VAB: OR 2,03 (IC<sup>95%</sup> 0,82 – 5,06)
- Pacientes con VAT: OR 2,21 (IC<sup>95%</sup> 0,84 – 5,84)

Al realizar un análisis estratificado, la *odds ratio* cruda apenas difiere de las calculadas en los estratos (establecidos por los valores de la posible variable confusora), siendo en éstos, además, similares. Por tanto, se puede afirmar que la OR cruda es válida y que la válvula bicúspide no actúa como variable confusora ni modificadora de efecto.

- HTA y dilatación de aorta.

La *odds ratio* obtenida de forma global fue de 2,47 (IC<sup>95%</sup> 1,39 – 4,41).

El análisis por estratos mostró los resultados siguientes:

- Pacientes con VAB: OR 1,90 (IC<sup>95%</sup> 0,67 – 5,37)
- Pacientes con VAT: OR 3,60 (IC<sup>95%</sup> 1,47 – 8,84)

En este caso, al realizar un análisis estratificado según los valores de la variable VAB, las OR obtenidas son muy diferentes. La *odds ratio* global, sin estratificar, representa un valor promedio entre las OR de los estratos. Por todo ello, la presencia de VAB actúa como una variable modificadora de efecto en la interacción existente entre la presencia de HTA y el desarrollo de aneurisma de aorta ascendente.

- Función valvular y dilatación de aorta.

Para poder calcular la *odds ratio*, se requiere crear una tabla 2 x 2. Es por ello que se recodifica esta variable en dos grupos, en función de si la función valvular es normal o no (dentro de este último grupo, estarán incluidos todos aquellos pacientes con estenosis de cualquier grado e/o insuficiencia al menos moderada).

Con ello, la OR obtenida fue de 4,82 (IC<sup>95%</sup> 2,45 – 9,50).

Al realizar el análisis estratificado, se obtuvieron los datos siguientes:

- Pacientes con VAB: OR 0,65 (IC<sup>95%</sup> 0,24 – 1,76)
- Pacientes con VAT: OR 9,33 (IC<sup>95%</sup> 3,28 – 26,55)

La *odds ratio* global, sin estratificar, representa un valor promedio entre las OR de los estratos. Estos datos indican que la presencia de válvula aórtica bicúspide actúa como una variable modificadora de efecto en la interacción existente entre la función valvular y el desarrollo de aneurisma de aorta ascendente.

- Coartación y dilatación de aorta.

La OR obtenida de forma global fue de 8,32 (IC<sup>95%</sup> 4,53 – 15,29).

Al realizar el análisis estratificado, se obtuvieron los datos siguientes:

- Pacientes con VAB: OR 3,09 (IC<sup>95%</sup> 0,85 – 11,24)
- Pacientes con VAT: OR 2,18 (IC<sup>95%</sup> 0,75 – 6,30)

La presencia de válvula aórtica bicúspide actúa como una variable modificadora de efecto en la interacción existente entre la presencia de CoAo y el desarrollo de aneurisma de aorta ascendente. Al presentarse ambas variables en la misma población, producen un efecto diferente a la simple adición de sus efectos individuales.

## Cálculo del modelo de regresión logística.

Como resultado de los análisis anteriores, se introducen las siguientes variables en el modelo de regresión logística:

<b>Variable</b>	<b>Valores</b>
<b>Sexo</b>	<b>0</b> Mujer <b>1</b> Varón
<b>HTA</b>	<b>0</b> No HTA <b>1</b> HTA
<b>VAB</b>	<b>0</b> No VAB <b>1</b> VAB
<b>Función valvular</b>	<b>0</b> Función valvular aórtica normal <b>1</b> Disfunción valvular aórtica (estenosis de cualquier grado y/o insuficiencia de grado al menos moderado)
<b>Coartación</b>	<b>0</b> No coartación <b>1</b> Coartación
<b>HTA * VAB</b>	<b>0</b> Ausencia de HTA ó presencia de válvula aórtica tricúspide <b>1</b> Presencia de HTA y de válvula aórtica bicúspide
<b>Función valvular * VAB</b>	<b>0</b> Función valvular aórtica normal ó ausencia de válvula aórtica bicúspide <b>1</b> Función valvular aórtica anormal (estenosis de cualquier grado y/o insuficiencia de grado al menos moderado) y válvula aórtica bicúspide
<b>Coartación * VAB</b>	<b>0</b> Ausencia de antecedentes de coartación ó de válvula aórtica bicúspide <b>1</b> Presencia de antecedentes de coartación y válvula aórtica bicúspide

**Tabla 46.** Variables incluidas para el cálculo del modelo de regresión logística binaria.

**HTA** hipertensión arterial, **VAB** válvula aórtica bicúspide

La tabla 47 muestra el peso de cada una de las variables incluidas en el modelo final, con sus correspondientes intervalos de confianza:

<b>Variables</b>	<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>OR (IC<sup>95%</sup>)</b>
<b>Sexo</b>	,840	,020	2,317 (1,144 – 4,695)
<b>HTA</b>	,848	,022	2,336 (1,130 – 4,826)
<b>VAB</b>	2,209	,003	9,104 (2,098 – 39,506)
<b>FunciónValvular</b>	2,222	< ,001	9,227 (3,131 – 27,191)
<b>FunciónValvular * VAB</b>	- 2,469	,002	0,085 (0,018 – 0,391)
<b>CoAo * VAB</b>	1,193	,090	3,298 (0,832 – 13,078)
<b>Constante</b>	-3,726	,000	

**Tabla 47.** Variables incluidas en el modelo final de regresión logística binaria.

**HTA** hipertensión arterial, **VAB** válvula aórtica bicúspide, **CoAo** coartación de aorta.

Con todo ello, el modelo resultante sería el siguiente:

$$\text{Probabilidad de aneurisma de aorta} = \frac{1}{1 + e^{(3,726 - 0,840 \times \text{Sexo} - 0,848 \times \text{HTA} - 2,209 \times \text{VAB} - 2,222 \times \text{FunciónValvular} + 2,469 \times \text{FunciónValvular} \times \text{VAB} - 1,193 \times \text{CoAo} \times \text{VAB})}}$$

Siendo:

**Sexo:** masculino (0) o femenino (1).

**FunciónValvular:** función valvular aórtica: normal (0), anormal (1).

**HTA:** presencia (1) o ausencia (0) de hipertensión arterial.

**CoAo:** presencia (1) o ausencia (0) de coartación aórtica o hipoplasia de arco (intervenida o no).

**VAB:** presencia (1) o ausencia (0) de válvula aórtica bicúspide (intervenida o no).

## Resumen del modelo.

- Bondad de ajuste

<b>Prueba de bondad de ajuste</b>	<b>Resultado y explicación</b>
R <sup>2</sup> de Nagelkerke	0,417
Prueba de Hosmer y Lemeshow	0,783

**Tabla 48.** Pruebas de bondad de ajuste en el modelo de regresión logística planteado.

Con los resultados mostrados por el R<sup>2</sup> de Nagelkerke podríamos decir que un 41,7% de la variación de la variable dependiente es explicada por las variables incluidas en el modelo. Asimismo, un valor superior a 0,05 en la prueba de Hosmer y Lemeshow indica que el modelo propuesto se ajusta a nuestra población de estudio (dicho de otro modo, nos permite decir que nuestro modelo tiene una adecuada validez interna).

- Tabla de clasificación

La tabla de clasificación inferior muestra que el modelo obtenido presenta una sensibilidad del 74,1% y especificidad del 88,1%, para un punto de corte de 0,20, con una rentabilidad global del modelo del 86,0%.

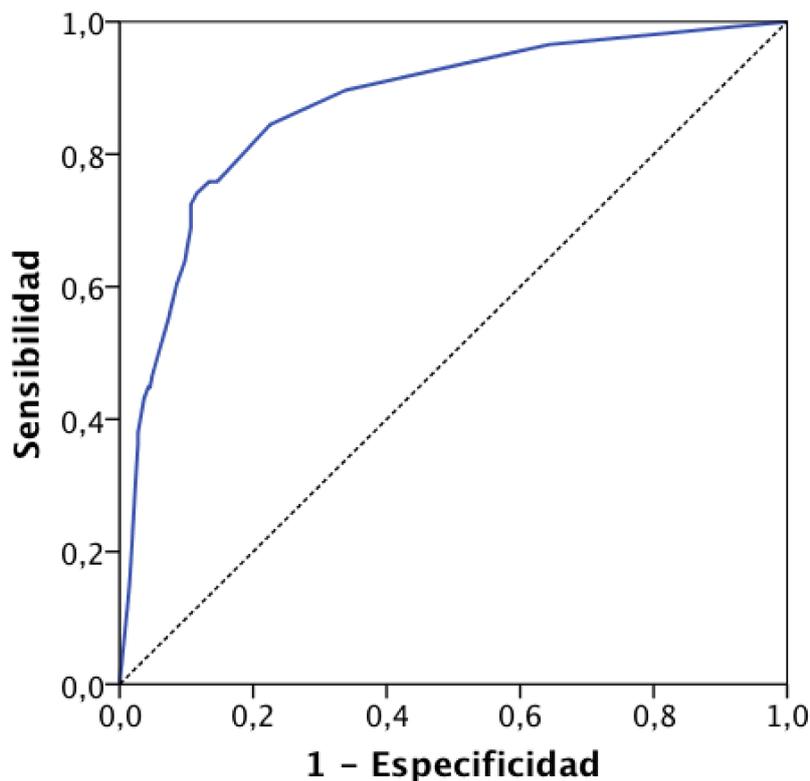
		<b>PRONOSTICADO</b>			
		Dilatación de aorta ascendente		<b>Porcentaje correcto</b>	
<b>OBSERVADO</b>		<b>No</b>	<b>Sí</b>		
Paso 3	Dilatación de aorta ascendente	<b>No</b>	290	38	88,4

	Sí	15	43	74,1
<b>Porcentaje global</b>				<b>86,3</b>

**Tabla 49.** Tabla de clasificación mostrando los valores pronosticados, según el modelo de regresión logística propuesto, y los valores observados.

- Curva ROC

Se obtuvo un área bajo la curva de 0,872 (IC<sup>95%</sup> 0,821 – 0,924), lo que indicaba que el modelo se ajustaba bastante bien a nuestra población de estudio (dicho de otro modo, y al igual que ya nos indicaba la prueba de Hosmer y Homeshow, el modelo tiene una adecuada validez interna).



**Figura 51.** Curva ROC para evaluar la validez interna del modelo de regresión logística propuesto.

- Ejemplos prácticos.

### **Caso 1**

- ✓ Varón de 51 años de edad, HTA como único factor de riesgo cardiovascular. Fue diagnosticado hace años de válvula aórtica bicúspide, sin datos de disfunción en el momento actual.
- ✓ Modelo de regresión logística: 0,69.
- ✓ Como nuestro punto de corte es 0,2, estaría catalogado en nuestro modelo dentro del grupo de pacientes con aneurisma de aorta (valor predictivo positivo 53,1%).

### **Caso 2**

- ✓ Mujer de 27 años de edad. Intervenida en el periodo neonatal por diagnóstico de coartación de aorta. HTA como complicación tardía.
- ✓ Modelo de regresión logística: 0,05.
- ✓ Al obtener un valor inferior a 0,2, la paciente entraría dentro del grupo de pacientes en los que no está previsto que tenga dilatación de aorta (valor predictivo negativo 95,1%).

### **Caso 3**

- ✓ Varón de 37 años de edad, hipertenso desde hace unos años. Recientemente diagnosticado de insuficiencia aórtica moderada sobre válvula bicúspide.
- ✓ Modelo de regresión logística: 0,48.
- ✓ Estos datos indican que estaría catalogado dentro del grupo de dilatación aórtica (valor predictivo positivo 53,1%).

## **V. DISCUSIÓN**

La aortopatía en la coartación de aorta es heredable. El presente estudio demuestra la heredabilidad de la dilatación de aorta entre familiares de primer grado de individuos con CoAo, con independencia de que tengan VAB o VAT, suponiendo una importante contribución al conocimiento científico actual.

### Estudio de probandos

Desde hace varias décadas existe un notable interés por el estudio genético y de agregación familiar de las cardiopatías congénitas, habiéndose descrito porcentajes muy dispares de recurrencia de diferentes patologías cardíacas, en función del tipo de lesión y del parentesco con el familiar afectado. Así, publicaciones actuales coinciden en considerar que, si bien la mayoría de los casos de coartación son esporádicos, existe un claro componente genético, con una probable herencia citoplásmica y una mayor vulnerabilidad a agentes teratógenos [74, 206]. Además, solo el 35% de los casos de CoAo que se diagnostican durante el primer año de vida presentan una coartación aislada [21], estando el resto asociada a otras cardiopatías, lo cual parece sugerir un origen genético común entre varias malformaciones cardíacas. La lesión acompañante más frecuentemente encontrada en los casos de CoAo es la VAB, descrita en una proporción muy variable (entre el 30 y el 85% de los pacientes) [15, 61, 162 – 163, 207]. A la inversa, la VAB, considerada la cardiopatía más frecuente (con una prevalencia que oscila entre el 0,5 y 2% del total de recién nacidos vivos), se asocia a coartación de aorta en un 20% de los casos (incluso hasta en el 85% en algunas series) [62, 63]. También importantes son los defectos septales, con una prevalencia de hasta el 49% entre pacientes con CoAo [59].

En nuestro estudio, 66 de los 90 probandos estudiados (73,3%) presentaron algún tipo de cardiopatía congénita asociada, siendo las más frecuentes la presencia de válvula aórtica bicúspide (54 / 90, 60%) y la comunicación interventricular, presente en 16 probandos (17,8%). No obstante, cabe recordar que uno de los criterios de exclusión de nuestro estudio fue presentar cardiopatías moderadas o graves, por lo que el porcentaje real de asociación de los pacientes con CoAo con otras cardiopatías, en nuestro medio, es superior al mostrado.

En este componente hereditario de la coartación aórtica estaría implicada una mayor susceptibilidad a padecer diferentes cardiopatías congénitas entre los familiares de primer grado de personas diagnosticadas de CoAo, en particular cardiopatías del lado izquierdo, lo que ha motivado la consideración de un origen genético común de todas ellas [38, 75, 206, 208]. En este sentido, se ha llegado a describir un riesgo para el feto de padecer una cardiopatía congénita de un 3% cuando existía algún familiar de primer grado afecto de CoAo, aunque este riesgo variaba en función del número de familiares afectados de la enfermedad o incluso del parentesco [38, 75, 206]. Otros autores, sin embargo, mostraron prevalencias de presentar cualquier cardiopatía congénita desde el 1% (Boon y Roberts, 1976 [206]) hasta el 9,4% (Loffredo et al, 2004 [208]) entre familiares de primer grado de pacientes con CoAo. El análisis de FPG de nuestro estudio puso de manifiesto un riesgo individual para presentar cualquier cardiopatía congénita del 13,50% (44 / 326) y un riesgo familiar del 40,00% (36 / 90), porcentaje muy superior a los descritos por otros autores. Esto puede ser debido a varios factores:

- 1) Se realizó un estudio ecocardiográfico exhaustivo a todos los familiares que aceptaron formar parte de nuestro estudio, lo que nos permitió diagnosticar ciertas patologías que pudieran permanecer clínicamente silentes. Esto contrasta con el estudio de Boon, donde el diagnóstico de familiar afecto se llevaba a cabo mediante un simple cuestionario, limitando así la capacidad para el diagnóstico de ciertas enfermedades cardiacas, generando así un sesgo de información importante [206].
- 2) Los probandos de nuestro proyecto eran pacientes adultos en seguimiento por una consulta cardiaca especializada. En otros estudios, donde los probandos eran lactantes de reciente diagnóstico, se obviaba el efecto resultante de la heredabilidad de probandos a hijos, al reducir a hermanos y padres los familiares de primer grado [208]. Esto podría tener cierta implicación en los resultados, teniendo en cuenta que la mayoría de casos de CoAo se consideran esporádicos, lo que puede implicar una mutación *de novo* que, por tanto, tendría mayor heredabilidad que hacia la ascendencia.

Sin embargo, este aspecto parece tener poca relevancia en nuestro caso, habida cuenta de que el mayor porcentaje de FPG afectados se daba en padre / madre, con un riesgo individual del 20,30% (27 / 133), muy superior al riesgo en los hijos (11,29%, 7 de 62) o en los hermanos (7,63%, 10 de 131).

3) La consideración de la dilatación aórtica dentro del espectro de las patologías cardíacas permite elevar la prevalencia de enfermedad en el estudio de agregación familiar con respecto a otros estudios que no la consideraron [208]. Quizás sea éste el factor más importante que determina nuestro elevado riesgo familiar dado que, si excluimos la dilatación aórtica, el riesgo de que un familiar de primer grado de un paciente con CoAo presentase cualquier cardiopatía congénita se reduciría del 13,50% al 8,90%.

Más allá de las cardiopatías congénitas, un aspecto fundamental en la evolución de los pacientes con CoAo es el desarrollo de complicaciones aórticas (en particular, dilatación de aorta ascendente). Estas complicaciones ocurren, incluso, en pacientes intervenidos sin estenosis residual, lo que ha motivado que haya autores que consideren la CoAo más bien como una arteriopatía difusa, con afectación de la pared aórtica en diferentes localizaciones [8]. En este proceso de dilatación aórtica en el contexto de pacientes con CoAo, diferentes factores se han visto relacionados en diferentes estudios, destacando la edad avanzada, valvulopatía aórtica bicúspide o función valvular aórtica [9, 207]. De hecho, existen hipótesis que postulan un origen genético común que modula el desarrollo de válvula aórtica bicúspide, coartación aórtica y aortopatía [13], de modo que cuando ambas lesiones (VAB y CoAo) se asocian, representan una manifestación más severa de una misma arteriopatía.

Con estos antecedentes, planteamos un estudio descriptivo con el fin de evaluar si la dilatación aórtica asociada a la CoAo constituía una patología heredable y, en su caso, analizar la influencia que la presencia de una VAB podría tener sobre la misma. Para ello, identificamos a todos los pacientes adultos con antecedentes de CoAo en seguimiento por la Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto de Sevilla. Tras excluir a aquéllos con síndromes de herencia mendeliana o con cardiopatías congénitas moderadas o graves, al resto se les invitó a formar parte del estudio. Del mismo modo, estudiamos a una media de 3,6 familiares de primer grado por probando, lo que correspondía a un 77,1% del total de FPG.

Dividimos a los probandos en dos grupos, en función de que la válvula aórtica fuese bicúspide (grupo I) o tricúspide (grupo II). Ambos grupos eran comparables en todas las características basales analizadas, a excepción de una mayor prevalencia de HTA entre los pacientes del grupo II (61,1% frente a 31,5%,  $p < 0,01$ ). Sin embargo, esto podría ser explicado por el hecho de que los pacientes del grupo II fueron intervenidos de su

patología aórtica (CoAo) más tarde que los del grupo I (un 50% de los probandos del grupo II fueron intervenidos en la edad adulta, frente a un 25,9% de los del grupo I, siendo  $p < 0,05$ ).

Analizando ambos grupos en la variable de interés, se observó una mayor prevalencia de dilatación de aorta ascendente entre los probandos portadores de VAB (59,3% frente a 13,9%). Estos datos concuerdan con los publicados por Clair et al., quienes mostraron una prevalencia de dilatación de raíz aórtica del 12,5% en pacientes con CoAo y VAT, porcentaje que ascendía al 41,5% cuando la válvula aórtica era bicúspide [207]. Porcentajes superiores se obtuvieron en la porción tubular ascendente, donde la subpoblación de pacientes con CoAo y VAT presentaba una tasa de dilatación del 16,7%, mientras que en los pacientes con VAB y CoAo era del 52,2%. Similares resultados fueron publicados por Frandsen y cols, con una prevalencia de dilatación aórtica del 46,3% entre pacientes con CoAo y VAB, y del 18,5% en CoAo y VAT [165]. Oliver JM y cols, sin embargo, reflejaron tasas de dilatación aórtica inferiores [9], mostrando una prevalencia del 15% en pacientes con CoAo y VAB. Esta gran discrepancia radica en las diferentes definiciones que se establecen a la hora de considerar la dilatación aórtica. Así, mientras Clair et al consideraba un nivel superior a un *Z score* de 2 para el diagnóstico de dilatación aórtica, Frandsen et al establecían un punto de corte fijo en 37 mm y Oliver et en 50 mm.

En algunos casos los porcentajes reportados han sido muy reducidos. En este sentido, Preventza O et al publicó porcentajes de dilatación de aorta ascendente de apenas el 2,5% en una población de pacientes con CoAo intervenidos y seguidos en el tiempo [2]. En el estudio de la dilatación aórtica existe una notable falta de consenso entre los distintos grupos, en cuanto a la metodología y punto de corte considerado para su definición, lo que origina que la prevalencia referida sea muy variable según las diferentes publicaciones, tal y como ya hemos observado. Esta misma dificultad no solamente existe en la dilatación aórtica en el contexto de pacientes con coartación aórtica, sino que puede ser extrapolable al estudio de las dimensiones aórticas en cualquier contexto, tanto para el estudio de probandos como de familiares de primer grado. Así, han sido muchos los autores que han intentado establecer los límites anatómicos a partir de los cuales habría que definir considerar la dilatación de aorta (tabla 52). Por lo general, la mayoría de ellos emplea la ecocardiografía como herramienta diagnóstica de los diámetros aórticos, quedando la resonancia relegada a muy pocos estudios (Davis et al, 2014 [209]). Además, mientras muchos grupos marcan

la definición de dilatación aórtica una vez se supere un determinado valor fijo, indexado o no, otros la consideran en función de unos nomogramas, donde aspectos tales como la edad, sexo o la superficie corporal tienen implicaciones en los puntos de corte [9, 200, 207, 210 – 216] (tabla 50 A – C).

Study (Author/Year)	NS-Form	Screening Type	Imaging modality of the aorta				
			TTE	CT	MR	Aortic size cut-off (mm)*	Location cut-off
Barbier et al. 2014	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	ns	ns
Bee et al. 2012	FTAA	GENETIC	no	no	no	-	-
Chamney et al. 2015	FTAAD	GENETIC+IMAGING	ns	ns	ns	-	-
Disabella et al. 2011	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	yes	no	Z-score value $\geq 2.5$ (nomograms by Roman et al. <sup>54</sup> )	AA/SV/STJ/Asc/Arch/Desc/ Abd Aorta
Disertori et al. 1991	FTAAD	IMAGING	yes	no	no	NS	ns
Dong et al. 2014	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	yes	no	42 mm (adults); z score>2 (children)	AR
Francke et al. 1995	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	NS	AR
Gago-Diaz et al. 2014	FTAAD	GENETIC	no	no	no	Asc Aorta > 21mm/m <sup>2</sup>	Asc
Gago-Diaz et al. 2016	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-
Guo et al. 2001	FTAAD	GENETIC	no	no	no	SV plotted against nomograms derived from Roman et al. <sup>54</sup>	SV
Guo et al. 2007	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-
Guo et al. 2009	FTAAD	GENETIC	no	no	no	Z-score value > 2 (nomograms by Roman et al. <sup>54</sup> )	Asc, STJ, SV
Guo et al. 2011	FTAAD/pAA	GENETIC	no	no	no	$\geq 42$ mm	AA/SV/STJ/Asc
Guo et al. 2013	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-
Guo et al. 2015	BAV/TAA	GENETIC	no	no	no	-	-
Guo et al. 2016	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-
Hannuksela et al. 2015	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	yes	Z-score >2	SV/Asc
Hannuksela et al. 2016	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	yes	yes	TTE measures plotted against nomograms derived from Mirea et al. <sup>55</sup> ; MRI data against nomograms derived from Davis et al. <sup>56</sup>	TTE-SV and widest level of Asc, MRI - Asc and Desc at the level of pulmonary bifurcation
Harakalova et al. 2013	TAAD/PDA	GENETIC	no	no	no	42	SV/Asc
Hasham et al. 2003	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	AR/SV/SAR

**Tabla 50 A.** Relación de diferentes técnicas para la identificación de aneurismas aórticos en familiares. Tomado de Mariscalco G et al. J Am Heart Assoc, 2018 [207].

Study (Author/Year)	NS-Form	Screening Type	Imaging modality of the aorta					Location cut-off
			TTE	CT	MR	Aortic size cut-off (mm)*		
Kakkko et al. 2003	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Vasani et al. <sup>57</sup>	AR	
Kent et al. 2013	BAV/TAA	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	z score $\geq 2$ (nomograms of Roman et al. <sup>54</sup> )	AR/Asc	
Keramati et al. 2010	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	yes <sup>†</sup>	36	AR/SV/SAR	
Khau Van Kien et al. 2004	FTAAD/PDA	GENETIC+IMAGING	yes	no	yes	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	SV/STJ/Asc/HA/Isthmus/Dec	
Khau Van Kien et al. 2005	FTAAD/PDA	GENETIC+IMAGING	yes	no	Yes <sup>†</sup>	TTE measures plotted against the nomogram derived from Vasani et al. <sup>57</sup>	SV/STJ/Asc/HA/Isthmus/Dec	
Kuang et al. 2016	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Loscalzo et al. 2007	BAV/TAA	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	z score $\geq 2$ (nomograms of Roman et al. <sup>54</sup> )	AA/AR/STJ/Asc	
Marwick et al. 1987	FTADiss	IMAGING	yes	no	no	Ns	ns	
McManus et al. 1987	FTADiss	IMAGING	yes	yes	no	Ns	ns	
Milewicz et al. 1998	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	ns	
Morisaki et al. 2009	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Pannu et al. 2005	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	AR/SV/SAR	
Pannu et al. 2007	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	yes	yes	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	SV/SAR/Asc	
Regalado et al. 2011	FTAAD/ICA	GENETIC	no	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	AA/SV/STJ/Asc	
Regalado et al. 2011	FTAAD/ICA/pAA	GENETIC	no	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	AA/SV/STJ/Asc	
Regalado et al. 2011	FTAAD	GENETIC	no	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	AA/SV/STJ/Asc	
Renard et al. 2013	FTAAD	GENETIC	no	no	no	Z-score >3	SV/Asc	
Robertson et al. 2016	FTAAD	IMAGING	yes	yes	yes	Aortic index and Z-score	SV/Asc	
Sherrah et al. 20016	FTAAD	IMAGING	yes	yes	yes	TTE measures (z score $\geq 2$ ) plotted against the nomograms from Wolak et al. <sup>58</sup>	SV/Asc	
Takeda et al. 2015	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	

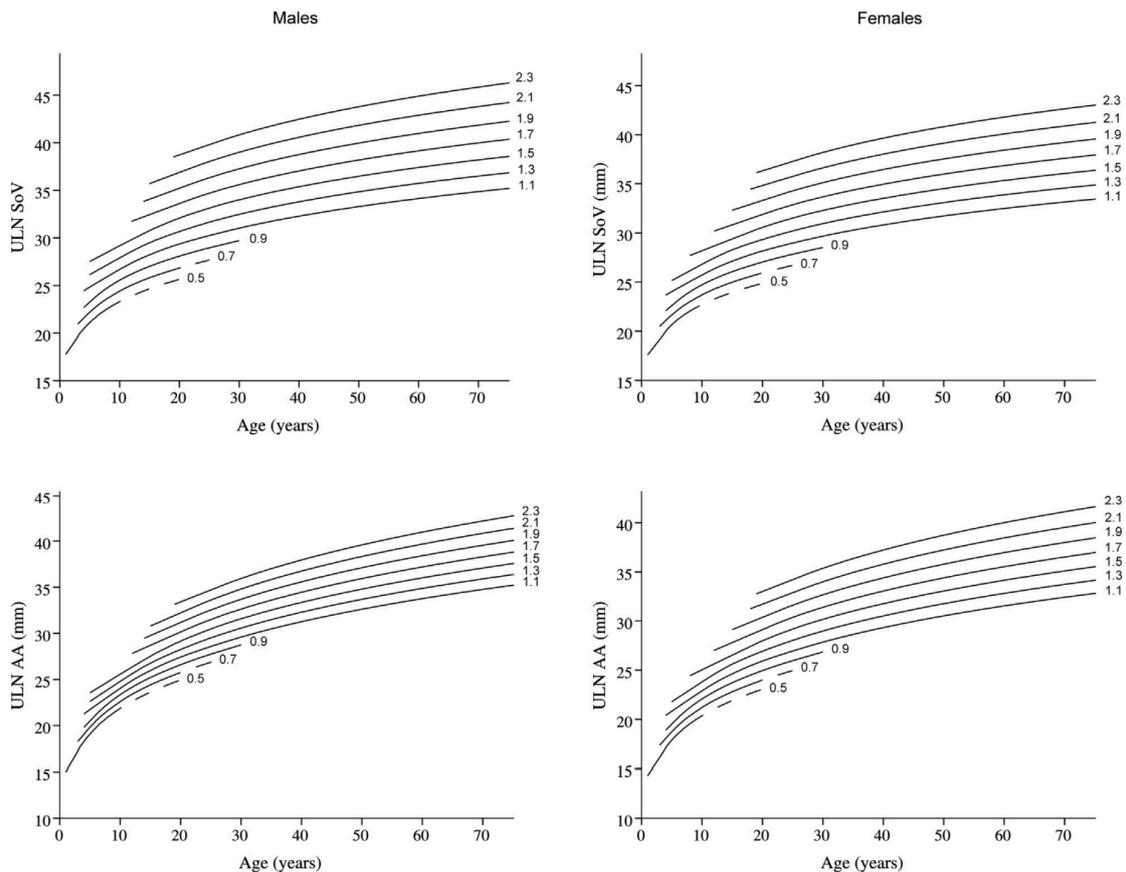
**Tabla 50 B.** Relación de diferentes técnicas para la identificación de aneurismas aórticos en familiares. Tomado de Mariscalco G et al. J Am Heart Assoc, 2018 [207].

Study (Author/Year)	NS-Form	Screening Type	Imaging modality of the aorta					Location cut-off
			TTE	CT	MR	Aortic size cut-off (mm)*		
Teixidó-Turà et al. 2014	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Tortora et al. 2017	BAV/TAA	GENETIC+IMAGING	Yes	no	no	-	-	
Tran-Fadulo et al. 2006	FTAAD	GENETIC	no	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	SV/AR/SAR/Asc	
Tran-Fadulo et al. 2009	FTAAD	GENETIC	no	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	SV/AR/SAR/Asc	
Vaughan et al. 2001	FTAA	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	AA/SV/STJ/Asc/Arch/Desc	
Wang et al. 2010	FTADiss	GENETIC	no	no	no	-	-	
Wang et al. 2013	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Ware et al. 2014	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Warnes et al. 1985	FTAAD	IMAGING	yes	no	no	Ns	ns	
Weigang et al. 2007	FTAAD	GENETIC+IMAGING	yes	yes	yes	Ns	AA/SV/STJ/Asc	
Yoo et al. 2010	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Zhu et al. 2006	FTAAD/PDA	GENETIC+IMAGING	yes	no	no	TTE measures plotted against the nomogram derived from Roman et al. <sup>54</sup>	SV/STJ/Asc/HA/Isthmus/Desc	
Ziganshin et al. 2015	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	
Ziganshin et al. 2015	FTAAD	GENETIC	no	no	no	-	-	

**Tabla 50 C.** Relación de diferentes técnicas para la identificación de aneurismas aórticos en familiares. Tomado de Mariscalco G et al. J Am Heart Assoc, 2018 [207].

**AA** anillo aórtico, **Abd** aorta abdominal, **AR** raíz aórtica, **Arch** arco aórtico, **CT** tomografía axial computarizada, **Desc** aorta torácica descendente, **FTAAD** aneurisma familiar de aorta torácica, **FTAAD** aneurisma familiar de aorta torácica y disección, **FTAD** disección de aorta torácica familiar, **HA** aorta horizontal, **ICA** aneurisma intracraneal, **MR** resonancia magnética nuclear, **ns** no especificado, **pAA** aneurisma de aorta periférica, **PDA** conducto arterioso persistente, **SAR** anillo supraaórtico, **STJ** unión sino-tubular, **SV** senos de Valsalva, **ETT** ecocardiograma transtorácico.

En nuestro estudio, consideramos las fórmulas y nomogramas propuestos por Campens y cols [200] para establecer el diagnóstico de dilatación de aorta ascendente, tanto a nivel de senos de Valsalva como de la porción tubular ascendente (tabla 12, figura 52). Optamos por ellos al tratarse de un estudio reciente, de fácil seguimiento (medición ecocardiográfica) y de amplia aceptación por la comunidad clínica, habiendo sido recomendado por otros autores (tabla 51).



**Figura 52.** Nomogramas mostrando el límite superior de la normalidad (ULN) a nivel de senos de Valsalva (SoV) y porción tubular ascendente (AA) en función de la superficie corporal y edad para ambos sexos. Tomado de Campens et al. Am J Cardiol, 2014 [200].

Con estas fórmulas, los autores fijaban los valores límites para considerar los diámetros aórticos dentro la normalidad, en función del sexo, edad y superficie corporal del paciente; de este modo, la medición de diámetros superiores a esos valores ayudaban a establecer el diagnóstico de dilatación de aorta. Además, este mismo grupo indicaba las diferentes fórmulas para el cálculo del *Z score* en ambas localizaciones.

<b>Autor, año</b>	<b>No indexado (cm)</b>	<b>Indexado por SC (cm/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Indexado por altura (cm/m)</b>
Roman et al, 1989 [211]	H: 4,0; M: 3,6	H: 2,1; M: 2,1	---
Vasan et al, 1995 [218] (estudio Framingham)	---	Superior al percentil 95 calculados mediante ecuaciones de regresión sexo-específicas	
Bella et al, 2002 (estudio LIFE) [219]	---	> 2 DE	---
Pamieri et al, 2001 (estudio HYPERGEN) [220]	---	Superior al percentil 97,5 calculados mediante ecuaciones de regresión sexo-específicas	---
Cuspidi et al, 2006 (registro ETODH) [221]	H: 4,0; M: 3,8	---	---
Cuspidi et al, 2007 [222]	H: 4,0; M: 3,7	---	---
Cipolli et al, 2009 [223]	H: 4,0; M: 3,7	---	---
Milan et al, 2011 [224]	---	2,0	---
Cuspidi et al, 2011 [225]	H: 3,9; M: 3,7	---	---
Baguet et al, 2012 (carta ESH) [226]	---	H: 2,1; M: 2,1	---
Devereux et al, 2012 [210]	---	Nomogramas basados en edad, sexo y SC	Nomogramas basados en edad, sexo y talla
Milan et al, 2013 [227]	H: 3,9; M: 3,7	---	---
Cuspidi et al, 2014 (estudio PAMELA) [228]	H: 3,8; M: 3,4	H: 2,1; M: 2,2	H: 2,3; M: 2,2
Campens et al, 2014 [200]	---	Ecuaciones para el cálculo del límite superior de la normalidad y Z score basados en sexo, edad y SC.	---

**Tabla 51.** Puntos de corte para el diagnóstico de dilatación de raíz aórtica, medida mediante ecocardiogramas a nivel de los senos de Valsalva. Tomado de Islam MS, 2017 [229].

---

**H** hombre, **M** mujer, **SC** superficie corporal.

Los *Z scores* han mostrado notables ventajas frente a los métodos clásicos (especialmente en la población pediátrica), donde se empleaban valores fijos para establecer los límites entre aortas normales o dilatadas. Sin embargo, estos métodos no están exentos de ciertas limitaciones, que resulta importante conocer [230]. Así, la validación externa de los nomogramas, las ecuaciones para el cálculo de la superficie corporal en poblaciones sobre las que no estaban diseñadas, el error en las propias mediciones del *Z score* (dadas las complejas fórmulas que se emplean habitualmente) y, finalmente, la incertidumbre acerca de la historia natural de esos valores en la población general, lo que resultaría esencial a la hora de interpretar correctamente los datos obtenidos. Todo ello podría influenciar de manera importante los valores de *Z score* y, de este modo, indicar de manera errónea cambios en el tamaño aórtico cuando realmente no sería así. Es por ello que han surgido diferentes páginas web con el fin de reducir algunos de esos sesgos [231, 232].

Para el cálculo de la superficie corporal, han sido diferentes los autores que han creado fórmulas para su correcta medición, todas ellas con sus limitaciones concretas (tabla 53). En nuestro estudio decidimos emplear la fórmula de DuBois por ser uno de los métodos más empleados en la práctica clínica. No obstante, y dado que su principal sesgo es que infraestima las mediciones en la población pediátrica (lo que indicaría una mayor proporción de pacientes con dilatación de aorta), decidimos excluir a aquellos individuos (familiares de primer grado) con una superficie corporal  $< 0,85 \text{ m}^2$ .

Formula	Equation	Sample Size	Age (Years)	Gender (F:M)	Main Limitation(s)
Banerjee (1955)	$BSA_{(cm^2)} = weight_{(kg)^{0.425}} \times height_{(cm)^{0.725}} \times 74.66$	15	18-44	0%	Small sample size. Only relevant to Indian population. Inaccurate in SE Asian population.
Boyd (1935)	$BSA_{(m^2)} = weight_{(kg)^{0.488}} \times height_{(cm)^{0.73}} \times 0.017827$	197	Unclear*	Unclear*	BSA overestimated if: infant, short, obese. BSA underestimated if: tall, thin. Study demographics unclear.
Du Bois (1916)	$BSA_{(cm^2)} = height_{(cm)^{0.725}} \times weight_{(kg)^{0.425}} \times 71.84$	9	Not stated	Not stated	BSA underestimated if: infant/child, obese. Significant patient heterogeneity. Study demographics unclear. Nutritional status of study sample is unrepresentative.
Gehan (1970)	$BSA_{(m^2)} = 0.0235 \times height_{(cm)^2}^{0.42246} \times weight_{(kg)^{0.72456}}$	401	Infants -Adults	Not stated	BSA overestimated if: short, obese. BSA underestimated if: tall, thin, increasing body size. Study demographics unclear. Inaccurate in SE Asian population.
Haycock (1978)	$BSA_{(m^2)} = weight_{(kg)^{0.5378}} \times height_{(cm)^{0.3964}} \times 0.024265$	81	ELBW infants -adults	Not accessible	BSA overestimated if: infant, short, obese. BSA underestimated if: tall, thin, increasing body size. Inaccurate in SE Asian population.
Jones (1994)	$BSA_{(m^2)} = 0.335 + 0.02 \times weight_{(kg)}$	28	3.1-10.5	46%	Small sample size. Only 4 males included. Narrow age range.
Meban (1983)	$BSA_{(cm^2)} = 6.4954 \times (1,000 \times weight_{(g)})^{0.562} \times height_{(cm)^{0.320}}$	79	11-42 weeks gestation	Not stated	Only pathological human fetuses studied.
Mosteller (1987)	$BSA = \frac{\sqrt{(height_{(cm)} \times weight_{(kg)})}}{3,600}$	0	NA	NA	BSA overestimated if: short, obese. BSA underestimated if: infant, tall, thin, low body size. Less accurate simplification of the Gehan equation.
Shuter (2000)	$BSA_{(cm^2)} = 94.9 \times (weight_{(kg)} \times 0.441) \times (height_{(cm)} \times 0.655)$	42	Not stated	Not stated	Small sample size. Patient demographics unavailable.
Yu (2003)	$BSA_{(cm^2)} = (0.015925 \times height_{(cm)} \times weight_{(kg)})^{0.5}$	3951	20-91	54%	No subjects under 20 years of age. Formula only validated in Chinese individuals. Whole body scanning method does not take into account overlapping and shading body parts.

**Tabla 53.** Lista de fórmulas para el cálculo de la superficie corporal. Tomado de Curtis AE. Aorta (Stamford), 2016 [230].

\* Capítulo de libro no disponible para determinar el rango de edad o sexo.

**F** mujer, **H** hombre, **BSA** área de superficie corporal, **ELBW** peso al nacer extremadamente bajo, **SE** sudeste.

El morfotipo concreto valvular aórtico se ha visto también relacionado con una diferente prevalencia de dilatación de aorta ascendente. Así, en el estudio de Clair et al sobre una población de pacientes con CoAo (comentado previamente), se indicó una prevalencia de dilatación de raíz aórtica del 41,5% y 16,7% según se tratase de una válvula bicúspide por fusión de ambos velos coronarios o de cualquier otro morfotipo de VAB, respectivamente [207]. Estos porcentajes se incrementaban a un 52,2% cuando se hablaba de dilatación la porción tubular ascendente, con independencia del morfotipo

de VAB. Este porcentaje fue bastante inferior en pacientes con CoAo y VAT (12,5% en raíz aórtica, 16,7% en porción tubular).

En nuestro estudio no se pudo identificar un morfotipo valvular concreto que presentara mayor predisposición a desarrollar dilatación aórtica, ni a nivel de senos de Valsalva ni en la porción tubular ascendente (tabla 26) obteniendo, además, porcentajes de dilatación de raíz aórtica inferiores a los publicados en el estudio de Clair. Así, los dos grandes morfotipos analizados –VAB sin rafe, con velos en disposición ántero-poterior, y VAB con rafe, por fusión de ambos velos coronarios- presentaron porcentajes de dilatación aórtica del 55 – 60% de forma global, con mayor prevalencia a nivel de la porción tubular (44% VAB tipo 0 y 56% VAB tipo 1) que a nivel de la raíz aórtica (28% VAB tipo 0 y 22% VAB tipo 1).

Diferentes estudios han puesto de manifiesto una mayor tendencia a desarrollar dilatación de aorta ascendente en el contexto de disfunción valvular aórtica, en particular si se trata de una VAB [233, 234]. Dado el bajo tamaño muestral de disfunción valvular en nuestra cohorte, no se pudieron obtener resultados estadísticamente significativos. Así, un 60,5% de los probandos con VAB y función valvular conservada presentaron dilatación aórtica, muy similar al 56,2% de los probandos con VAB y disfunción valvular. No obstante, sí se pudo determinar una mayor prevalencia de disfunción valvular en aquellos probandos portadores de VAB (29,6% frente a 8,3%, tabla 21).

### Estudio de familiares de primer grado

El análisis de 326 familiares de primer grado de los probandos mostró una prevalencia individual de VAB en esta población del 4,6% y la prevalencia familiar del 12,2%, si bien hubo diferencias entre ambos grupos (en el grupo I, riesgo individual 5,1% y riesgo familiar 14,8%; en el grupo II, riesgo individual 3,9% y riesgo familiar 8,3%), con mayor prevalencia del sexo masculino. Aunque estos resultados apoyan la teoría genética de la VAB, al presentar los FPG un riesgo bastante superior al de la población general (0,5 – 2%), lo cierto es que se han obtenido cifras inferiores a las publicadas en otros estudios de agregación familiar de la VAB (Huntington et al publicaron una prevalencia individual del 9,1% y familiar del 36,7% [135], Cripe et al del 9,3% y 32%,

respectivamente [133]). Esta gran diferencia entre los estudios puede deberse a varias causas:

- Por un lado, a una menor ratio de FPG por probando, lo que pudiera infraestimar el porcentaje, habida cuenta que se trata de una patología asintomática durante gran parte de su evolución. En este sentido, a pesar de que la participación en el estudio fue elevada (81,3%, teniendo en cuenta que un 7,1% de los FPG había fallecido, por lo que el porcentaje real de familiares que desistieron formar parte del estudio fue del 11,6%), obtuvimos un promedio de FPG por probando de 3,6, inferior a la de los estudios previos (6,2 en el estudio de Huntington, 5,2 en el de Cripe).
- Por otro, el avance tecnológico. En los estudios mencionados (Huntington, Cripe), a pesar de haber seguido una metodología equivalente a la del presente trabajo, podrían haber considerado como VAB una válvula que no lo era, debido a una mala definición ecocardiográfica.
- Finalmente, la agrupación geográfica, pues podrían existir ciertos territorios que presentaran mayor susceptibilidad a desarrollar esta patología.

Con el fin de intentar analizar si los resultados obtenidos son concordantes con la bibliografía existente, analizamos algunos artículos más recientes y referidos a poblaciones de nuestro entorno. Así, Robledo-Carmona et al, sobre una población mediterránea de familiares de primer grado de pacientes con VAB (sin coartación de aorta), publicaron una prevalencia individual del 4,6% y familiar del 15%, con una ratio de 3,5 FPG por familia [150]. Galian-Gay et al, sobre una media de 2,8 FPG por familia (habiendo estudiado apenas a un 57,8% de la población global de PFG), mostraron una prevalencia individual del 6,4% de VAB entre los familiares de primer grado [78], basándose en los estudios de la tesis doctoral de Carro Hevia [235].

Sin embargo, a pesar de que esta mayor prevalencia de VAB en los FPG de ambos grupos con respecto a lo esperado en la población general sugiera una cierta predisposición genética con base hereditaria, lo cierto es que no se ha podido demostrar su heredabilidad en nuestra población ( $h^2$  0,076 en la población global de FPG, sin significación estadística). Más aún, incluso asumiendo que se pudiera alcanzar la significación incrementando el tamaño muestral, solamente estaríamos explicando un 7,6% de ese mayor riesgo de desarrollar VAB entre los FPG. Esto contrasta con los resultados de otros estudios recientes, donde se ha descrito una notable heredabilidad de

la VAB (desde una  $h^2$  0,47 en el estudio de Galian y cols [78], hasta 0,89 en el estudio de Cripe y cols [133]), lo que sugiere un papel más importante de la genética para explicar los casos de VAB en las familias estudiadas.

De este modo, y a pesar de que la recurrencia familiar es superior a la esperada por azar, habría que buscar la existencia de otros factores que pudieran explicar estos resultados. Publicaciones basadas en estudios de pedigrís familiares muestran un patrón de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta [135, 154]. Sin embargo, este modelo no ha sido reproducido en estudios a mayor escala, dado que no se han observado casos en todas las generaciones ni en el 50% de la descendencia (características habituales para hablar de este modelo mendeliano). Otros estudios, mediante la correlación genotipo – fenotipo [236], sugieren una penetrancia incompleta con expresividad variable, lo que dificulta todavía más el correcto estudio familiar.

Mediante la combinación del análisis genético de ligamiento con los de segregación clínica, parece que algunos autores han identificado regiones cromosómicas relacionadas con la aparición de VAB [43, 237, 238]. Estas regiones contienen genes cuyas mutaciones darán lugar a VAB y/o malformaciones cardíacas, indicando su rol en la valvulogénesis y desarrollo cardíaco. En cualquier caso, todos estos factores están modulados a través de factores epigenéticos o ambientales, responsables en nuestra serie de la mayor proporción de los casos identificados en nuestra serie. Además, estos factores ejercerían una notable influencia, no solo en la aparición de la VAB, sino en su historia natural. Y, es que, si bien todavía no se ha identificado en humanos, estudios sobre ratones han demostrado que cambios dietéticos, a través de ciertas mutaciones en la vía de señalización *Notch*, favorecerían el desarrollo de disfunción valvular aórtica [235, 239].

En nuestra serie apenas se evidenció una concordancia del 33% en el morfotipo valvular aórtico entre probandos y FPG con VAB (tabla 30). Tal y como se ha descrito en otras publicaciones, esto apoyaría la hipótesis de que, aunque la propia VAB esté determinada por factores genéticos, la morfología valvular concreta, definida durante la época embrionaria, podría estar relacionada más bien con factores epigenéticos o ambientales [78].

Además de la VAB, analizamos la prevalencia de cualquier cardiopatía congénita (a excepción de VAB) en FPG de los pacientes con coartación de aorta, quienes constituían nuestra población de probandos. Solamente en el grupo I (probandos con

CoAo y VAB) se obtuvo una heredabilidad de 0,2, alcanzando significación estadística ( $p < 0,05$ ). Esto es, el 20% de las diferentes cardiopatías encontradas en los familiares de primer grado son atribuibles a la genética. En nuestra población de FPG, hallamos una prevalencia individual del 2,76% y familiar del 8,89%, si bien existieron notables diferencias entre ambos grupos. De este modo, en el grupo I el riesgo individual fue del 4,06% y el familiar del 12,96%. Valores inferiores se obtuvieron en el grupo II, con un riesgo individual del 0,78% y familiar del 2,78%. Si bien no se demostró significación estadística, estas diferencias puedan responder a que la asociación CoAo y VAB correspondan a un extremo dentro del mismo espectro de la enfermedad y que, por tanto, pueden dar lugar a una mayor heredabilidad.

En cualquier caso, estos datos parecen confirmar que existe una cierta susceptibilidad para la agregación familiar en esta patología. Estos datos son similares a los descritos en la literatura. Así, Loffredo et al. reportaron un riesgo individual del 9,4% en FPG de probandos diagnosticados de CoAo, si bien incluían aquellos con VAB. Excluyendo ese diagnóstico, el porcentaje se reducía al 2,9% [208]. Del mismo modo, Whittemore et al publicaron la prevalencia de niños con defectos cardíacos de padres con diferentes cardiopatías, siendo del 14,1% (9 / 64) en caso de padres con CoAo [240]. Si bien es un porcentaje superior al presentado en nuestra cohorte, un análisis pormenorizado de ese artículo revelaba que 5 de los 9 niños afectados presentaban disfunción valvular (al igual que 10 de los 31 padres), aunque solamente uno de ellos presentó confirmación de VAB. Probablemente, con los métodos diagnósticos actuales, se podrían haber diagnosticado varios de esos pacientes de VAB. Otro estudio de gran relevancia fue el publicado por Nora JJ et al, quienes realizaron una revisión de los artículos publicados hasta la fecha (entre ellos, el trabajo previamente comentado de Whittemore) para evaluar el riesgo de presentar cualquier cardiopatía cuando uno de los padres presentaba coartación de aorta [74]. Hallaron un riesgo de recurrencia del 1,9% cuando el padre presentaba CoAo y del 4,1% cuando era la madre la que presentaba la enfermedad. Este mayor riesgo de transmisión de enfermedad ha servido de base para sentar la hipótesis de la herencia citoplásmica de las cardiopatías congénitas.

Por otro lado, familiares de primer grado de pacientes con CoAo pueden desarrollar dilatación aórtica como única manifestación de la enfermedad, y este hecho constituye la base del presente estudio. Han sido numerosos los estudios publicados hasta la fecha que han mostrado las diferentes prevalencias en poblaciones de pacientes con CoAo

aislada [2, 241], VAB aislada [242 – 244], o CoAo asociada a VAB [9, 165]. Incluso, algunos autores han descrito un riesgo potencial de desarrollar aneurismas aórticos en FPG de pacientes con VAB, incluso en presencia de VAT. Esto se explicaría por el hecho de que la dilatación de aorta se podría encuadrar dentro de la misma patología que la VAB y que, por tanto, se pueden heredar de manera conjunta, aunque ambas condiciones no tienen porqué aparecer en el mismo individuo [78]. Sin embargo, todavía no se ha analizado la posible influencia que la coartación de aorta pudiera ejercer sobre el desarrollo de una aortopatía en familiares de primer grado.

En el estudio de Galian-Gay et al, un 12% de los FPG de probandos con VAB presentaban dilatación de aorta ascendente, con notables diferencias entre aquéllos con VAB (47,8%) y los que eran portadores de VAT (9,6%) [78]. Robledo-Carmona y cols., por su parte, presentaron un amplio estudio de 100 familias seguidas de manera prospectiva con un probando con diagnóstico de VAB. De los 283 FPG analizados, un 4,6% fueron diagnosticados de VAB, de los cuales, un 15,3% (2 / 13) presentaron dilatación de aorta ascendente, porcentaje muy superior al de los FPG con válvula aórtica tricúspide (3,3%) [150].

El análisis de los pedigrís de nuestra población de estudio reflejó una prevalencia individual de dilatación de aorta en FPG del 6,5% y familiar del 22,2% (20 / 90), en particular, a nivel de la porción tubular ascendente. En este análisis se incluyeron a todos los FPG, con independencia de la edad o superficie corporal. En este sentido, al analizar los valores *Z score* para determinar el porcentaje que presentaba dilatación aórtica, ninguno de los FPG con baja superficie corporal presentaba criterios de dilatación aórtica.

En el examen por subgrupos, los FPG del grupo I presentaron mayores tasas de dilatación aórtica (7,8%) al ser comparados con los del grupo II (4,7%), aunque sin alcanzar significación estadística.

A pesar de una cohorte reducida, el efecto de la VAB en la población global de FPG ha puesto de manifiesto resultados similares a los de estudios previos. En este sentido, FPG con VAB presentan un riesgo de dilatación aórtica del 33,3% (5 / 15), mientras que los FPG con VAT reducen ese riesgo al 6,0%. Estos resultados son concordantes con la evidencia científica actual. Biner et al. demostraron que las propiedades elásticas de la aorta ascendente eran anormales en familiares de pacientes con VAB [148]. En este sentido, esta menor elasticidad en los FPG era independiente del diámetro aórtico y se

observaba, incluso, en ausencia de hipertensión, lo que apoyaría el diagnóstico de aortopatía familiar bicúspide.

En nuestro estudio, el análisis de heredabilidad mostró que la dilatación aórtica sí era heredable en cada uno de los grupos de estudio. No obstante, el valor de esta variable fue de 0,18 ( $p < 0,02$ ) en el grupo I y de 0,63 ( $p < 0,001$ ) en el grupo II, en particular a nivel de la porción tubular ascendente. Estos datos indicarían que esa mayor prevalencia de dilatación aórtica descrita entre los FPG del grupo I es, en menor medida, explicable por la genética.

Un análisis pormenorizado de los datos podría justificar estos resultados. Así, entre los 10 FPG del grupo I que fueron diagnosticados de VAB, 5 presentaron dilatación de aorta ascendente. Por el contrario, ninguno de los 5 FPG del grupo II con VAB desarrolló dilatación aórtica. Además, los FPG del grupo I con dilatación de aorta ascendente tenían antecedentes de HTA en mayor proporción que aquéllos con aorta en los límites normales (47% frente a 20%,  $p = 0,02$ ), diferencia que no se observó entre los del grupo II. En definitiva, tanto la HTA como la VAB podrían tener cierta influencia en explicar ese mayor porcentaje de dilatación aórtica entre los FPG del grupo I, mientras que no se ha establecido una relación estadísticamente significativa entre los del grupo II (lo que haría suponer que una mayor parte fuese debida a la genética).

Los diferentes fenotipos aórticos, descritos por Schaefer et al [95], se han relacionado con diferentes prevalencias de dilatación de aorta ascendente, sugiriendo que reflejan entidades clínicas distintas, incluso con características moleculares propias. Sin embargo, es probable que esta delimitación artificial sea, en realidad, un proceso mucho más dinámico, pudiendo constituir diferentes momentos dentro de la evolución de una misma enfermedad [170, 245, 246]. Debido a ello, sería más probable encontrar un morfotipo concreto en función de la anatomía concreta aórtica: así, en pacientes con dilatación aislada de raíz aórtica (que constituye la anatomía más frecuente en nuestra serie) será más probable encontrar un morfotipo aórtico tipo A. Ello podría justificar el resultado de la heredabilidad obtenido, tanto en la población global como en cada uno de los grupos analizados, donde la proporción de varianza genética ( $\sigma_A^2$ ) es muy similar al obtenido para la dilatación de aorta ascendente.

Debido a las asociaciones frecuentemente encontradas entre la VAB y otras anomalías congénitas, son varios los autores que han planteado las posibles ventajas de un estudio familiar [133, 247]. Es lógico pensar en los beneficios que obtendríamos si llegáramos a descubrir las bases genéticas que motivaran dichas alteraciones (dado que ello nos permitiría realizar un *screening* familiar más preciso y orientado), así como la identificación de ciertos aspectos genéticos que podrían actuar como factores de riesgo para desenlaces fatales, tales como la disección aórtica. Esto nos permitiría ajustar, de un modo más individualizado, la cadencia del seguimiento clínico, pruebas diagnósticas o procedimientos, quirúrgicos o intervencionistas, así como determinar a qué grado de familiares deberíamos ampliar nuestro estudio, lo cual sería beneficioso para los pacientes y llevaría a la consecuente optimización de recursos [156, 208, 247]. En este sentido, sería interesante disponer de un modelo predictivo que nos orientara sobre el riesgo de desarrollar aortopatía entre aquellos FPG de pacientes con CoAo. Sin embargo, sabemos que ésta puede ir desarrollándose en el tiempo, por lo que su creación puede ser compleja. Hasta el momento, los estudios de agregación familiar de coartación no han llegado, en ningún caso, a dar respuesta a esta cuestión, de modo que no se conoce la rentabilidad de un modelo predictivo de aortopatía en familiares de pacientes con CoAo.

Para ello, llevamos a cabo un análisis de regresión logística para la dilatación de aorta en nuestra población (probandos y FPG), que nos sirviese de modelo predictivo. Tras llevar a cabo el correspondiente análisis, 6 variables entraron en el modelo final: sexo, presencia de HTA, VAB o una función valvular aórtica anormal y los productos función valvular \* VAB y coartación \* VAB (indicando que la segunda variable modifica el efecto de la primera). El modelo resultante, con una adecuada validez interna (valor de  $p > 0,05$  en la prueba de Hosmer y Lemeshow, porcentaje total de adecuada clasificación del 86,0%, área bajo la curva en curva ROC 0,87) justificaba un 41,7% de las dilataciones de aorta en nuestra población podría ser explicada por el efecto de estas variables. Si, recordamos, se obtuvo una heredabilidad cercana al 30% ( $h^2$  0,282) para la dilatación aórtica en la población global de FPG, si bien no se obtuvo significación estadística (probablemente por bajo tamaño muestral). Los resultados obtenidos con este modelo (con una sensibilidad del 52% y especificidad del 92%) indicarían que gran parte del porcentaje restante, no debido a la genético, podría estar justificado por estas variables.

En resumen, la presencia de VAB ha sido el factor más determinante para el desarrollo de aneurismas de aorta ascendente en nuestra población de estudio, coincidiendo con numerosos estudios publicados hasta la fecha. Sin embargo, a diferencia de otras publicaciones, la edad no constituyó un factor de riesgo independiente [8, 9].

Hasta la fecha no hemos encontrado ningún estudio que analice de forma global todos estos factores con el fin de calcular un modelo predictivo de riesgo en este sentido, lo que supone una contribución notable a los conocimientos médicos actuales, que nos podrían permitir la identificación de aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar aneurisma de aorta, lo que justificaría la indicación de un cribaje familiar.

### Limitaciones del estudio

Existen diferentes aspectos que pudieran limitar los resultados obtenidos en el presente estudio:

1. Nuestro estudio se basa en un diseño transversal y con un número limitado de pacientes y familiares. Para obtener conclusiones más robustas, sería deseable realizar un estudio de casos – controles con seguimiento a largo plazo. De este modo, se reduciría la pérdida de información (por ejemplo, análisis de factores ambientales que podrían intervenir en la aparición de malformaciones cardíacas o patología aórtica, teniendo así importancia en la prevalencia de la enfermedad), si bien cabe recordar que el modelo estadístico de máxima verosimilitud empleado en el presente estudio permite controlar en gran medida esta pérdida de información.
2. Relacionado con el punto anterior, no se han incluido todos aquellos pacientes que, de manera consecutiva, han sido diagnosticados de CoAo en nuestro medio, sino aquellos que han llegado a la edad adulta y se han seguido en una unidad de referencia de cardiopatías congénitas. Este aspecto es importante, pues indicaría que aquellos individuos que asociaran las cardiopatías más graves no habrían llegado a la edad adulta. Sin embargo, el hecho de que considerar la asociación de cardiopatías moderadas o graves como criterio de exclusión hace que este efecto no debiera

ejercer gran significación. En cualquier caso, ello supondría que los resultados obtenidos en este estudio estarían infraestimados respecto los valores reales si hubiésemos considerado toda la población de pacientes diagnosticados de CoAo.

3. Hay que ser cautos a la hora de extrapolar estos resultados a la población general, si nuestra premisa de susceptibilidad genética es verdadera (avalada por diferentes publicaciones científicas). Hemos considerado ambas patologías (CoAo y VAB) como una parte del espectro amplio de una enfermedad congénita que incluye a diferentes cardiopatías congénitas, en especial aquéllas que afectan a lado izquierdo del corazón [208], incluyendo la afectación de la aorta, a la que frecuentemente se asocian. Basándonos en la hipótesis de que la aortopatía que se asocia a la CoAo presenta un origen doble (genético – hereditario y mecánico), el riesgo de encontrar un familiar con dilatación de aorta o alguna cardiopatía congénita es mayor entre los FPG de los pacientes con CoAo en comparación con la población general. Esto se explica porque hemos seleccionado una muestra dentro de esa población general en la que suponemos que existe un factor genético (con una heredabilidad cuyo patrón no está bien determinado).
4. Un aspecto fundamental que pudiera motivar una cierta discrepancia con otros estudios publicados es la definición de dilatación de aorta. Para ello, tal y como ha quedado explicado en apartados anteriores (apartado III.C), nos basamos en la fórmula descrita por Campens et al [200] en base a estudios ecocardiográficos, a diferencia de otros estudios, donde el punto de corte se establecía en valores absolutos, diferentes pruebas de imagen, visión quirúrgica o estudios necrópsicos.
5. Hubiera sido interesante ampliar el estudio con análisis genéticos. Pero el hecho de la presencia, descrita por varios autores, de una probable herencia poligénica, hubiera dificultado su interpretación y, probablemente, no se habrían obtenido datos concluyentes, siendo necesaria una población mucho más amplia para poder obtener algún dato significativo.



## **VI. CONCLUSIONES**

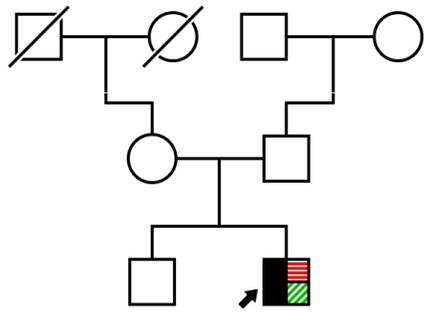
1. Existe un riesgo individual y familiar aumentado para presentar dilatación de aorta ascendente en los familiares de primer grado (FPG) de los pacientes con CoAo, lo que justificaría realizar un estudio de cribaje en estas familias.
2. Este riesgo de aortopatía en FPG de pacientes con coartación es aún mayor cuando los probandos presentan una VAB asociada, lo que señala que ambas patologías podrían formar parte de un mismo espectro de enfermedad que, cuando aparecen de manera conjunta, originan un efecto mayor sobre la aorta, pudiendo ser su dilatación la única expresión en los FPG.
3. El riesgo de dilatación de aorta entre los FPG de pacientes con CoAo es significativo, incluso en aquellos familiares que no presentan CoAo ni VAB, lo que sugeriría una probable base genética-hereditaria de la misma y una asociación entre las diferentes formas de cardiopatía dentro del espectro de las congénitas que afectan al lado izquierdo, en concreto al tracto de salida de ventrículo izquierdo y aorta.
4. En nuestra población, los FPG presentaron un riesgo aumentado con respecto a la población general para padecer alguna cardiopatía congénita o dilatación aórtica. Dicho riesgo fue mayor cuando los probandos asociaban VAB lo que, una vez más, sugiere la asociación genética entre las distintas manifestaciones clínicas.
5. El estudio de heredabilidad demostró que la base genética explica una proporción nada desdeñable de las dilataciones aórticas encontradas en ambos grupos de estudio (mayor en el grupo II), así como del resto de cardiopatías congénitas (excluidas la VAB, la coartación y la dilatación aórtica) halladas en el grupo I.
6. Los FPG de los pacientes con CoAo presentaron un riesgo aumentado respecto a la población general para presentar una VAB (mayor en el grupo I). Su heredabilidad, no obstante, no resultó estadísticamente significativa (probablemente por la necesidad de un mayor tamaño muestral), aunque la existencia de otros factores (epigenéticos o ambientales) deben ejercer un papel preponderante en la determinación de la prevalencia de VAB en esta cohorte.

7. La congruencia del fenotipo de VAB entre probandos y FPG no pudo ser demostrada con significación estadística. Asimismo, tampoco se identificó un fenotipo concreto de VAB entre los probandos que mostrara mayor asociación en cuanto al riesgo de su transmisión a sus familiares.
  
8. Nuestros resultados muestran agregación familiar en el desarrollo de aortopatía entre FPG de los pacientes con CoAo (además de otras cardiopatías), lo que justificaría la realización de un cribado familiar en esta población. Para ello, sería útil disponer de una herramienta estadística que identificara a los pacientes de mayor riesgo de desarrollar dilatación aórtica.
  
9. El modelo predictivo de aortopatía en nuestra población de estudio permite identificar a aquellos pacientes y familiares que estén en mayor riesgo de desarrollar dilatación de aorta y, por tanto, que más se beneficiarían de un estudio y seguimiento (tanto clínico como mediante pruebas de imagen). Su uso supondría una aportación de gran utilidad en la práctica clínica.

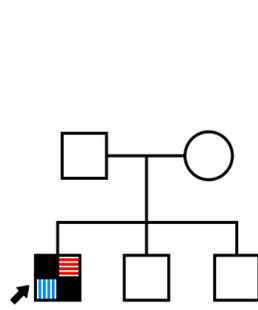
## **VII. ANEXOS**

## ANEXO I: ÁRBOLES GENEALÓGICOS

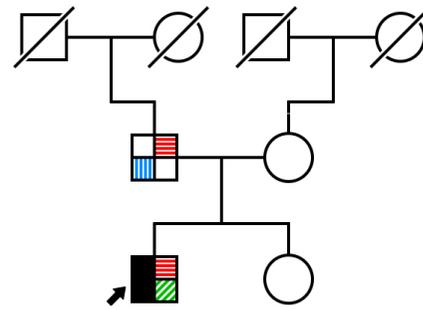
**GRUPO I: COARTACIÓN + VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE**



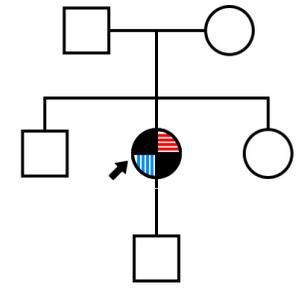
**Familia I - 1**



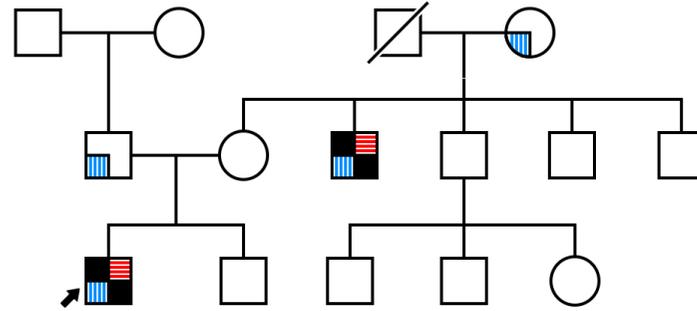
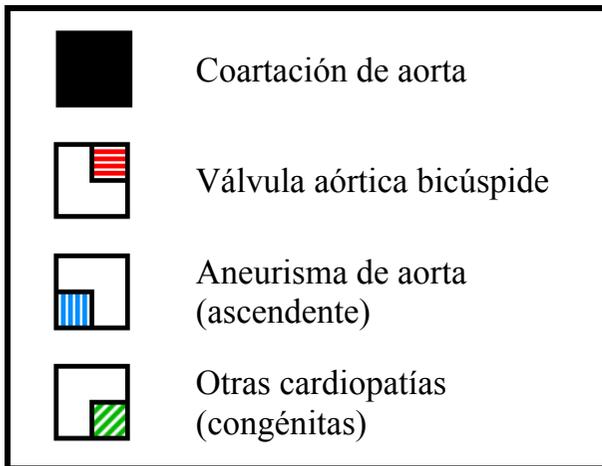
**Familia I - 2**



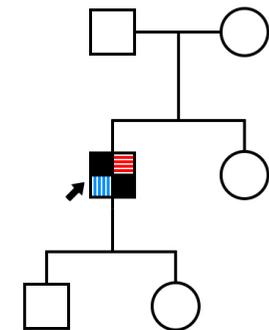
**Familia I - 3**



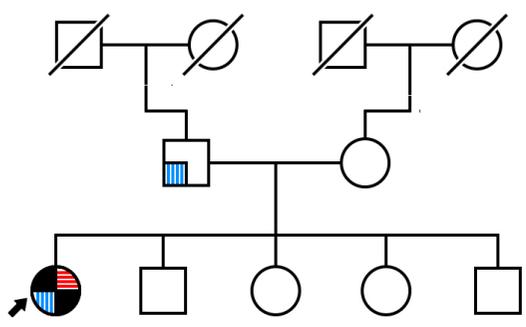
**Familia I - 5**



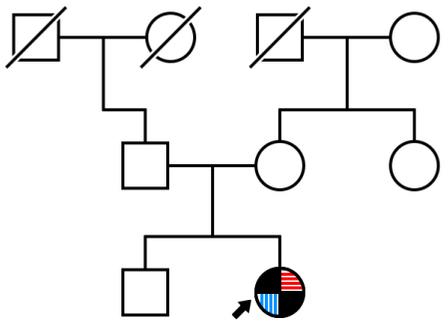
**Familia I - 4**



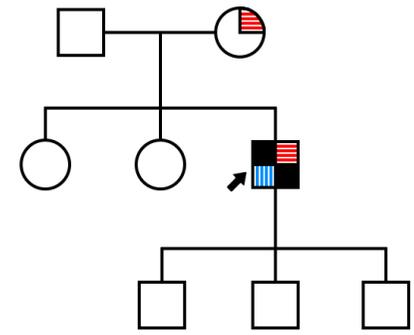
**Familia I - 6**



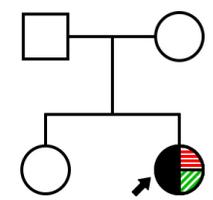
**Familia I – 7**



**Familia I – 8**

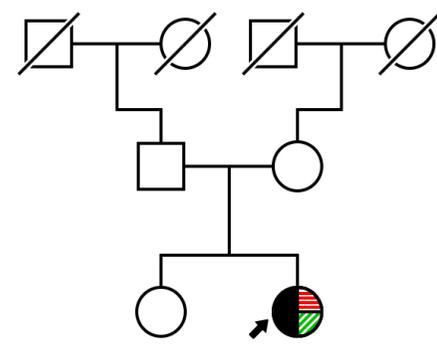


**Familia I – 9**

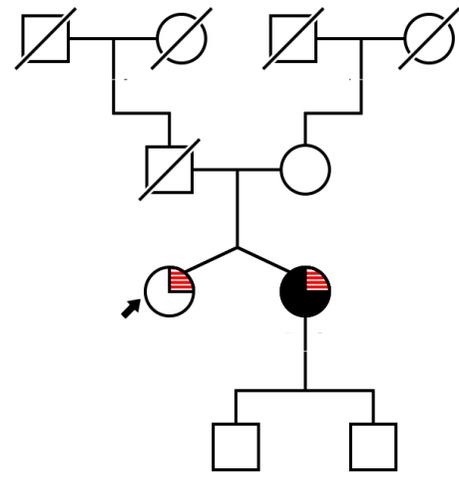


**Familia I – 10**

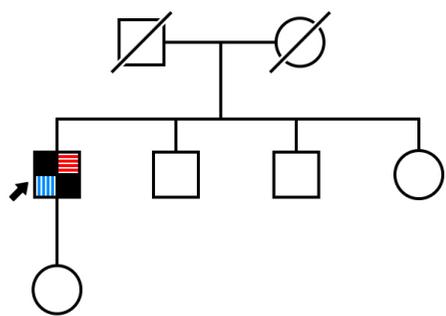
	Coartación de aorta
	Válvula aórtica bicúspide
	Aneurisma de aorta (ascendente)
	Otras cardiopatías (congénitas)



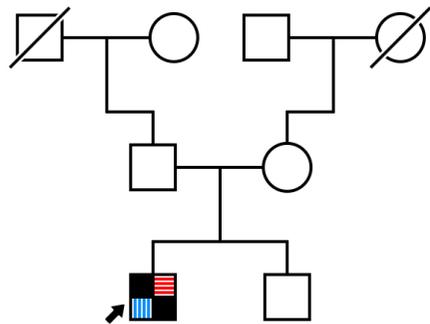
**Familia I – 11**



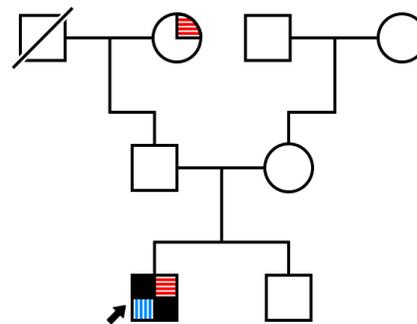
**Familia I – 12**



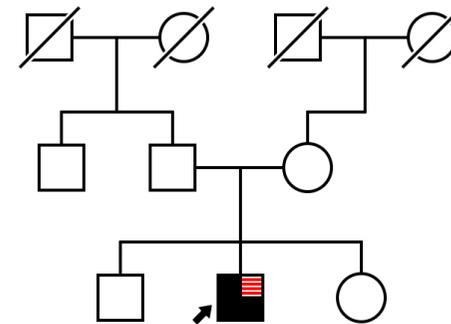
**Familia I – 14**



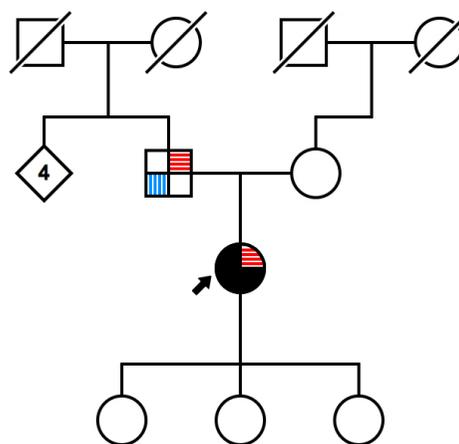
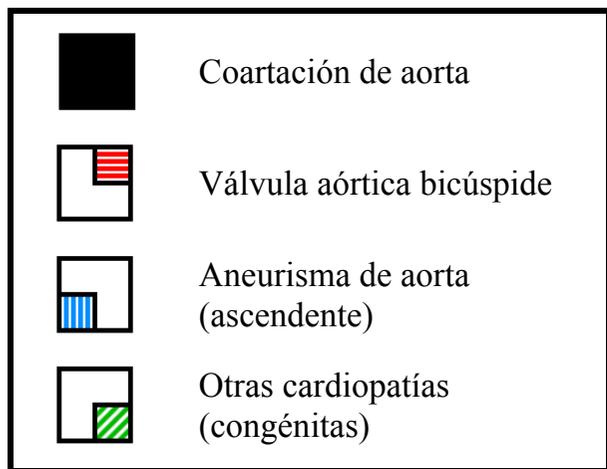
**Familia I – 15**



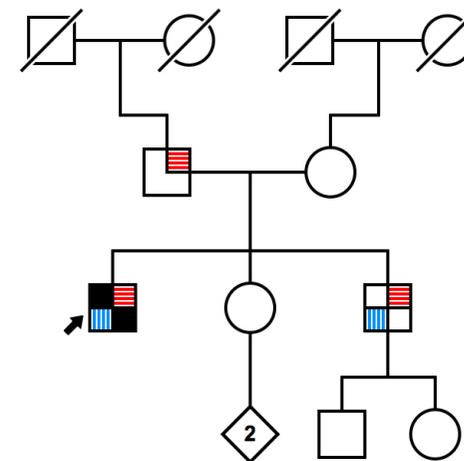
**Familia I – 16**



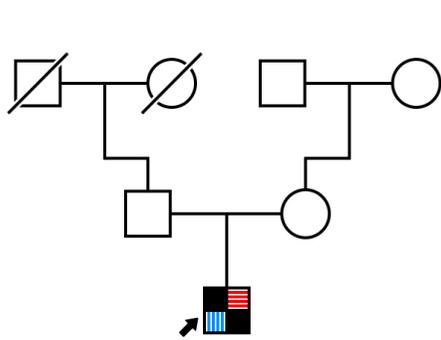
**Familia I – 17**



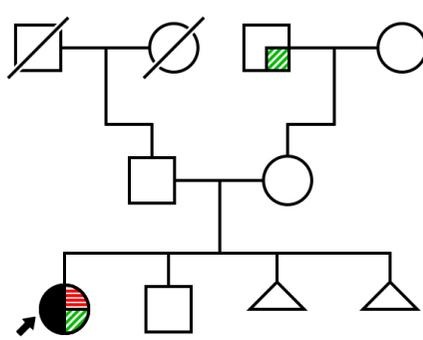
**Familia I – 13**



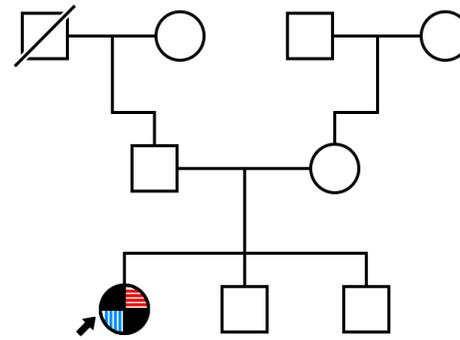
**Familia I – 18**



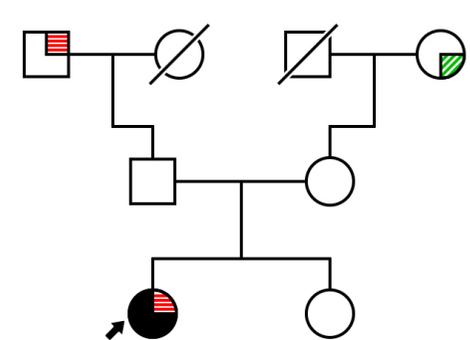
**Familia I – 19**



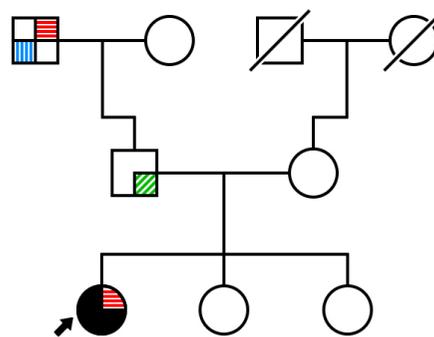
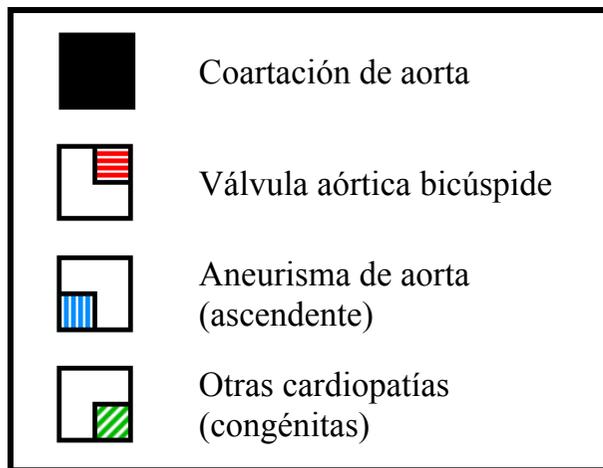
**Familia I – 20**



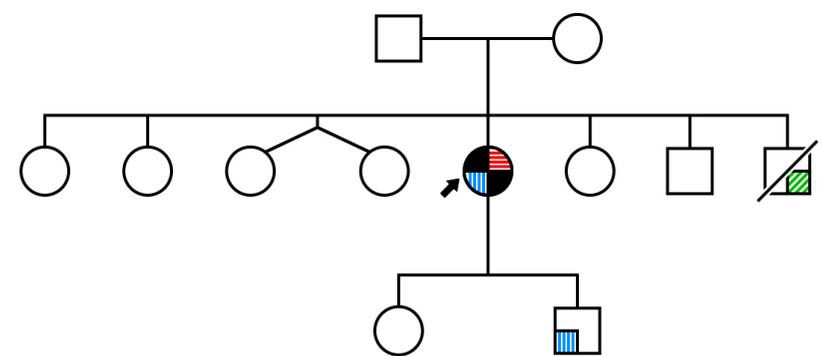
**Familia I – 21**



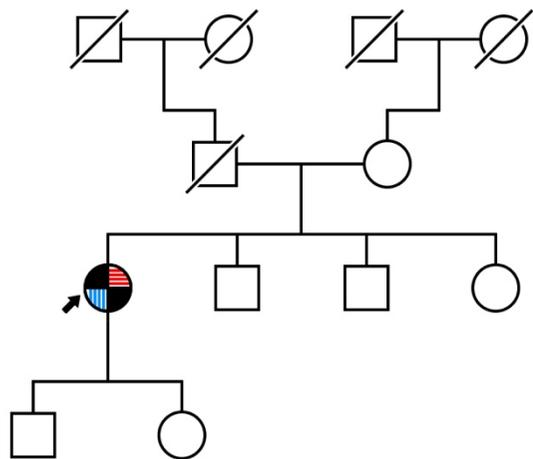
**Familia I – 22**



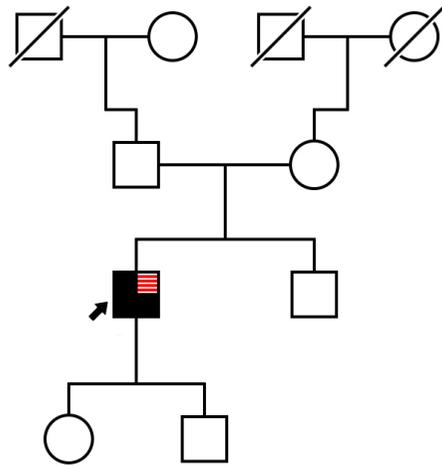
**Familia I – 23**



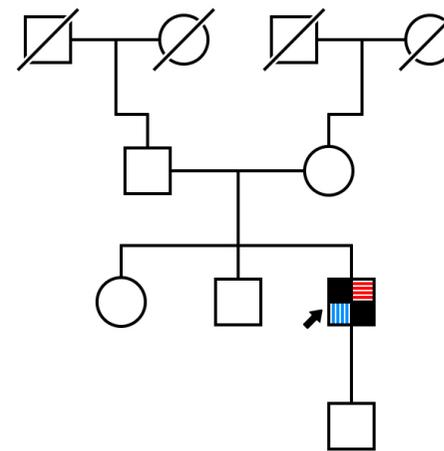
**Familia I – 24**



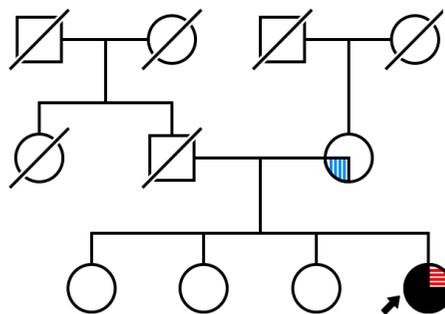
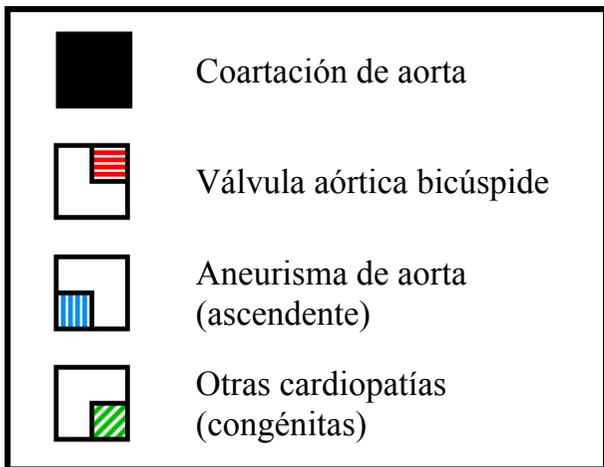
Familia I – 25



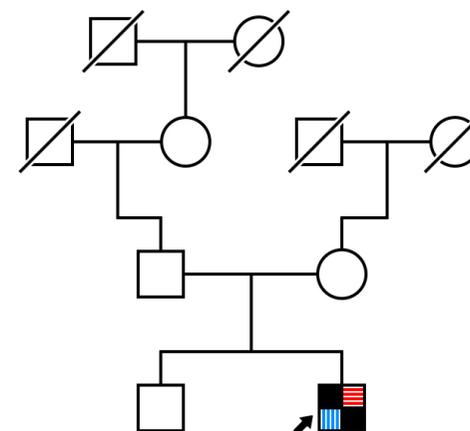
Familia I – 26



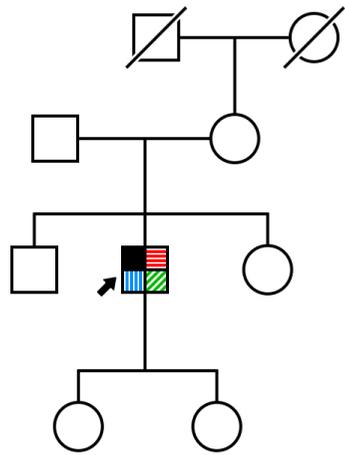
Familia I – 27



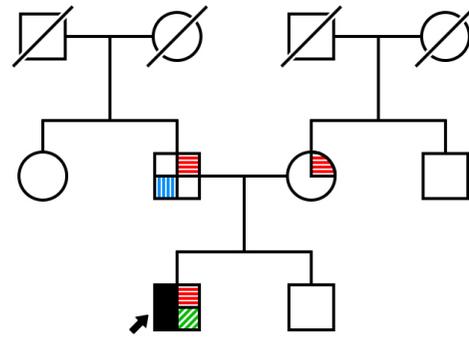
Familia I – 28



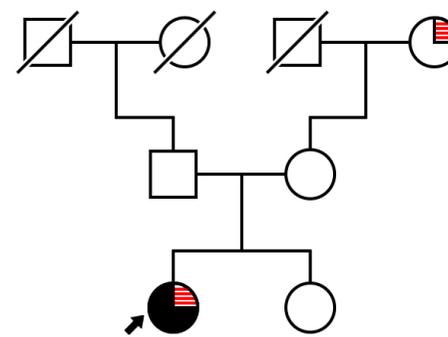
Familia I – 29



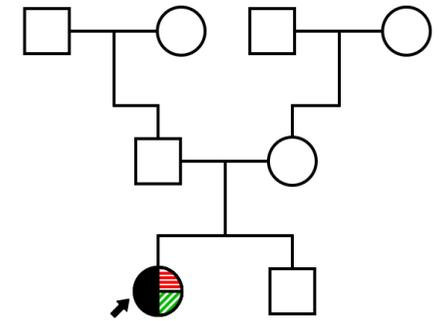
Familia I – 30



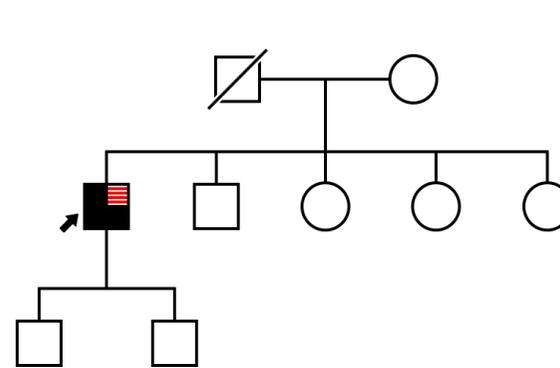
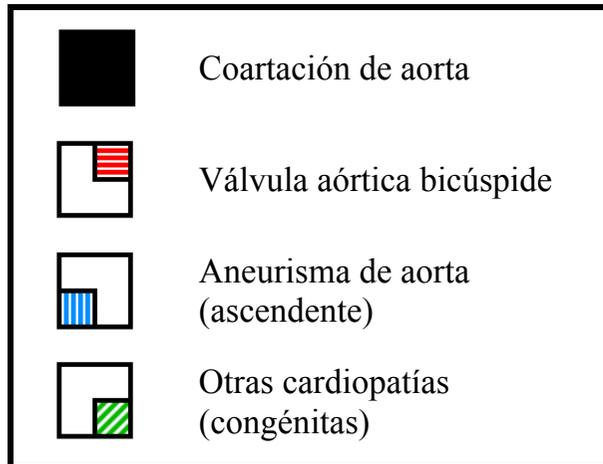
Familia I – 31



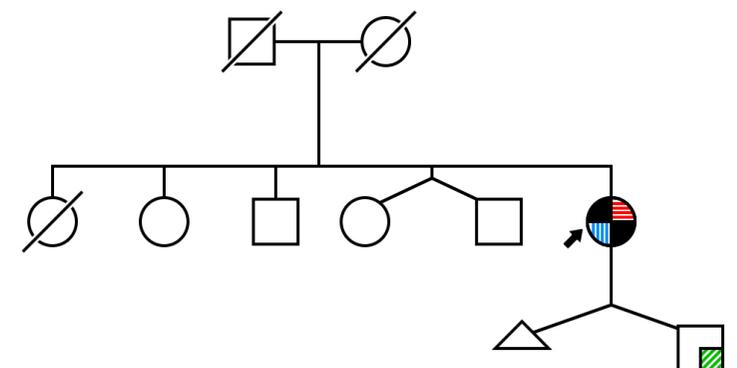
Familia I – 32



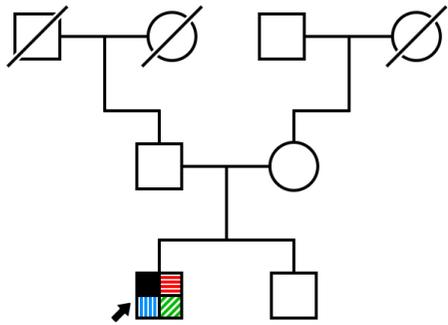
Familia I – 34



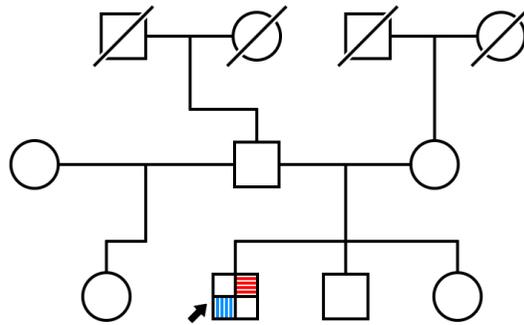
Familia I – 33



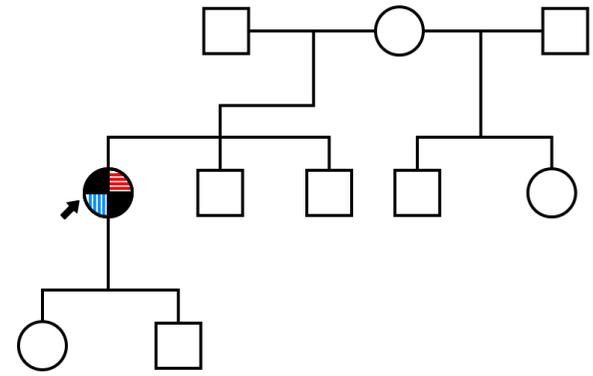
Familia I – 35



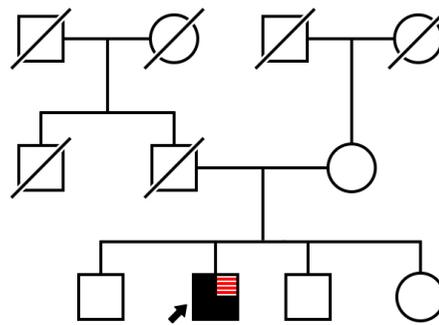
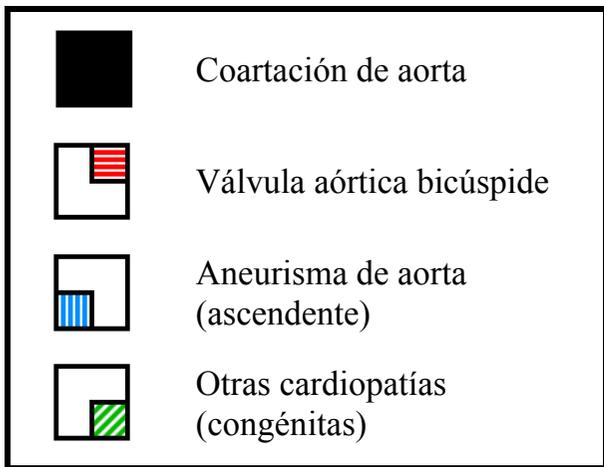
**Familia I – 36**



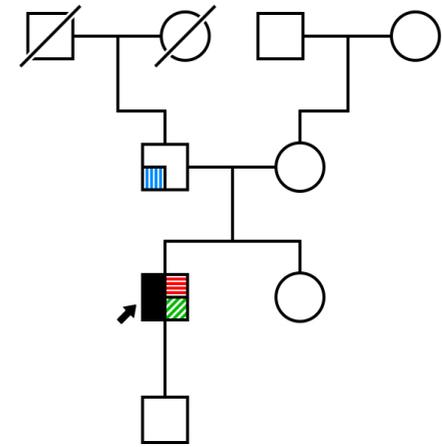
**Familia I – 37**



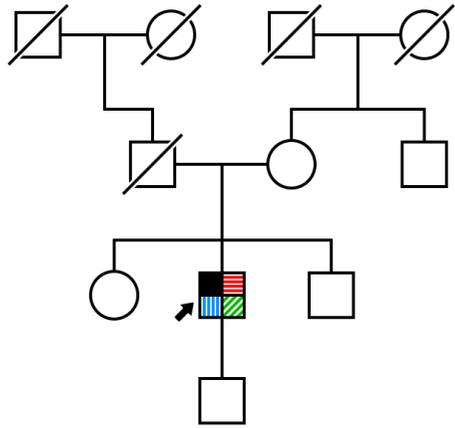
**Familia I – 38**



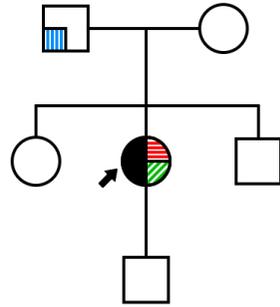
**Familia I – 39**



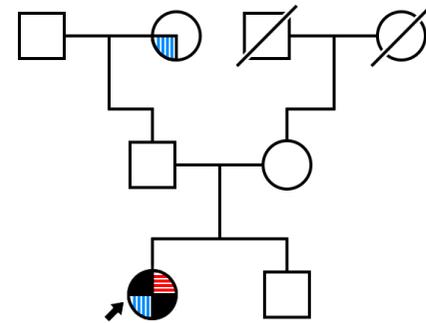
**Familia I – 40**



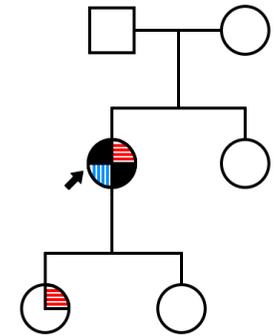
**Familia I – 41**



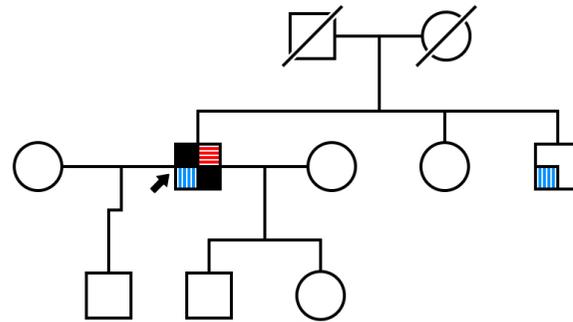
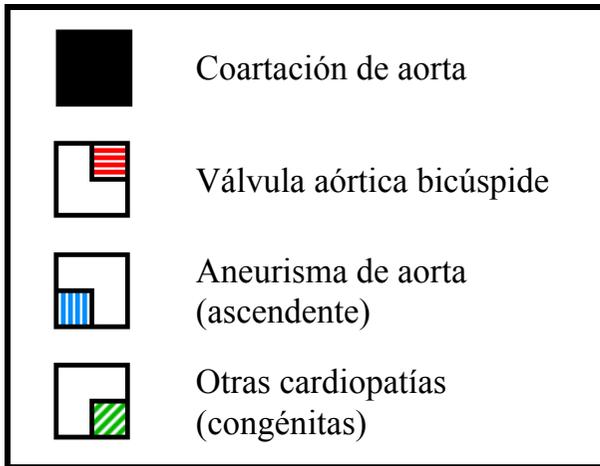
**Familia I – 42**



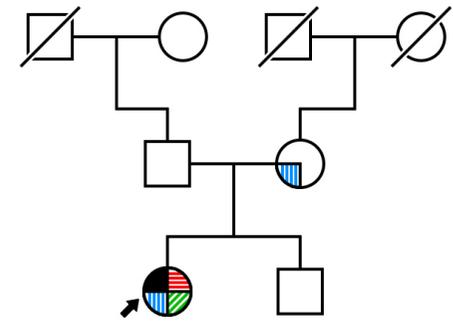
**Familia I – 43**



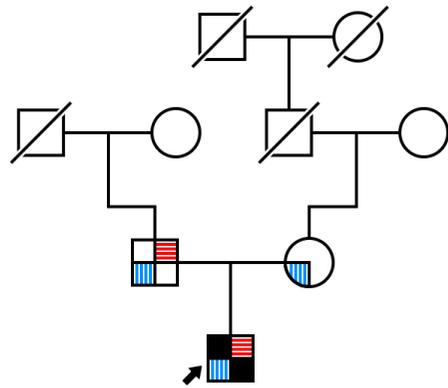
**Familia I – 44**



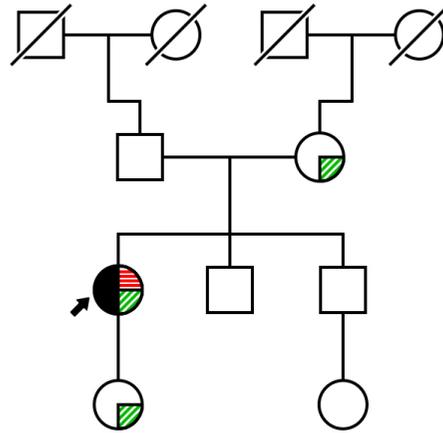
**Familia I – 45**



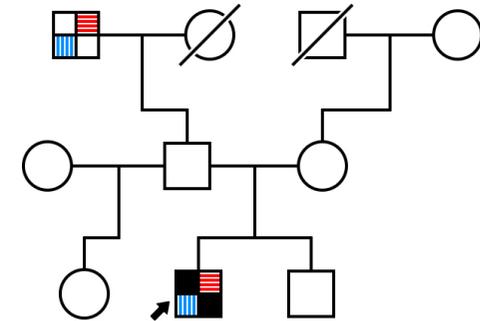
**Familia I – 46**



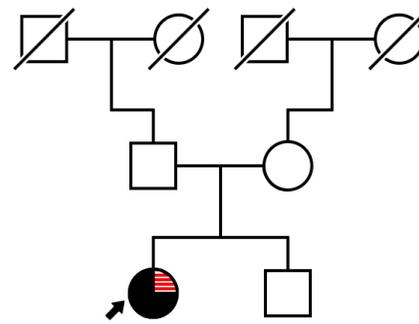
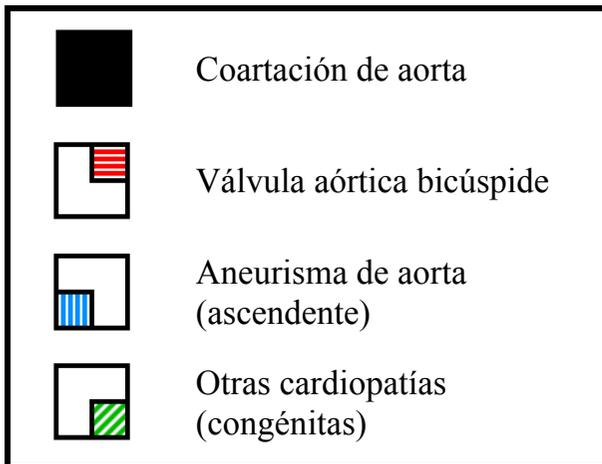
Familia I – 47



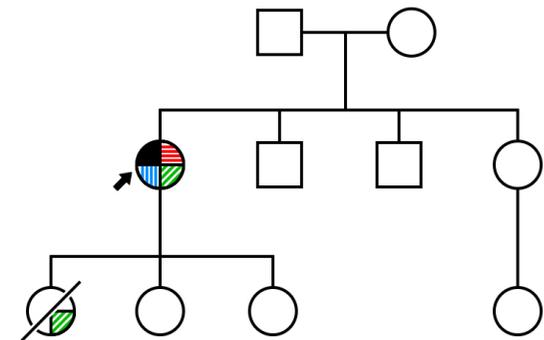
Familia I – 48



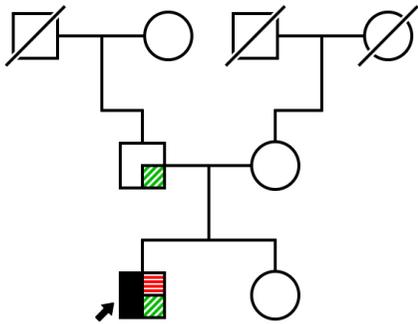
Familia I – 49



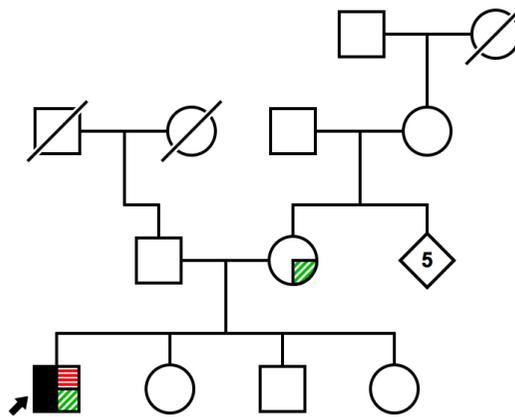
Familia I – 50



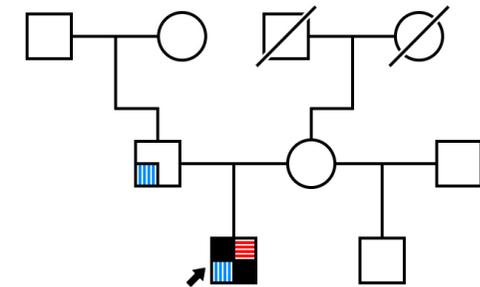
Familia I – 51



Familia I – 52



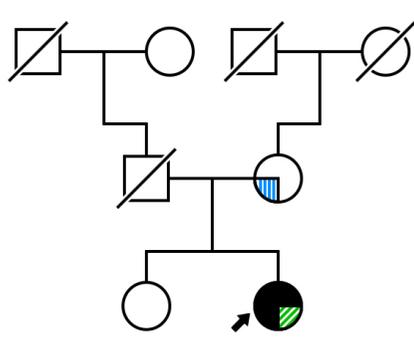
Familia I – 53



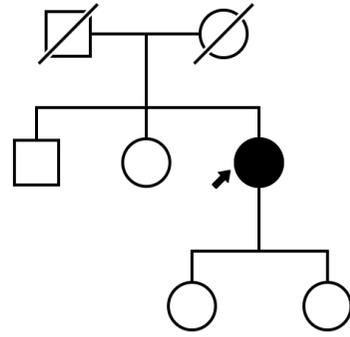
Familia I – 54

	Coartación de aorta
	Válvula aórtica bicúspide
	Aneurisma de aorta (ascendente)
	Otras cardiopatías (congénitas)

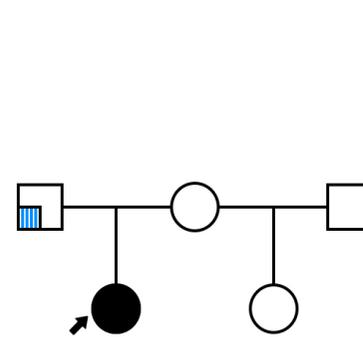
**GRUPO II: COARTACIÓN + VÁLVULA AÓRTICA TRICÚSPIDE**



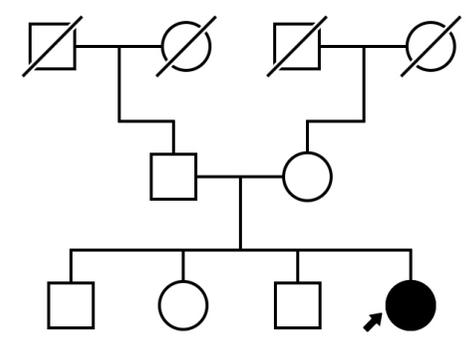
**Familia II - 1**



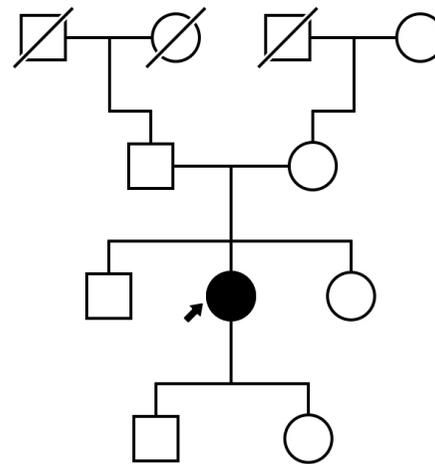
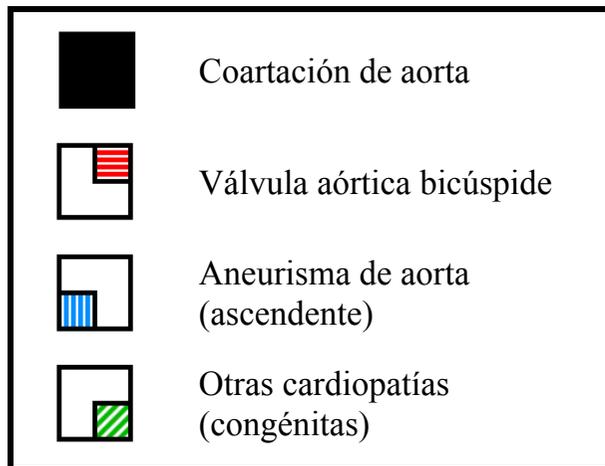
**Familia II - 2**



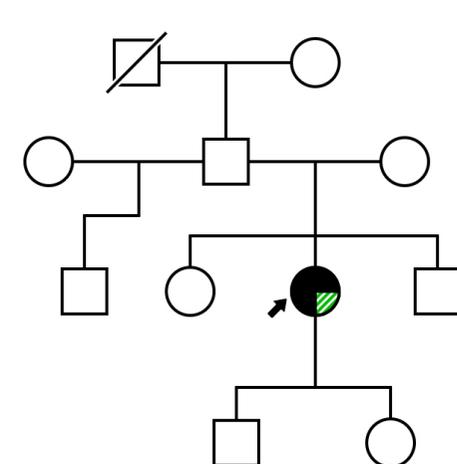
**Familia II - 4**



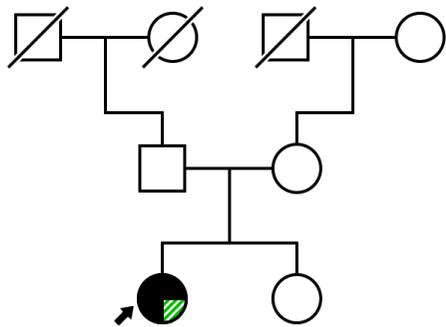
**Familia II - 5**



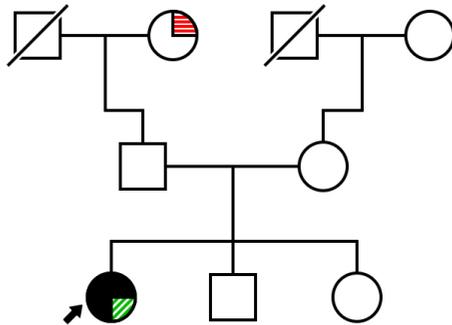
**Familia II - 3**



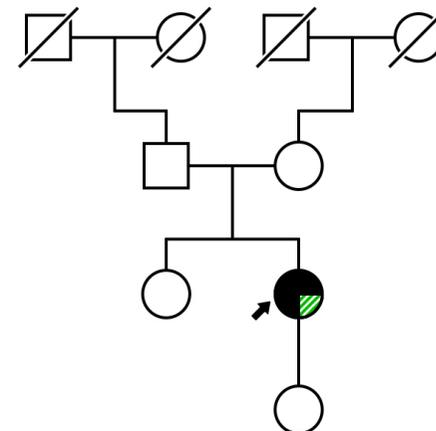
**Familia II - 6**



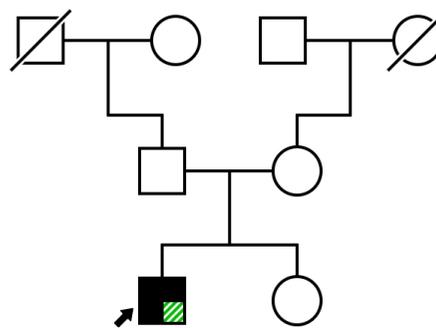
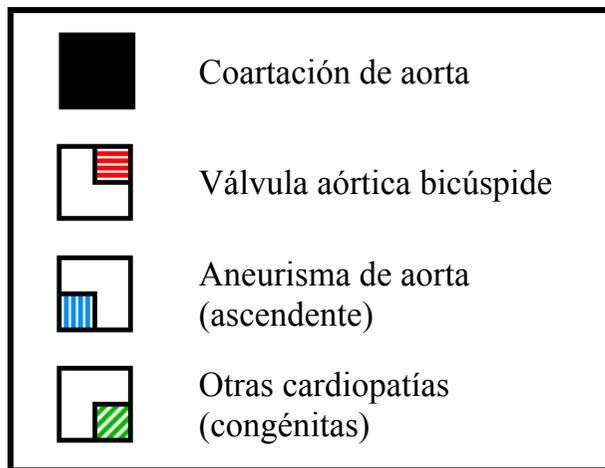
Familia II - 7



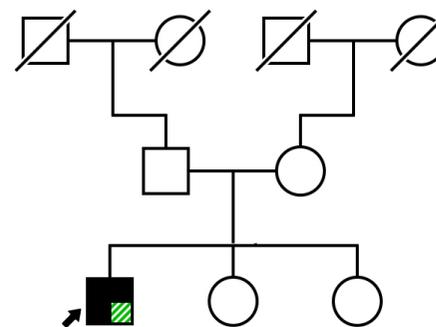
Familia II - 8



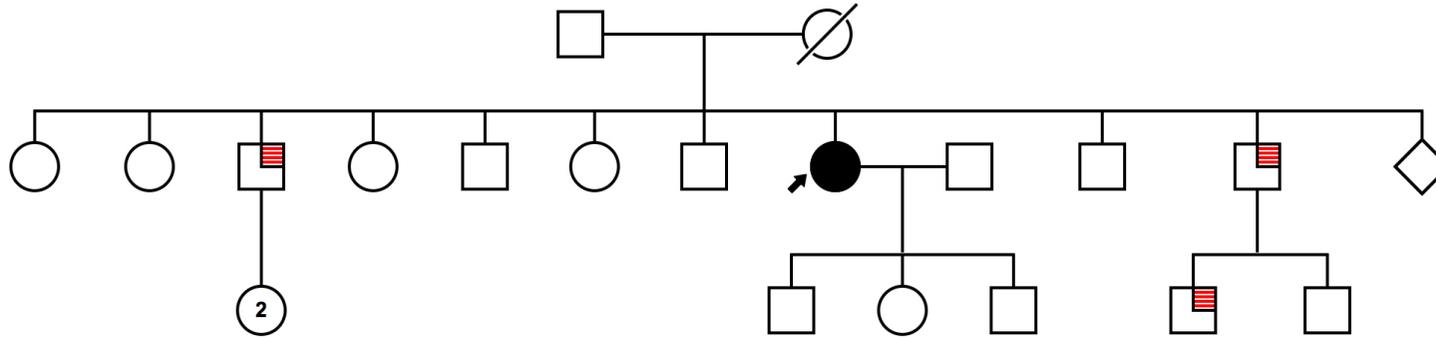
Familia II - 9



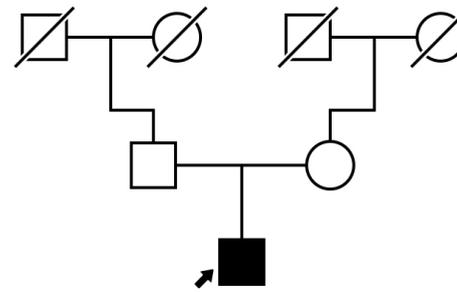
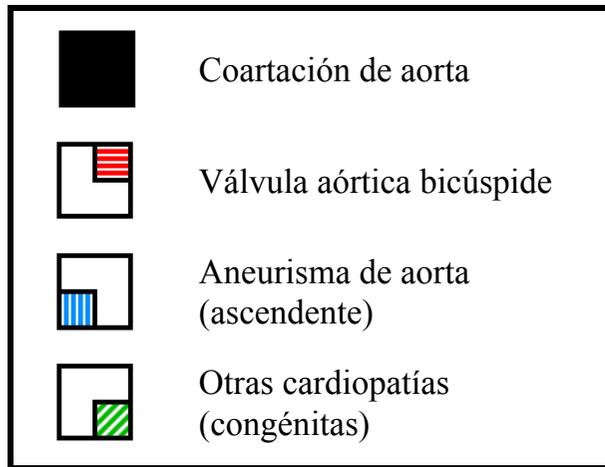
Familia II - 10



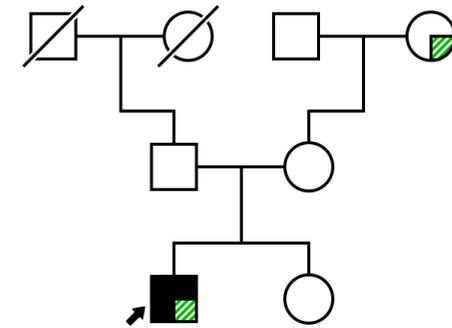
Familia II - 11



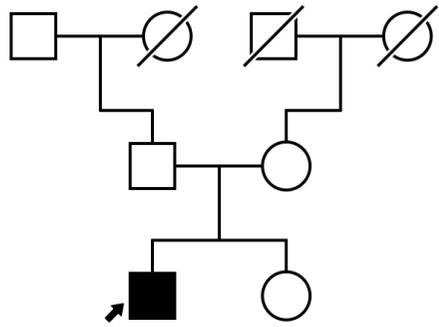
**Familia II - 12**



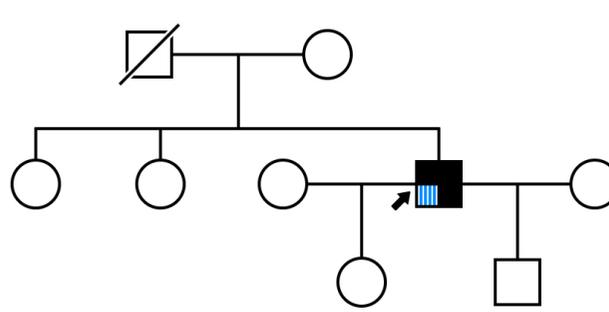
**Familia II - 13**



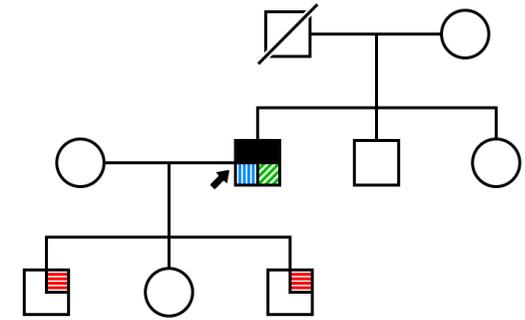
**Familia II - 14**



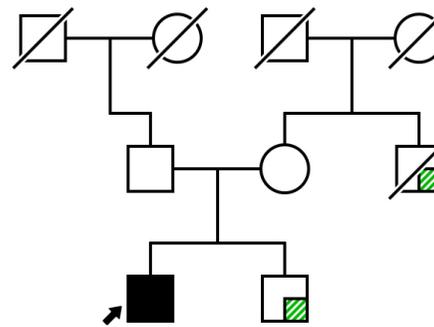
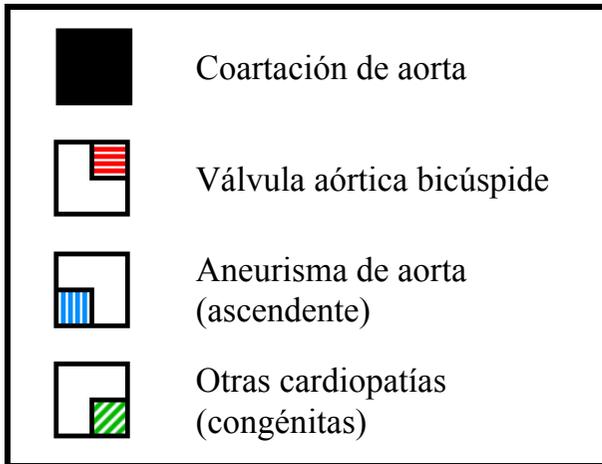
**Familia II - 15**



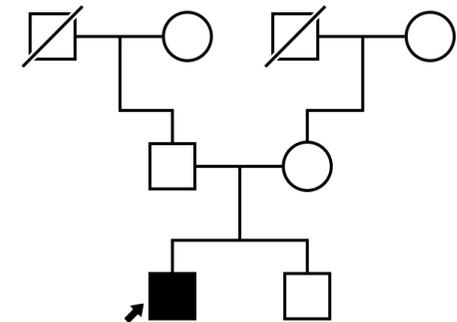
**Familia II - 16**



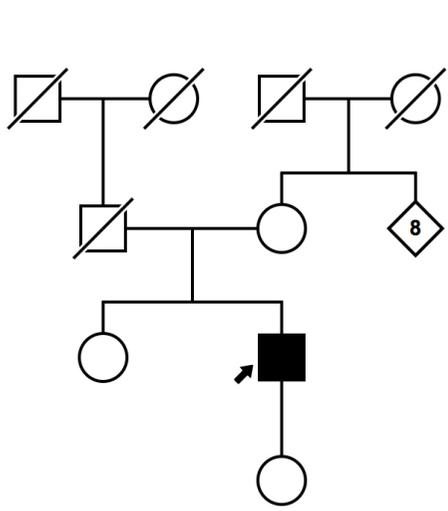
**Familia II - 17**



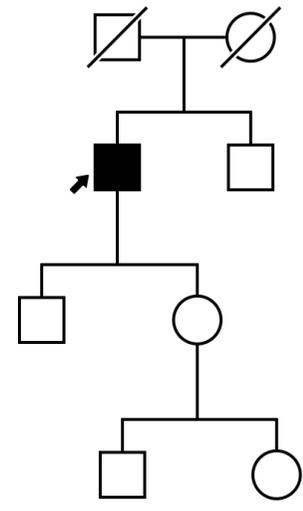
**Familia II - 18**



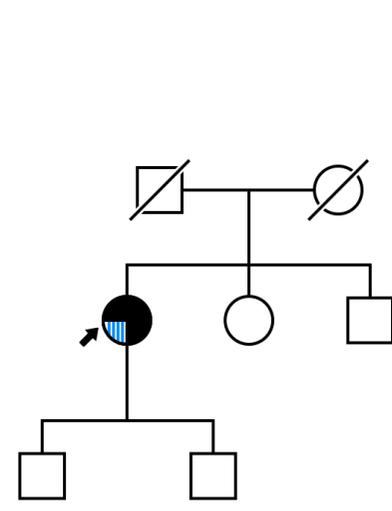
**Familia II - 19**



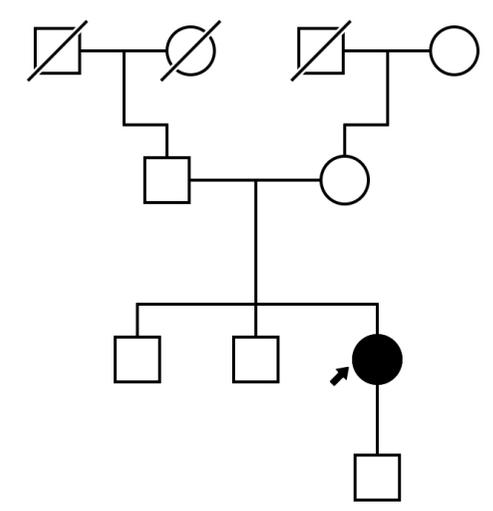
Familia II - 20



Familia II - 21

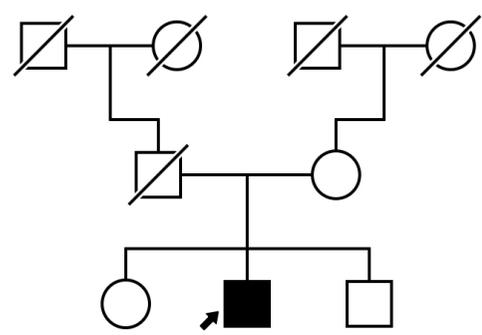


Familia II - 22

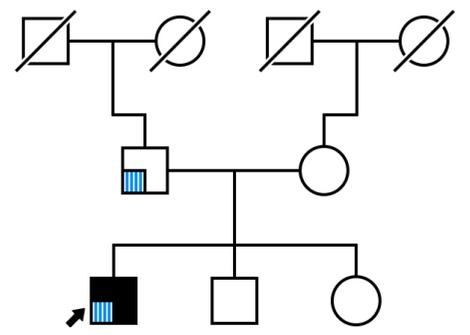


Familia II - 23

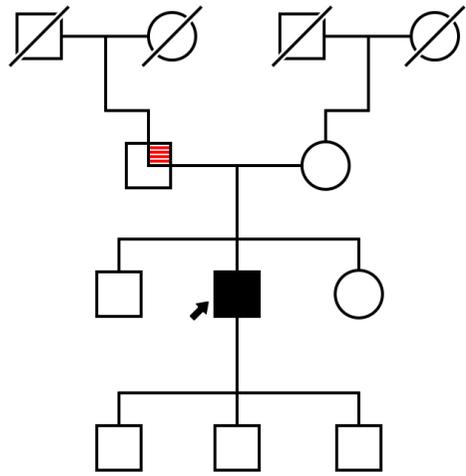
	Coartación de aorta
	Válvula aórtica bicúspide
	Aneurisma de aorta (ascendente)
	Otras cardiopatías (congénitas)



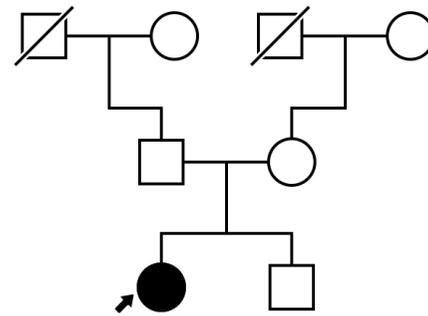
Familia II - 24



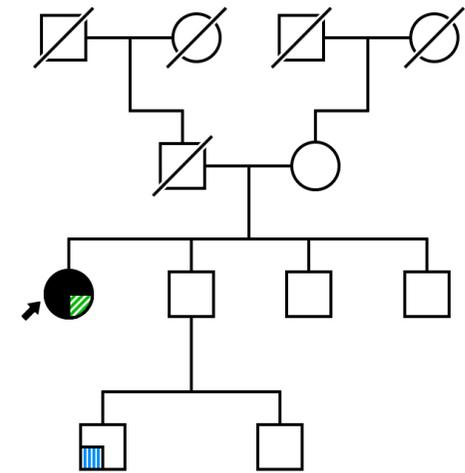
Familia II - 25



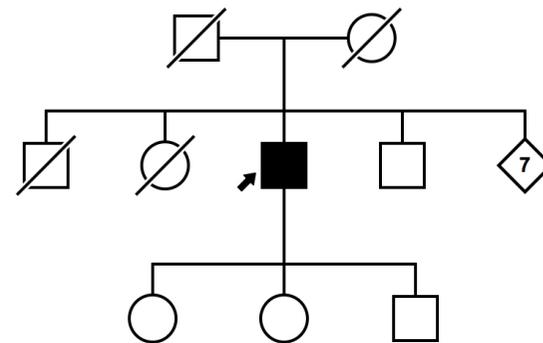
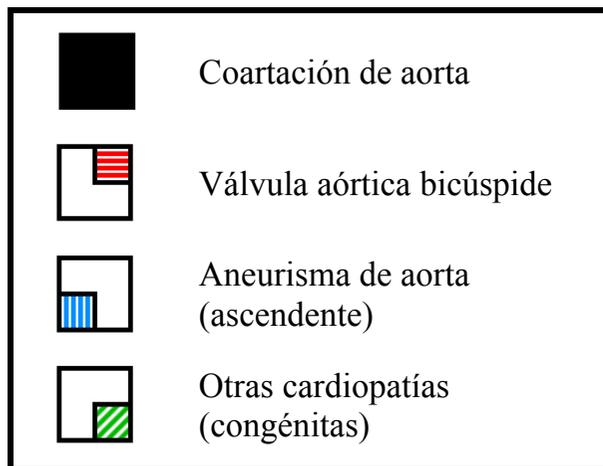
**Familia II - 26**



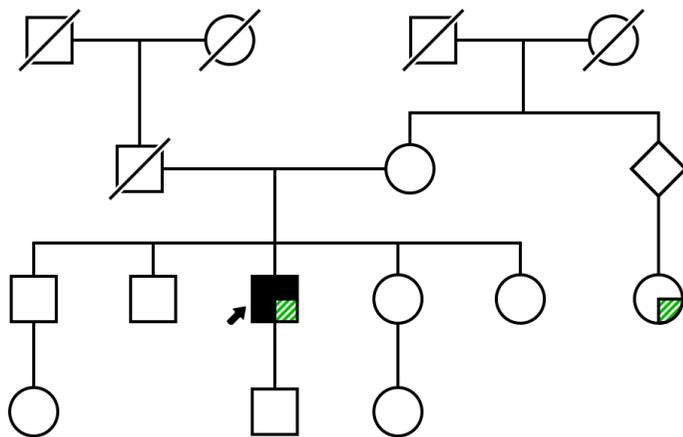
**Familia II - 27**



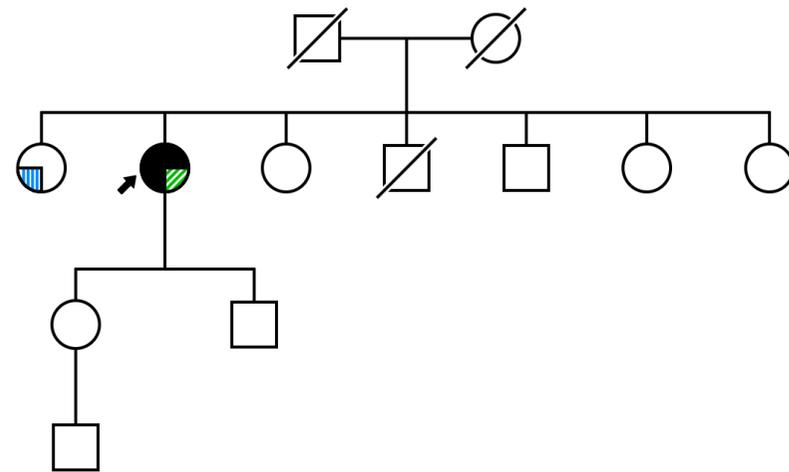
**Familia II - 28**



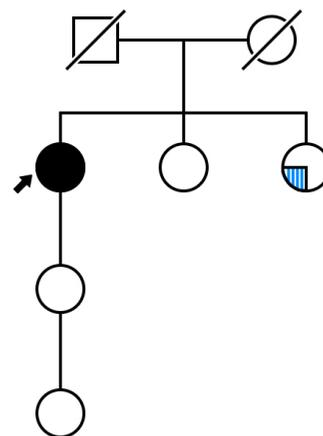
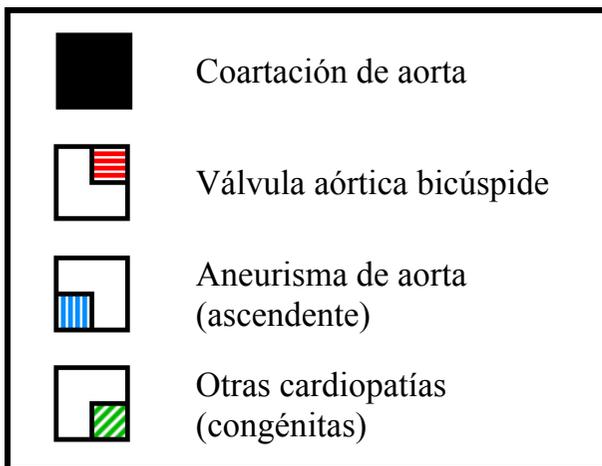
**Familia II - 29**



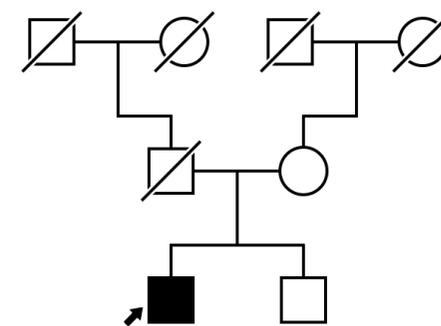
Familia II - 30



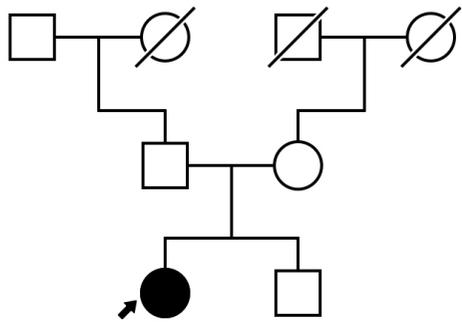
Familia II - 31



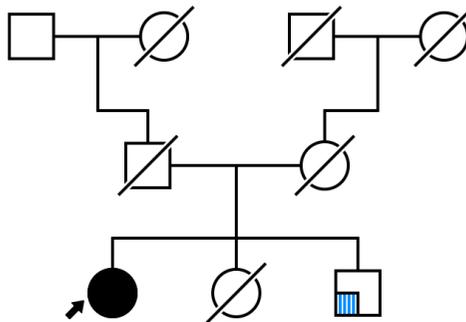
Familia II - 32



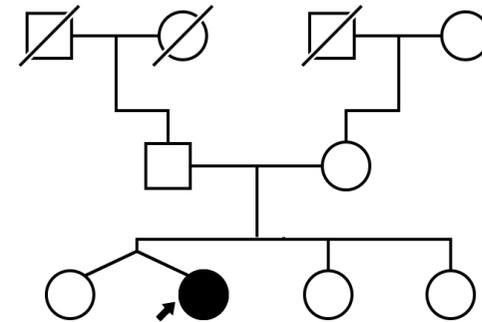
Familia II - 33



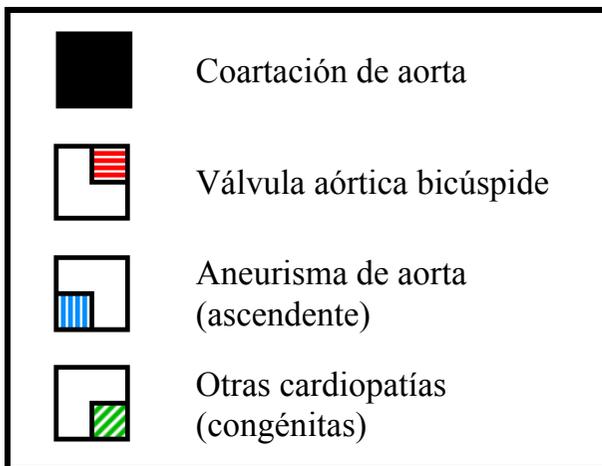
**Familia II - 34**



**Familia II - 35**



**Familia II - 36**



ANEXO II:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

COARTACIÓN DE AORTA ASOCIADA CON VÁLVULA AORTICA BICÚSPIDE. UNA ARTERIOPATÍA DIFUSA. ¿BIOMECÁNICA O GENÉTICA?

Yo, (nombre y apellidos) -----  
-----

- He leído la hoja de información para los participantes en el estudio arriba mencionado, pudiendo conversar con el investigador ----- y hacerle todas las preguntas sobre el estudio para comprender y conocer las condiciones del mismo, y considero que recibí suficiente información.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que esto tenga ninguna repercusión sobre mis cuidados médicos.
- Autorizo a que se utilicen mis datos en las condiciones que se explican en la hoja de información a los participantes.
- Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**Con respecto a la conservación y utilización futura de mis datos,**

- NO** autorizo a que se conserven una vez terminado el presente estudio.
- SI** autorizo a que mis datos se conserven una vez terminado el presente estudio, pero sin que se me pueda identificar por ningún medio.
- SI** autorizo a que mis datos se conserven y puedan ser utilizados para otras investigaciones relacionadas con la presente, manteniendo las condiciones de confidencialidad de este estudio.

<b>El paciente Investigador</b>	<b>El</b>
Nombre y Apellidos: Apellidos:	Nombre y
Fecha:	Fecha:
<b><i>Firma por revocación</i></b>	
Nombre	
DNI:	
Fecha:	

## **ANEXO III**

### **PROTOCOLO DE OBTENCIÓN DE IMÁGENES ECOCARDIOGRÁFICAS**

Se almacenaron secuencias en movimiento (obteniendo 3 latidos consecutivos de cada secuencia) sincronizados con monitorización electrocardiográfica, consiguiendo para modo bidimensional entre 60 y 80 FPS y usando un solo foco. Las imágenes se grabaron en formato DICOM en soporte CD. Asimismo, se rellenó la hoja de recogida de datos con las variables que se señalan.

#### Plano parasternal izquierdo eje largo

Se grabó el clip convencional en 2D en plano paraesternal eje largo, así como con doppler-color sobre la válvula aórtica y sobre la mitral, a lo que se añadió:

Clip con zoom dirigido a la válvula aórtica 2D y clip con zoom a aorta ascendente para la medida de los diámetros internos de raíz aórtica, senos de Valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente tubular.

En caso de insuficiencia aórtica o mitral, se ajustó el límite de Nyquist entre 50-60cm/s para la correspondiente medición de la vena contracta y la anchura del jet regurgitante.

Finalmente, un clip en modo M de la raíz aórtica y de la aorta ascendente.

#### Plano paraesternal izquierdo eje corto:

Se valoró el número de cúspides de la válvula aórtica y el morfotipo de la válvula.

Para ello, se obtuvo un clip en 2D del plano de grandes vasos con zoom de válvula aórtica (intentando obtener la mejor visualización de los velos aórticos, con varias adquisiciones desde diferentes posiciones del transductor). Posteriormente, se realizó la misma adquisición con doppler-color.

#### Plano apical 5 cámaras:

Adquisición de clips globales de ventrículo izquierdo con visualización del tracto de salida ventrículo izquierdo (TSVI) y válvula aórtica en 2D y con doppler-color.

Clips utilizando doppler continuo sobre el flujo transvalvular aórtico y doppler pulsado con volumen muestra a nivel TSVI.

Plano supraesternal:

Clips de arco aórtico y de aorta torácica descendente con la máxima profundidad posible. Se evaluaron la morfología del arco aórtico y la presencia de dilatación o aneurisma.

Clips con doppler-continuo en aorta torácica descendente y con doppler-pulsado en aorta torácica descendente distal a arteria subclavia izquierda.

Se valoraron la presencia de estenosis (coartación) en arco aórtico y/o flujo retrógrado por insuficiencia aórtica significativa, la severidad de la coartación aórtica y la presencia de gradiente residual en el istmo, así como de prolongación diastólica.

Plano subcostal:

En aorta abdominal se valoraron con doppler-pulsado la velocidad máxima de la onda sistólica y la presencia o no de prolongación diastólica. Para ello se obtuvieron clip de aorta abdominal en 2D y doppler-pulsado con volumen de muestra en aorta dicha localización.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Wojnarski CM, Svensson LG, Roselli EE, Idrees JJ, Lowry AM, Ehrlinger J, et al. Aortic dissection in patients with bicuspid aortic valve-associated aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100 (5): 1666 – 73.
- [2] Preventza O, Livesay JJ, Cooley DA, Krajcer Z, Cheong BY, Coselli JS. Coarctation-associated aneurysms: a localized disease or diffuse aortopathy. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95 (6): 1961 – 7.
- [3] Pedersen TA, Munk K, Andersen NH, Lundorf E, Pedersen EB, Hjortdal VE, et al. High long-term morbidity in repaired aortic coarctation: weak association with residual arch obstruction. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6 (6): 573 – 82.
- [4] Zhang H, Feng L. Coarctation of the aorta complicated with intracranial aneurysm: A case report and literature review. *World Neurosurg.* 2018; 112: 25 – 30.
- [5] Ala-Kulju K, Heikkinen L. Aneurysms after patch graft aortoplasty for coarctation of the aorta: long-term results of surgical management. *Ann Thorac Surg.* 1989; 47 (6): 853 – 6.
- [6] Cramer JW, Ginde S, Bartz PJ, Tweddell JS, Litwin SB, Earing MG. Aortic aneurysms remain a significant source of morbidity and mortality after use of Dacron® patch aortoplasty to repair coarctation of the aorta: results from a single center. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34 (2): 296 – 301.
- [7] Piciucchi S, Goodman LR, Earing M, Nicolosi A, Almassi H, Tisol W, et al. Aortic aneurysms: delayed complications of coarctation of the aorta repair using Dacron patch aortoplasty. *J Thorac Imaging.* 2008; 23 (4): 278 – 83.
- [8] Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M and Mesa JM. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (8): 1641 – 7.
- [9] Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, et al. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol.* 2009; 104 (7): 1001 – 6.
- [10] Keshavarz-Motamed Z, Garcia J, Kadem L. Fluid dynamics of coarctation of the aorta and effect of bicuspid aortic valve. *PLoS ONE.* 2013; 8 (8): e72394.
- [11] Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126 (3): 797 – 806.
- [12] 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 (6): 830 – 6.
- [13] Warnes CA. Bicuspid aortic valve and coarctation: two villains part of a diffuse problem. *Heart.* 2003; 89 (9): 965 – 6.

- [14] Campbell M, Suzman S. Coarctation of the aorta. *Br Heart J.* 1947; 9 (3): 185 – 212.
- [15] Solana García R, García Guereta L. Coartación de aorta e interrupción del arco aórtico. En: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas, editora. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Vol 1.* España: CTO Editorial; 2015. p. 265 – 78.
- [16] Morris MJH, McNamara D. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. En: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (editores). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology.* 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 1347-83.
- [17] Lydia M, Drose J. Coarctation of the aorta. En: Drose J, editor. *Fetal echocardiography.* 2 ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2010. p. 184-196.
- [18] Martínez J, Puerto B, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Cardiopatías congénitas. En: Gratacós E, Gómez MR, Romero Galue R, Nicolaidis KH, Cabero Roura L, editores. *Medicina Fetal.* 1st ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 345-364.
- [19] Beekman R. Coarctation of the aorta. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editores. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: Including the fetus and young adults.* 7ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 988-1005.
- [20] Riemenschneider TA, Emmanouilides GC, Hirose F, Linde LM. Coarctation of the abdominal aorta in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1969; 44 (5): 716 – 26.
- [21] Abbruzzese PA, Aidala E. Aortic coarctation: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007; 8 (2): 123 – 8.
- [22] Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart.* 2017; 103 (15): 1148 – 1155.
- [23] Allan LD, Crawford DC, Tynan M. Evolution of the coarctation of the aorta in intrauterine life. *Br Hear J.* 1984; 52 (4): 471 – 3.
- [24] Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, Seale A, Jicinska H, Gardiner HM. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40 (1): 47 – 54.
- [25] Liberman RF, Getz KD, Lin AE, Higgins CA, Sekhvat S, Markenson GR, et al. Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: trends and associated factors. *Pediatrics.* 2014; 134 (2): e373 – 81.
- [26] Gómez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Escribano D, Galindo A. Prediction of coarctation of the aorta in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (3): 298 – 305.
- [27] Baylis JH, Campbell M. The of the aorta. *Br Heart J.* 1956; 18 (4): 475 – 95.

- [28] Craigie D. Instance of obliteration of the aorta beyond the arch, illustrated by similar cases and observations. *Edinb Med Surg J.* 1841; 56 (149): 427 – 62.
- [29] Skoda J. Protokoll der Sections-Sitzung für Physiologie und Pathologie. *Wochenblatt der Zeitschrift der Kaiserlichkoniglichen Gesellschaft der Aerzte du Wien.* 1855; 1: 710 – 22.
- [30] Ho S, Anderson R. Coarctation, tubular hypoplasia, and the ductus arteriosus *Br Heart J.* 1979; 41 (3): 268 – 274.
- [31] Rokitansky C. A manual of pathologic anatomy Volume 4. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1855. p. 228. Recuperado a partir de:  
<https://archive.org/details/manualofpatholog34rokirich>
- [32] Bremer JL. Coarctation of the aorta and the aortic isthmuses. *Arch Pathol (Chic).* 1948; 45 (4): 425 – 34.
- [33] Hornberger L, Sahn D, Kleinman C, Copel J, Silverman N. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (2): 417 – 423.
- [34] Rudolph A, Heymann M, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiology.* 1972; 30 (5): 514 – 525.
- [35] Hornberger L, Weintraub R, Pesonen E, Murillo-Olivas A, Simpson I, Sahn C, et al. Echocardiographic study of the morphology and growth of the aortic arch in the human fetus. *Circulation.* 1992; 86 (3): 741 – 747.
- [36] Benacerraf B, Saltzman D, Sanders S. Sonographic sign suggesting the prenatal diagnosis of coarctation of the aorta. *J Ultrasound Med.* 1989; 8 (2): 65 – 69.
- [37] Stos B, Le Bidois J, Fermont L, Bonnet D. Is antenatal diagnosis of coarctation of the aorta possible? *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007; 100 (5): 428 – 32.
- [38] Nora JJ, Nora AH. Recurrence risks in children having one parent with a congenital heart disease. *Circulation.* 1976; 53 (4): 701 – 2.
- [39] Menahem S. Familial aggregation of defects of the left-sided structures of the heart. *Int J Cardiol.* 1990; 29 (2): 239 – 40.
- [40] Zetterqvist P. A clinical and genetic study of congenital heart defects [tesis doctoral]. [Uppsala]: Institute of Medical Genetics, University of Uppsala; 1972.
- [41] Wong S, Burgess T, Cheung M, Zacharin M. The prevalence of turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. *Journal Pediatr.* 2014; 164 (2): 259 – 63.
- [42] Lee M, Won H, Baek J, Cho J, Shim J, Lee P, et al. Variety of prenatally diagnosed congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2014; 57 (1): 11 – 16.
- [43] McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Koehler D, Menesses-Diaz A, Fernbach S, et al. Linkage analysis of left ventricular outflow tract malformations (aortic valve

stenosis, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome). *Eur J Hum Genet.* 2009; 17 (6): 811 – 819.

- [44] Allan LD, Cradford DC, Chita SK, Anderson RH, Tynan MJ. Familiar recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1986; 58 (3): 334 – 7.
- [45] Fesslova V, Brankovic J, Lalatta F, Villa L, Meli V, Piazza L, et al. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy.* 2011; 2011: 368067.
- [46] Peterson RT, Shaw SY, Peterson TA, Milan DJ, Zhong TP, Schreiber SL, et al. Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nat Biotechnol.* 2004; 22 (5): 595 – 9.
- [47] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31 (23): 2915 – 57.
- [48] Crafoord C. The surgical treatment of coarctation of the aorta. *Surgery.* 1947; 21 (1): 146.
- [49] Gross RE. Surgical correction for coarctation of the aorta. *Surgery.* 1945; 18: 673 – 8.
- [50] Amato JJ, Rheinlander HF, Cleveland RJ. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg.* 1977; 23 (3): 261 – 3.
- [51] van Heurn LW, Wong CM, Spiegelhalter DJ, Sorensen K, de Leval MR, Stark J et al. Surgical treatment of aortic coarctation in infants younger than three months: 1985 to 1990. Success of extended end-to-end arch aortoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107 (1): 74 – 85.
- [52] [https://www.rch.org.au/cardiology/heart\\_defects/Coarctation\\_of\\_the\\_Aorta\\_HD](https://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Coarctation_of_the_Aorta_HD).
- [53] Liu JY, Jones B, Cheung MM, Galati JC, Koleff J, Konstantinov IE, et al. Favourable anatomy after end-to-side repair of interrupted aortic arch. *Heart Lung Circ.* 2014; 23 (3): 256 – 64.
- [54] Vosschulte K. Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmusplastic" operation. *Thorax.* 1961;16: 338 – 45.
- [55] Waldhausen JA and Nahrwold DL. Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966; 51 (4): 532 – 3.
- [56] Asano M, Mishima A, Yamamoto S, Saito T, Manabe T. Modified subclavian flap aortoplasty for coarctation repair in patients less than three months of age. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66 (2): 588 – 9.
- [57] Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995; 16 (4): 155 – 165.

- [58] Tanous D, Benson L, Horlick E. Coarctation of the aorta: evaluation and management. *Curr Opin Cardiol*. 2009; 24 (6): 509 – 15.
- [59] Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of the aorta. *Circulation*. 1970; 41 (6): 1067 – 1075.
- [60] Ungerleider R, Pasquali S, Welke K, Wallace A, Ootaki Y, Quartermain M, et al. Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic coarctation: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145 (1): 150 – 158.
- [61] Rudolph AM. *Congenital diseases of the heart: Clinical-physiological considerations*. 3rd ed. NY: Wiley-Blackwell; 2009. 544 p.
- [62] Mordi I and Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012: 196037.
- [63] Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000; 83 (1): 81 – 5.
- [64] Lee MGY, d’Udekem Y. Coarctation of the aorta can no longer be considered a benign condition. *Heart Lung Circ*. 2014; 23 (4): 297 – 8.
- [65] Sánchez Recalde AJ, López Sendón JL (dir), Gutiérrez-Larraya Aguado F (dir), Oliver Ruiz JM (dir). *Incidencia y predictores de mortalidad y complicaciones a largo plazo en pacientes adultos con coartación aórtica*. [tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid, 2017. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10486/681348>
- [66] Izakuwa TMH, Rowe RD. Structural heart disease in the newborn. Changing profile: comparison of 1975 with 1965. *Arch Dis Child*. 1979; 54 (4): 281 – 5.
- [67] Campbell M. Natural history of coarctation of aorta. *Br Heart J*. 1970; 32 (5): 633 – 640.
- [68] Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1989; 80 (4): 840 – 5.
- [69] Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (5): 541 – 7.
- [70] Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, et al. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (11): 1020 – 5.
- [71] Oliver JM, Gallego P, Gonzalez AE, Garcia-Hamilton Diego, Avila P, Yotti R, et al. Risk factors for excess mortality in adults with congenital heart diseases. *Eur Heart J*. 2017; 38 (16): 1233 – 41.
- [72] Vonder Muhll IF, Sehgal T and Paterson DI. The adult with repaired coarctation: Need for lifelong surveillance. *Can J Cardiol*. 2016; 32 (8): 1038.e11 – 5.

- [73] Nora JJ, Fraser FC. Cardiovascular disease. In: Nora JJ, Fraser FC. *Medical Genetics: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989. p. 321 – 337.
- [74] Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol*. 1987; 59 (5): 459 – 63.
- [75] Nora JJ, Fraser FC, Bear J, Greenberg CR, Patterson D, Warburton D. *Medical Genetics: Principles and Practice*. 4rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. 467 p.
- [76] McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet*. 2008; 17 (18): 2886 – 93.
- [77] McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Seagraves NJ, Fernbach SD, Zapata G et al. Association of common variants in ERBB4 with congenital left ventricular outflow tract obstruction defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91 (3): 162 – 8.
- [78] Galian-Gay L, Carro Hevia A, Teixido-Turà G, Rodríguez Palomares J, Gutiérrez-Moreno L, Maldonado G et al. Familial clustering of bicuspid aortic valve and its relationship with aortic dilation in first-degree relatives. *Heart*. 2019; 105 (8): 603 – 8.
- [79] Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Cardiopatías congénitas. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editores. *Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular*. Vol 2. 10ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 1393.
- [80] Yankah CA, Pasic M, Ivanitskaia-Kühn E, Kempfert J, Walther T, Mohr FW, et al. The aortic root. En: Yankah CA, Wenz Y, Hetzer R, editores. *Aortic Root Surgery: The Biological Solution*. Germany: Springer; 2010. p. 13 – 21.
- [81] Bidez J, Leboucq G. Une anatomie antique du Coeur humain. *Rev Grecques* 1944; 57 (269-73): 7 – 40. Recuperado a partir de: [https://www.persee.fr/doc/reg\\_0035-2039\\_1944\\_num\\_57\\_269\\_3014](https://www.persee.fr/doc/reg_0035-2039_1944_num_57_269_3014)
- [82] Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005; 30 (9): 470 – 522.
- [83] Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J*. 1978; 40 (9): 951 – 7.
- [84] Osler W. The Bicuspid Condition of the Aortic Valves. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1886; 1: 185–192.
- [85] Wauchope GM. The clinical importance of variations in the number of cusps forming the aortic and pulmonary valves. *Quart J Med*. 1928; 21 (83): 383 – 99.
- [86] Braverman AC. The bicuspid aortic valve. En: Otto CM, Bonow RO, editores. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 179-198.

- [87] Pomerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J.* 1972; 34 (6): 569 – 74.
- [88] Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014; 129 (25): 2691 – 704.
- [89] Cardiovascular Business [Internet]. Chicago: TriMed Media; 2018 [citado 5 de octubre de 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.cardiovascularbusiness.com/topics/structural-congenital-heart-disease/mortality-predictors-asymptomatic-aortic-stenosis>.
- [90] Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart.* 2012; 98 (Suppl 4): 23 – 9.
- [91] Zakkar M, Bryan AJ, Angelini GD. Aortic stenosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2016; 355: i5425.
- [92] Tretter JT, Spicer DE, Mori S, Chikkabyrappa S, Redington AN, Anderson RH. The significance of the interleaflet triangles in determining the morphology of congenitally abnormal aortic valves: Implications for noninvasive imaging and surgical management. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29 (12): 1131 – 43.
- [93] Otto CM, Bonow RO. Cardiopatía valvular. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editores. *Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular. Vol 2.* 10ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 1468 – 9.
- [94] Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH. Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 1978; 42 (1): 57 – 9.
- [95] 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 (12): 1634 – 8.
- [96] Abdulkareem N, Smelt J, Jahangiri M. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17 (3): 554 – 9.
- [97] Sievers HH, Schmidtke. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (5): 1226 – 33.
- [98] Bechtel JFM, Misfeld M, Schmidtke C, Sievers HH. The bicuspid aortic valve. En: Yankah CA, Wenz Y, Hetzer R, editores. *Aortic Root Surgery: The Biological Solution.* Germany: Springer; 2010. p. 89 – 101.
- [99] 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 (1): 14 – 26.

- [100] Brandenburg RO Jr, Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol.* 1983; 51 (9): 1469 – 73.
- [101] Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44 (8): 1648 – 51.
- [102] Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA.* 2011; 306 (10): 1104 – 12.
- [103] Lee SC, Ko SM, Song MG, Shin JK, Chee HK, Hwang HK. Morphological assessment of the aortic valve using coronary computed tomography angiography, cardiovascular magnetic resonance, and transthoracic echocardiography: comparison with intraoperative findings. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012; 28 (Suppl 1): 33 – 44.
- [104] Malaisrie SC, Carr J, Mikati I, Rigolin V, Yip BK, Lapin B, et al. Cardiac magnetic resonance imaging is more diagnostic than 2-dimensional echocardiography in determining the presence of bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144 (2): 370 – 6.
- [105] Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA.* 2008; 300 (11): 1317 – 25.
- [106] 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 (21): 2776 – 84.
- [107] McKellar SH, Michelena HI, Li Z, Schaff HV, Sundt TM 3rd. Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol.* 2010;106:1626–1633.
- [108] Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005; 111 (7): 920 – 5.
- [109] Sinning C, Zengin E, Kozlik-Feldmann R, Blankenberg S, Rickers C, von Kodolitsch Y, et al. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation in congenital heart disease-important aspects for treatment with focus on aortic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8 (6): 780 – 788.
- [110] Haydar HS, He GW, Hovaguimian H, McIrvin DM, King DH, Starr A. Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997; 11 (2): 258 – 65.

- [111] 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 (2): 115 – 21.
- [112] Mangini A, Lemma M, Contino M, Pettinari M, Gelpi G, Antona C. Bicuspid aortic valve: differences in the phenotypic continuum affect the repair technique. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37 (5): 1015 – 20.
- [113] Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29 (3): 630 – 4.
- [114] Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999; 341 (3): 142 – 7.
- [115] Yousry M, Rickenlund A, Petrini J, Gustavsson T, Prah U, Liska J, et al. Real-time imaging required for optimal echocardiographic assessment of aortic valve calcification. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012; 32 (6): 470 – 5.
- [116] Lerman DA, Prasad S, Alotti N. Calcific aortic valve disease: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Eur Cardiol*. 2015; 10 (2): 108 – 112.
- [117] Tribouilloy C, Rusinaru D, Sorel C, Thuny F, Casalta JP, Riberi A, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart*. 2010; 96 (21): 1723 – 9.
- [118] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACCF guideline 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (22): 2438 – 88.
- [119] Sistema Cardiovascular. En: Sadler TW. Langman. Embriología médica. 13ª ed. EEUU: Wolters Kluwer; 2016. p. 175 – 217.
- [120] Restivo A, Piacentini G, Placidi S, Saffirio C, Marino B. Cardiac outflow tract: A review of some embryogenetic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006; 288 (9): 936 – 43.
- [121] Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (3) Formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart*. 2003; 89 (9): 1110 – 8.
- [122] Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation*. 2012; 84 (1): 25 – 40.
- [123] Sans-Coma V, Fernandez B, Duran AC, Thiene G, Arqué JM, Muñoz-Chápuli R, et al. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters. *Anat Rec*. 1996; 244 (4): 490 – 8.

- [124] Takamura K, Okishima T, Ohdo S, Hayakawa K. Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves. *Anat Embryol (Berl)*. 1990; 182 (3): 263 – 70.
- [125] Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2000; 101 (20): 2345 – 8.
- [126] Beis D, Bartman T, Jin SW, Scott IC, D'Amico LA, Ober EA et al. Genetic and cellular analyses of zebrafish atrioventricular cushion and valve development. *Development*. 2005; 132 (18): 4193 – 204.
- [127] Atkins SK, Sucosky P. Etiology of bicuspid aortic valve disease: Focus on hemodynamics. *World J Cardiol*. 2014; 6 (12): 1227 – 33.
- [128] Hogers B, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE. Unilateral vitelline vein ligation alters intracardiac blood flow patterns and morphogenesis in the chick embryo. *Circ Res*. 1997; 80 (4): 473 – 81.
- [129] Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today*. 1999; 5 (1): 40 – 6.
- [130] Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*. 1995; 75 (3): 519 – 60.
- [131] Fernández B, Arque JM, Duran AC, Such M, Sans-Coma V. Diferentes etiologías de las válvulas aórticas bicúspides: implicaciones genéticas, patológicas, clínicas y quirúrgicas. *CardiCore*. 2010; 45 (2): 68 – 71.
- [132] Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, Fernandez MC, Such M, Arque JM, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientation of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (24): 2312 – 8.
- [133] Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (1): 138 – 43.
- [134] Emanuel R, Withers R, O'Brien K, Ross P, Feizi O. Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families. *Br Heart J*. 1978; 40 (12): 1402 – 7.
- [135] Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (7): 1809 – 12.
- [136] Gago-Díaz M, Brion M, Gallego P, Calvo F, Robledo-Carmona J, Saura D. The genetic component of bicuspid aortic valve and aortic dilation. An exome-wide association study. *J Mol Cell Cardiol*. 2017; 102: 3 – 9.
- [137] McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet*. 1972; 1 (7758): 1026 – 7.

- [138] Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, Gott VL. Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm. *Chest*. 1977; 72 (5): 668 – 70.
- [139] Godden DJ, Sandhu PS, Kerr F. Stenosed bicuspid aortic valves in twins. *Eur Heart J*. 1987; 8 (3): 316 – 8.
- [140] McDonald K, Maurer B. Familial aortic valve disease: Evidence for a genetic influence? *Eur Heart J*. 1989; 10 (7): 676 – 677.
- [141] Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke*. 1995; 26 (10): 1935 – 40.
- [142] Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet*. 1996; 62 (4): 336 – 8.
- [143] Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in monozygotic twins. *Echocardiography*. 2003; 20 (2): 183 – 4.
- [144] Leech G, Mills P, Leatham A. The diagnosis of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J*. 1978; 40 (9): 941 – 50.
- [145] Nanda NC, Gramiak R, Manning J, Mahoney EB, Lipchik EO, DeWeese JA. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1974; 49 (5): 870 – 5.
- [146] Glick BR, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol*. 1994; 73 (5): 400 – 4.
- [147] Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *J Med Genet A*. 2007; 143A (17): 1960 – 7.
- [148] Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (24): 2288 – 95.
- [149] Calloway TJ, Martin LJ, Zhang X, Tandon A, Benson DW, Hinton RB. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. *Am J Med Genet A*. 201; 155A (5): 1015 – 20.
- [150] Robledo-Carmona J, Rodríguez-Bailón I, Carrasco-Chinchilla F, Fernández B, Jiménez-Navarro M, Porrás-Martin C, et al. Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families. *Int J Cardiol*. 2013; 168 (4): 3443 – 9.
- [151] Hales AR, Mahle WT. Echocardiography screening of siblings of children with bicuspid aortic valve. *Pediatrics*. 2014; 133 (5): e1212 – 7.
- [152] Sans-Coma V, Cardo M, Durán AC, Franco D, Fernandez B, Arque JM. Evidence for a quantitative genetic influence on the formation of aortic valves with two leaflets in the Syrian hamster. *Cardiol Young*. 1993; 3 (2): 132 – 40.

- [153] Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2002; 71 (3): 663 – 8.
- [154] Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005; 437 (7056): 270 – 4.
- [155] Santos L, León-Galván MF, Marino-Marmolejo EN. Vía de señalización Notch y nuevas estrategias para el tratamiento de cáncer. *Salud Publica Mex.* 2006; 48 (2): 155 – 65.
- [156] Debiec R, Sall H, Samani NJ, Bolger A. Genetic insights into bicuspid aortic valve disease. *Cardiol Rev.* 2017; 25 (4): 158 – 164.
- [157] Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N et al. Mutations in smooth muscle alphaactin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* 2007; 39 (12): 1488 – 93.
- [158] Guo DC, Gong L, Regalado ES, Santos-Cortez RL, Zhao R, Cai B et al. MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms. *Am J Hum Genet.* 2015; 96 (1): 170 – 7.
- [159] Girdauskas E, Schulz S, Borger MA, Mierzwa M, Kuntze T. Transforming growth factor-beta receptor type II mutation in a patient with bicuspid aortic valve disease and intraoperative aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91 (5): e70 – 1.
- [160] Pepe G, Nistri S, Giusti B, Sticchi E, Attanasio M, Porciani C et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. *BMC Med Genet.* 2014; 15: 23.
- [161] Luyckx I, MacCarrick G, Kempers M, Meester J, Geryl C, Rombouts O et al. Confirmation of the role of pathogenic SMAD6 variants in bicuspid aortic valve-related aortopathy. *Eur J Hum Genet.* 2019 [*in press*].
- [162] Teo LL, Cannell T, Babu-Narayan SV, Hughes M, Mohiaddin RH. Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32 (8): 1120 – 1127.
- [163] Jurcut R, Daraban AM, Lorber A, Deleanu D, Amzulescu MS, Zara C, et al. Coarctation of the aorta in adults: what is the best treatment? Case report and literature review. *J Med Life.* 2011; 4 (2): 189 – 195.
- [164] Rinnström D, Engström KG, Johansson B. Subtypes of bicuspid aortic valves in coarctation of the aorta. *Heart Vessels.* 2014; 29 (3): 354 – 63.
- [165] Frandsen EL, Burchill LJ, Khan AM, Broberg CS. Ascending aortic size in aortic coarctation depends on aortic valve morphology: Understanding the bicuspid valve phenotype. *Int J Cardiol.* 2018; 250: 106 – 109.

- [166] Szopos M, Poussineau N, Maday Y, Canniffe C, Celermajer DS, Bonnet D et al. Computational modeling of blood flow in the aorta--insights into eccentric dilatation of the ascending aorta after surgery for coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148 (4): 1572 – 82.
- [167] Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2002; 106 (8): 900 – 4.
- [168] Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (25): 2789 – 800.
- [169] Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65 (11): 977 – 81.
- [170] Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39 (6): 809 – 14.
- [171] Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med.* 2014; 370 (20): 1920 – 9.
- [172] Gallego P, Chaparro M, Méndez I, Castro A, Martínez-Torres MA, Gómez-Domínguez R. Valoración ecocardiográfica de la anatomía funcional de la insuficiencia aórtica durante la cirugía de reparación valvular. *Cir Cardiov.* 2014; 21 (3): 181 – 9
- [173] Park CB, Greason KL, Suri RM, Michelena HI, Schaff HV, Sundt TM III. Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142 (2): 278 – 84.
- [174] Della Corte A, Bancone C, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, Montibello MV et al. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46 (2): 240 – 7.
- [175] Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebel RF Jr, Henry AC et al. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation.* 2011; 123 (8): 896 – 903.
- [176] Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1972; 286 (15): 804 – 8.
- [177] Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (4): 665 – 9.

- [178] Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation*. 2000; 102 (19 suppl 3): III35 – III39.
- [179] Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74 (5): S1773 – S1776.
- [180] Robicsek F, Padera RF, Thubrikar MJ. Dilatation of the ascending aorta in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012; 4 (2): 109 – 18.
- [181] Barker AJ, Markl M, Bürk J, Lorenz R, Bock J, Bauer S et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (4): 457 – 66.
- [182] Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbaniak TH, Alley MT et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology*. 2010; 255 (1): 53 – 61.
- [183] Pasta S, Rinaudo A, Luca A, Pilato M, Scardulla C, Gleason TG et al. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Biomech*. 2013; 46 (10): 1729 – 38.
- [184] Xuan Y, Wang Z, Liu R, Haraldsson H, Hope MD, Saloner DA et al. Wall stress on ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid compared with tricuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 156 (2): 492 – 500.
- [185] Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era –concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008; 9 (4): 255 – 66.
- [186] Tenesa A, Haley CS. The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. *Nat Rev Genet*. 2013; 14 (2): 139 – 49.
- [187] Smith C, Falconer DS, Duncan LJ. A statistical and genetical study of diabetes. II. Heritability of liability. *Ann Hum Genet*. 1972; 35 (3): 281 – 99.
- [188] Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2002; 3 (11): 872 – 82.
- [189] Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet*. 1965; 29 (1): 51 – 76.
- [190] Falconer DS. The inheritance of liability to diseases with variable age of onset, with particular reference to diabetes mellitus. *Ann Hum Genet*. 1967; 31 (1): 1 – 20.
- [191] Tenesa A, Haley CS. The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. *Nat Rev Genet*. 2013; 14 (2): 139 – 49.

- [192] Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Warnes CA, Perloff JK, Liberthson RR et al. Canadian consensus conference on adult congenital heart disease 1996. *Can J Cardiol.* 1998; 14 (3): 395 – 452.
- [193] Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI et al. Task force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37 (5): 1170 – 5.
- [194] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34 (28): 2159 – 219.
- [195] Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, Pedroni E, Vouhe P, Sidi D et al. Aortic arch shape deformation after coarctation surgery: effect on blood pressure response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132 (5): 1105 – 11.
- [196] Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65 (10): 611 – 24.
- [197] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016. 37 (39); 2999 – 3058.
- [198] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18 (3): 254 – 75.
- [199] Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14 (7): 611 – 44.
- [200] Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol* 2014; 114 (6): 914 – 20.
- [201] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16 (3): 233 – 70.

- [202] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35 (41): 2873 – 926.
- [203] Miśkowiec D, Lipiec P, Szymczyk E, Wejner-Mik P, Michalski B, Kupczyńska K et al. Bicuspid aortic valve morphology and its impact on aortic diameters-A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Echocardiography*. 2018; 35 (5): 667 – 77.
- [204] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49 (12): 1373 – 9.
- [205] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd Ed. New York: Wiley – Interscience; 2001. 396 p.
- [206] Boon AR, Roberts DF. A family study of coarctation of the aorta. *J Med Genet*. 1976; 13 (6): 420 – 33.
- [207] Clair M, Fernandes SM, Khairy P, Graham DA, Krieger EV, Opatowsky AR et al. Aortic valve dysfunction and aortic dilation in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis*. 2014; 9 (3): 235 – 43.
- [208] Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, Boughman JA, Clark EB, Scheel J et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet A*. 2004; 124A (3): 225 – 30.
- [209] Davis AE, Lewandowski AJ, Holloway CJ, Ntusi NA, Banerjee R, Nethononda R et al. Observational study of regional aortic size referenced to body size: production of a cardiovascular magnetic resonance nomogram. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014; 16 (1): 9.
- [210] Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *Am J Cardiol*. 2012; 110 (8): 1189 – 94.
- [211] Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989; 64 (8): 507 – 12.
- [212] Dong SB, Zheng J, Ma WG, Chen MJ, Cheng LJ, He L et al. Identification and surgical repair of familial thoracic aortic aneurysm and dissection caused by TGFBR1 mutation. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28 (8): 1909 – 12.

- [213] Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* 2007; 39 (12): 1488 – 93.
- [214] Gago-Díaz M, Blanco-Verea A, Teixidó-Turà G, Valenzuela I, Del Campo M, Borregan M et al. Whole exome sequencing for the identification of a new mutation in TGFB2 involved in a familial case of non-syndromic aortic disease. *Clin Chim Acta.* 2014; 437: 88 – 92.
- [215] Keramati AR, Sadeghpour A, Farahani MM, Chandok G, Mani A. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. *BMC Med Genet.* 2010; 11: 143.
- [216] Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, et al. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation.* 2001; 103 (20): 2469 – 75.
- [217] Mariscalco G, Debiec R, Elefteriades JA, Samani NJ, Murphy GJ. Systematic review of studies that have evaluated screening tests in relatives of patients affected by nonsyndromic thoracic aortic disease. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (15): e009302.
- [218] Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995; 8 (6): 793 – 800.
- [219] Bella JN, Wachtell K, Boman K, Palmieri V, Papademetriou V, Gerds E et al. Relation of left ventricular geometry and function to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol.* 2002; 89 (3): 337 – 41.
- [220] Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension.* 2001; 37 (5): 1229 – 35.
- [221] Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens.* 2006; 24 (3): 573 – 80.
- [222] Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007; 21 (7): 531 – 8.
- [223] Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG et al. Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res.* 2009; 32 (11): 956 – 61.

- [224] Milan A, Tosello F, Caserta M, Naso D, Puglisi E, Magnino C et al. Aortic size index enlargement is associated with central hemodynamics in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2011; 34 (1): 126 – 32.
- [225] Cuspidi C, Negri F, Salvetti M, Lonati L, Sala C, Capra A et al. Aortic root dilatation in hypertensive patients: a multicenter survey in echocardiographic practice. *Blood Press.* 2011; 20 (5): 267 – 73.
- [226] Baguet JP, Chavanon O, Sessa C, Thony F, Lantelme P, Barone-Rochette G et al. European Society of Hypertension scientific newsletter: hypertension and aortic diseases. *J Hypertens.* 2012; 30 (2): 440 – 3.
- [227] Milan A, Tosello F, Naso D, Avenatti E, Leone D, Magnino C et al. Ascending aortic dilatation, arterial stiffness and cardiac organ damage in essential hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31 (1): 109 – 16.
- [228] Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Re A, Cairoa M, Sala C et al. Aortic root diameter and risk of cardiovascular events in a general population: data from the PAMELA study. *J Hypertens.* 2014; 32 (9): 1879 – 87.
- [229] Mulè G, Nardi E, Morreale M, Castiglia A, Geraci G, Altieri D, et al. The relationship between aortic root Size and hypertension: An unsolved conundrum. En: Islam MS, editor. *Hypertension: From Basic Research to Clinical Practice: Volume 2.* 1<sup>a</sup> ed. Switzerland: Springer; 2017. p. 427 – 445.
- [230] Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The Mystery of the Z-Score. *Aorta (Stamford).* 2016; 4 (4): 124 – 130.
- [231] <http://aoroot.parameterz.com/> [Internet]
- [232] The Marfan Foundation [Internet]. Z-score calculation. Recuperado a partir de: <https://www.marfan.org/dx/zscore>
- [233] Girdauskas E, Borger MA. Bicuspid aortic valve and associated aortopathy: an update. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 25 (4): 310 – 6.
- [234] Huang FQ, Le Tan J. Pattern of aortic dilatation in different bicuspid aortic valve phenotypes and its association with aortic valvular dysfunction and elasticity. *Heart Lung Circ.* 2014; 23 (1): 32 – 8.
- [235] Carro-Hevia A, García-Dorado García D, Evangelista Masip A (dir). *Válvula aórtica bicúspide y aortopatía familiar [tesis doctoral].* [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10803/400714>.
- [236] Kent KC, Crenshaw ML, Goh DL, Dietz HC. Genotype-phenotype correlation in patients with bicuspid aortic valve and aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146 (1): 158 – 65.
- [237] Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid

aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet.* 2007; 121 (2): 275 – 84.

- [238] Hinton RB, Martin LJ, Rame-Gowda S, Tabangin ME, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (12): 1065 – 71.
- [239] Nus M, MacGrogan D, Martínez-Poveda B, Benito Y, Casanova JC, Fernández-Avilés F et al. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPJK/CSL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31 (7): 1580 – 8.
- [240] Whittemore R, Wells JA, Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (6): 1459 – 67.
- [241] von Kodolitsch Y, Aydin AM, Bernhardt AM, Habermann C, Treede H, Reichenspurner H et al. Aortic aneurysms after correction of aortic coarctation: a systematic review. *Vasa.* 2010; 39 (1): 3 – 16.
- [242] Jackson V, Petrini J, Eriksson MJ, Caidahl K, Eriksson P, Franco-Cereceda A. Aortic dimensions in relation to bicuspid and tricuspid aortic valve pathology. *J Heart Valve Dis.* 2014; 23 (4): 463 – 72.
- [243] Girdauskas E, Petersen J. Update on bicuspid aortic valve aortopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2017; 32 (6): 651 – 4.
- [244] Hardikar AA, Marwick TH. Surgical thresholds for bicuspid aortic valve associated aortopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6 (12): 1311 – 20.
- [245] Sticchi E, De Cario R, Magi A, Giglio S, Provenzano A, Nistri S et al. Bicuspid aortic valve: Role of multiple gene variants in influencing the clinical phenotype. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 8386123.
- [246] Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications *Circulation.* 2009; 119 (6): 880 – 90.
- [247] Nadorlik H, Bowman JL, Fitzgerald-Butt S, Mah ML, McBride KL, Kovalchin JP et al. Abnormal longitudinal growth of the aorta in children with familial bicuspid aortic valve. *Pediatr Cardiol.* 2017; 38 (8): 1709 – 15.