

Válvula aórtica bicúspide: El prolapso y la calcificación valvular aórtica son marcadores de disfunción valvular significativa y de eventos cardiovasculares mayores a 5 años

Bicuspid Aortic Valve: Prolapse and Aortic Valve Calcification are Markers of Significant Valve Dysfunction and Major Cardiovascular Events at 5 Years

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

RESUMEN

Introducción: La válvula aórtica bicúspide (VAB) es una cardiopatía congénita que puede asociarse a complicaciones aórticas y/o valvulares. Resulta importante identificar los grupos de riesgo para realizar un estrecho seguimiento e indicar la intervención a tiempo. Este trabajo propone analizar el impacto que tienen las características clínicas y morfológicas valvulares en el desarrollo de la disfunción valvular aórtica moderada/grave (significativa) y en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en adultos con VAB.

Material y métodos: Se seleccionaron pacientes consecutivos con diagnóstico de VAB no sindrómica (2010-2019) en seguimiento en el ICSI. Se recabó información clínica y ecocardiográfica de manera prospectiva. Se realizó análisis uni y multivariado para identificar las características clínicas y morfológicas predictoras de disfunción valvular significativa y de eventos cardiovasculares mayores (muerte, cirugía, síndrome aórtico). Una p menor a 0,05 fue considerada significativa.

Resultados: Se siguieron 300 pacientes (44.3 ± 15.3 años, 71% varones). La mayoría con VAB tipo I y con presencia de rafe (79,6% y 77%, respectivamente). La edad media de diagnóstico fue de 36.3 ± 16.2 años. Hubo 84 pacientes (31,2%) que presentaban disfunción valvular aórtica significativa al momento del inicio del estudio.

Con un seguimiento de 4.9 ± 1.7 años, 23 pacientes requirieron cirugía cardíaca (7,7%) y 3 fallecieron (1%). Al final del seguimiento 101 pacientes (33,6%) presentaban disfunción valvular aórtica significativa. La presencia de al menos uno de los siguientes factores: prolapso valvular, calcificación valvular aórtica basal > 1 y edad > 50 años, se asoció a menor sobrevida libre de disfunción valvular aórtica significativa y de eventos mayores.

Conclusiones: En nuestra cohorte, observamos una alta incidencia de eventos asociados a VAB. Dentro de las variables analizadas, la presencia de al menos un factor de riesgo se asoció a menor sobrevida libre de eventos mayores y disfunción significativa a 4.9 años.

Palabras clave: Válvula aórtica bicúspide - Insuficiencia aórtica - Estenosis aórtica - Reemplazo valvular aórtico

ABSTRACT

Background: Bicuspid aortic valve (BAV) is a congenital heart disease that can be associated with aortic and/or valve complications. It is important to identify risk groups for a closer follow up and timely intervention.

Objective: The aim of this work is to analyze the impact of clinical and morphological valve characteristics in the development of moderate/severe (significant) aortic valve dysfunction and in the incidence of major cardiovascular events in adults with BAV.

Methods: Consecutive patients with diagnosis of non-syndromic BAV (2010-2019) followed up at our institution were incorporated in the study. Clinical and echocardiographic information was prospectively collected. Univariate and multivariate analyses were performed to identify clinical and morphological characteristics that predict significant valve dysfunction and major cardiovascular

events (death/surgery/aortic syndrome). A p value <0.05 was considered significant.

Results: Three-hundred patients (44.3 ± 15.3 years, 71% men), the majority with type I BAV and presence of raphe (79.6% and 77%, respectively) were included. Mean age at diagnosis was 36.3 ± 16.2 years, and 84 patients (31.2%) presented significant aortic valve dysfunction at the onset of the study. Twenty-three patients required cardiac surgery (7.7%) and 3 died (1%) during a follow-up of 4.9 ± 1.7 years. At the end of the followup

period, 101 (33.6%) patients had significant aortic valve dysfunction. The presence of at least 1 of the following factors: valve prolapse, baseline aortic valve calcification > 1 and age > 50 years were associated with lower significant aortic valve dysfunction and major cardiovascular event-free survival.

Conclusions: In our cohort, we observed a high incidence of events associated with BAV. Among the variables analyzed, the presence of at least 1 risk factor was associated with lower event-free survival and significant dysfunction at 4.9 years.

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

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:441-448.<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i6.16591>

Recibido: 21/08/2019 - Aceptado: 23/10/2019

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

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

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

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

Abreviaturas

ETT	Ecocardiograma Doppler transtorácico	SC	Superficie corporal
FEyV	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo	VAB	Válvula aórtica bicúspide
RIC	Rango intercuartil	VAT	Válvula aórtica trivalva
RVAo	Reemplazo valvular aórtico		

INTRODUCCIÓN

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es una cardiopatía congénita frecuente que afecta entre el 0,8% y el 2% de las personas. (1) Es una entidad clínicamente relevante, tanto por las complicaciones aórticas como las valvulares que puede presentar en su evolución, razón por la que actualmente se describe como una válvulo-aortopatía. (2)

Un elevado porcentaje de los pacientes presenta eventos cardiovasculares mayores asociados a la VAB durante su vida. (3) Asimismo, esta patología constituye la primera causa de reemplazo valvular aórtico en pacientes menores de 65 años. (4) La estenosis aórtica grave sintomática y la insuficiencia aórtica grave sintomática constituyen las dos primeras causas de intervención quirúrgica en pacientes con VAB. (5, 6, 7)

La intervención quirúrgica o percutánea en valvulopatías tiene un momento óptimo en el cual el riesgo de la evolución de la patología (muerte súbita, insuficiencia cardíaca, disfunción de ventrículo izquierdo irreversible) sobrepasa el de la intervención. Cuando la valvulopatía aórtica grave se interviene tardíamente, el pronóstico es peor. El establecimiento de los síntomas generalmente se asocia a un deterioro clínico rápido y un pronóstico ominoso en ausencia de intervención precoz. (8) En muchos casos el daño miocárdico se encuentra presente previamente al inicio de los síntomas. (9) Resulta importante, por lo tanto, identificar grupos de riesgo de disfunción valvular para realizar un seguimiento más estrecho e indicar la intervención quirúrgica a tiempo. (10)

Si bien se ha descrito una asociación entre el grado de calcificación valvular aórtica y el desarrollo de estenosis aórtica (EAO), actualmente hay insuficiente información que nos permita predecir cuál va a ser la evolución de la disfunción valvular del paciente al cual se le diagnostica VAB. (6, 7)

Nuestro grupo de trabajo considera que existen determinadas características iniciales que nos permitirían detectar precozmente a los pacientes que desarrollarán insuficiencia y/o estenosis significativa y que, por lo tanto, requerirían un seguimiento más estrecho.

El objetivo de este trabajo fue analizar las características clínicas y morfológicas valvulares e identificar las variables que tengan impacto en el desarrollo de estenosis e insuficiencia aórtica significativa y determinar su impacto en la sobrevida libre de eventos mayores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Se incluyeron pacientes asintomáticos consecutivos con diagnóstico confirmado de VAB (2010-2019) que estaban en seguimiento por el grupo de valvulopatías de nuestra red de salud, que incluye instituciones de segundo y tercer niveles de complejidad (ICSI Las Lomas, ICSI Nordelta e ICSI Pilar) con acceso a la historia clínica electrónica.

A todos los pacientes se les realizó un examen clínico basal, se consignaron las características basales (edad, género, altura, peso, factores de riesgo cardiovascular mayores, antecedentes familiares de primer grado de VAB y/o aortopatía, síntomas: disnea según clasificación de la *New York Heart Association*, angor y/o síncope, lesiones asociadas, edad del diagnóstico de VAB, medicación habitual, colesterolemia y creatininemia).

El criterio de inclusión fue VAB constatada con ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT), definida como reconocimiento en proyección paraesternal izquierda de eje corto de grandes vasos de un orificio de apertura valvular aórtico elíptico e identificación de 2 valvas en mesosístole y 2 comisuras, y cierre valvular aórtico excéntrico y/o apertura en domo de la válvula aórtica. En los casos dudosos, para ser incluidos, se requirió otro método de diagnóstico por imágenes que constatará la VAB. Todos los estudios fueron verificados por los coordinadores del grupo de investigación (MCC y PS).

Todos los pacientes incluidos aceptaron el consentimiento informado aprobado por nuestra Institución. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años previamente intervenidos por VAB, y/o con cardiopatías congénitas complejas.

Protocolo de estudio y puntos finales

Todos los procedimientos siguieron los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de buenas prácticas clínicas.

A todos los pacientes se les realizó ETT basal y estudios de imágenes de seguimiento según el grado de disfunción valvular y la dilatación aórtica:

- Pacientes sin disfunción valvular aórtica y aorta no dilatada: bianual.
- Pacientes con disfunción valvular aórtica leve o moderada y aorta no dilatada: anual.
- Pacientes con disfunción valvular aórtica grave y/o aorta dilatada: semestral.

Se realizó a toda la población incluida al menos un ETT basal y un ETT de seguimiento convencional y completo con transductor de 2 a 4 Mhz (Vivid S5 (GE® Vingmed Ultrasound, Israel y Vivid T8, GE® Medical Systems, China), a cargo de un equipo de 5 cardiólogos universitarios especializados en ecocardiografía y entrenados en medición de aorta (Nivel III).

Se realizaron las mediciones ecocardiográficas de rutina a todos los pacientes El grado de valvulopatía se clasificó acorde con las guías vigentes al momento del inicio del estudio. (13, 14) La insuficiencia aórtica (IAO) en VAB presenta habitualmente jets excéntricos, de difícil cuantificación, por lo que se clasificó en leve, moderada y grave utilizando una aproximación diagnóstica integral que incorporó criterios cuantitativos y semicuantitativos. (15, 16) Se consideró como disfunción

valvular significativa a aquella de grados moderado o grave.

Se clasificó a la VAB según Schaefer y cols. en: I, fusión de valvas coronarianas; II, fusión de valva coronariana derecha y no coronariana, y III, fusión de valva no coronariana y coronariana izquierda. (6) Se constató la presencia o la ausencia de rafe, y se determinó el grado de calcificación del 0 al 3 según la clasificación ecocardiográfica de Rosenhek et als. (ausente, leve, moderado o grave). (9) Se consideró calcificación significativa cuando fue de grado 2 o 3. En todos los pacientes se constató la presencia de prolapso valvar aórtico, definida como la protrusión valvar ≥ 1 mm a través del plano del anillo aórtico en vista paraesternal izquierda o en vista de 5 cámaras. (11)

Se definió aortopatía como diámetro ≥ 40 mm y/o ≥ 21 mm/m², y se definió aneurisma aórtico como diámetro ≥ 45 mm, acorde con los estudios publicados. (3, 18) Se clasificó la aortopatía en 3 tipos: I, dilatación de la porción tubular y de la porción sinusal; II, dilatación de la porción tubular y III, dilatación de la porción sinusal. (2, 19)

A un subgrupo de pacientes se les realizó angio-tomografía computada multicorte y/o resonancia cardíaca, acorde con las recomendaciones actuales de manejo de VAB, y para unificar se tomaron los mismos puntos de corte que para el ETT.

Se documentó la incidencia de eventos cardiovasculares mayores definidos como reemplazo valvular aórtico (RVAO), cirugía aórtica o cirugía combinada, disección aórtica y/o muerte. La muerte se definió como por causa cardiovascular o no cardiovascular acorde con la revisión de la autopsia (1 caso), discusión con el médico tratante (2 casos) y/o revisión de historia clínica (los 3 casos). Asimismo, en las muertes de causa cardiovascular se determinó si estaban relacionadas con la valvulopatía o con otras condiciones cardíacas.

La indicación de intervención quirúrgica fue tomada por el grupo tratante en todos los casos y se realizó principalmente ante la presencia de síntomas. En los pacientes asintomáticos la decisión quirúrgica se tomó sobre la base de la evidencia de disfunción ventricular izquierda (FEy $\leq 55\%$, diámetro de fin de diástole de VI ≥ 75 mm) o con diámetros aórticos ≥ 55 mm. (14, 16, 20)

Análisis estadístico

Las variables continuas se compararon con el test de *t* de Student (2 colas) y las variables categóricas con el test de chi-cuadrado con corrección de Yates, o el test exacto de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas se expresaron como media \pm desvío estándar, mediana y rango intercuartilo (RIC) o frecuencia (en porcentaje), según correspondiera. Para los estimados de Kaplan Meier se expresan los errores estándar (EE).

Se realizó un análisis univariado de todos los parámetros obtenidos en el reclutamiento para predecir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento. Luego se realizó un análisis multivariado y los criterios para introducir variables fueron la relevancia clínica y la significación estadística en el análisis univariado.

Se construyeron curvas de Kaplan Meier para analizar la sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores. En el subgrupo de pacientes sin disfunción valvular significativa al comienzo del seguimiento, se analizó la sobrevida libre de disfunción valvular aórtica significativa. Los datos de la sobrevida total se tomaron sobre la base del punto de corte del seguimiento en febrero de 2019 y/o la ocurrencia del evento cardiovascular mayor.

Se realizó el análisis estadístico con el *software* Sofostat y GraphPad Prism 8 con sistema Windows. Se consideró significativa una *p* < 0,05.

Características basales de la población

Se incluyeron 300 pacientes con diagnóstico confirmado de VAB no sindrómica en nuestra Institución (2010-2019). La edad media fue de 44.3 ± 15.3 años, 6,5% con antecedentes familiares de VAB, con un seguimiento de 4.9 ± 1.7 años. El seguimiento no se pudo completar en el 7% de los pacientes (21 casos). Se realizó tomografía computada/resonancia cardíaca magnética basal a 98 pacientes (32,6%).

En la Tabla 1 se pueden observar las características clínicas basales de los 300 pacientes. En la Tabla 2 se describen las características ecocardiográficas basales según el fenotipo valvular. El tipo predominante de VAB fue por fusión de valvas coronarianas. Casi no hubo casos de VAB por fusión entre valva no coronariana y coronariana izquierda, por lo que no se incluyeron en los análisis ulteriores. Se identificó la aortopatía al inicio del seguimiento en 1 de cada 2,6 pacientes (38%). Hubo 84 pacientes (31,2%) que presentaban disfunción valvular aórtica significativa al momento de la inclusión en el estudio.

Eventos cardiovasculares mayores y disfunción valvular aórtica significativa

Hubo 24 eventos cardiovasculares mayores combinados censados. Durante el seguimiento se constataron 3 muertes (edad media: 64 ± 5.1 años), todas de causa cardiovascular. De ellas, 2 ocurrieron en relación con la cirugía cardíaca (1 en el postoperatorio de reemplazo valvular aórtico por estenosis aórtica grave sintomática, y otra durante la cirugía de una endocarditis

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes incluidos

	Total (n = 300)
Edad, años	44.3 \pm 15.3
Varones, n (%)	213 (71)
Hipertensión arterial, n (%)	55 (18,3)
Diabetes mellitus, n (%)	15 (5)
Tabaquismo, n (%)	41 (13,6)
Dislipemia, n (%)	36 (12)
VAB como hallazgo, n (%)	173 (71,2)
Edad al diagnóstico, años	36.3 \pm 16.2
Peso (kg)	77,1 \pm 15,2
Altura (cm)	171,4 \pm 13,5
SC - Dubois (m ²)	1,9 \pm 0,25
FEyVI, %	63,7 \pm 3.1
Vol Ali (ml/m ²)	28,7 \pm 9,6
Creatinina (mg/dL)	0,92 \pm 0,20
Colesterol total (mg/dL)	191,4 \pm 32,2

FEyVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. SC: Superficie corporal. VAB: Válvula aórtica bicúspide. Vol Ali: Volumen de aurícula izquierda indexado por superficie corporal. Los resultados se expresan como media \pm DS y número absoluto y frecuencia en porcentaje (%), según corresponda.

RESULTADOS

protésica). La tercera fue constatada por necropsia, también de causa cardiovascular no relacionada con VAB (síndrome coronario agudo en paciente con disfunción valvular leve).

Se indicaron y realizaron 23 cirugías cardíacas (7,7%) durante el seguimiento. En la Figura 1 se pueden observar las causas de la indicación quirúrgica. La disnea fue el síntoma más frecuente (90,4%). La

	VAB Tipo I (n = 234)	VAB Tipo II (n = 35)	p
Diámetro de fin de diástole de VI (cm)	4,98 ± 0,62	4,92 ± 0,54	NS
Diámetro de fin de sístole de VI (cm)	3,06 ± 0,21	2,85 ± 0,35	NS
Espesor de septum interventricular (cm)	1,03 ± 0,22	0,99 ± 0,20	NS
Espesor de pared posterior (cm)	0,94 ± 0,13	0,94 ± 0,12	NS
FEyVI (%)	64,8 ± 7,1	63,5 ± 4,6	NS
Anillo basal (cm)	2,23 ± 0,30	2,32 ± 0,31	NS
Senos de Valsalva (cm)	3,60 ± 0,63	3,84 ± 0,70	NS
Unión sinotubular (cm)	3,07 ± 0,51	3,39 ± 0,61	0,04
Cayado (cm)	2,66 ± 0,48	2,72 ± 0,44	NS
Aorta descendente proximal (cm)	1,99 ± 0,37	2,16 ± 0,44	NS
Rafe	193 (82,4)	28 (80)	NS
Estenosis aórtica basal			
Leve	34 (14,5)	7 (18)	NS
Moderada	16 (7)	5 (13)	NS
Grave	9 (4)	1 (3)	NS
Insuficiencia aórtica basal			
Leve	114 (49)	14 (37)	NS
Moderada	44 (19)	11 (29)	NS
Grave	9 (4)	1 (3)	NS
Disfunción valvular significativa basal	71 (29)	13 (37)	NS
Calcificación valvular basal			
Ausente	86 (36)	10 (26)	NS
Leve	112 (47)	19 (50)	NS
Moderada	23 (10)	5 (13)	NS
Grave	16 (7)	4 (11)	NS
Aortopatía basal (4 cm y/o > 2,1cm/m ²)	88 (37)	16 (42)	NS
Prolapso valvular aórtico	39 (16)	6 (17)	NS

Tabla 2. Características eco-cardiográficas basales según fenotipo valvular

FEyVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: Ventrículo izquierdo.

Se observan las dimensiones, el grado de valvulopatía y las mediciones aórticas basales según presenten fenotipo I o II de Schaefer.

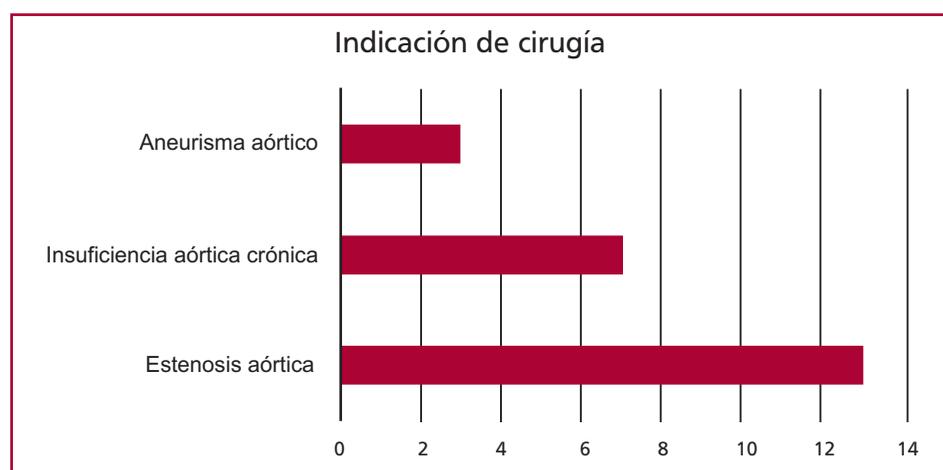


Fig. 1. Causas de indicación de cirugía cardíaca

indicación principal de cirugía fue la estenosis aórtica grave sintomática (13 pacientes, gradiente medio: $41 \pm 15,7$ mmHg, fracción de eyección de ventrículo izquierdo: $61,7 \pm 9,6\%$). La estenosis aórtica grave sintomática fue significativamente más frecuente en mujeres (53%) ($p < 0,01$). La segunda causa de cirugía cardíaca fue la insuficiencia aórtica grave sintomática (7 pacientes, 100% varones, diámetro de fin de diástole $5,6 \pm 0,5$ cm, fracción de eyección de ventrículo izquierdo: $63,8 \pm 9,1\%$). Asimismo, tres pacientes fueron intervenidos de manera profiláctica por presentar dilatación aórtica aneurismática (diámetro aórtico medio de $5,4 \pm 0,3$ cm) con criterio quirúrgico prevalente a la disfunción valvular. A los tres pacientes se les realizó cirugía de Bentall de Bono con prótesis valvular aórtica mecánica.

La tasa de crecimiento aórtico fue de $0,6$ mm ($0,35 - 0,83$ mm) por año en el nivel sinusal, y de $0,3$ mm ($0,09$ a $0,53$ mm) en el nivel de la aorta ascendente proximal.

Se diagnosticó endocarditis infecciosa en 6 pacientes (2%), 5 de los cuales (83%) requirieron tratamiento quirúrgico de urgencia por insuficiencia aórtica grave e insuficiencia cardíaca.

Al final del seguimiento 101 pacientes (33,6%) presentaban disfunción valvular aórtica significativa; 64 de ellos (63,3%) insuficiencia aórtica moderada o grave y 37 (36,6%) estenosis aórtica moderada/grave.

Predictores de disfunción valvular significativa y eventos cardiovasculares mayores

En el análisis univariado se observó que la presencia de calcificación valvular aórtica basal significativa (2 y 3 de la clasificación de Rosenhek) y la edad mayor de 50 años se asociaron con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores (Tabla 3).

Por su parte, la presencia de calcificación valvular aórtica basal significativa (2/3 de la clasificación de Rosenhek), la edad mayor de 50 años y el prolapso valvular aórtico se asociaron con mayor incidencia de disfunción valvular aórtica durante el seguimiento (Tabla 4).

Sobrevida

La sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores fue significativamente menor en pacientes con al menos un factor de riesgo de disfunción valvular aórtica, como se observa en la Figura 2 (chi cuadrado para el *log rank test* = 12,6, $p = 0,0002$).

El 8,7% de los pacientes sin disfunción valvular significativa al momento del diagnóstico evolucionaron a insuficiencia y/o estenosis moderada o grave. Asimismo, la sobrevida libre de disfunción valvular aórtica significativa fue notablemente menor en los pacientes con al menos uno de los factores de riesgo mencionados, como se observa en la Figura 3 (chi cuadrado para *log rank test* = 23,5, $p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio presentamos la evolución contemporánea de una cohorte longitudinal de adultos con VAB en nuestra Institución. Como primer aspecto observamos que la incidencia de eventos cardiovasculares mayores a expensas de la cirugía cardiovascular es elevada. Si bien la mortalidad es baja, la morbilidad que genera esta patología a lo largo de la vida es determinante. No existe bibliografía local que nos permita conocer la incidencia de cirugía cardiovascular en adultos jóvenes durante 5 años de seguimiento.

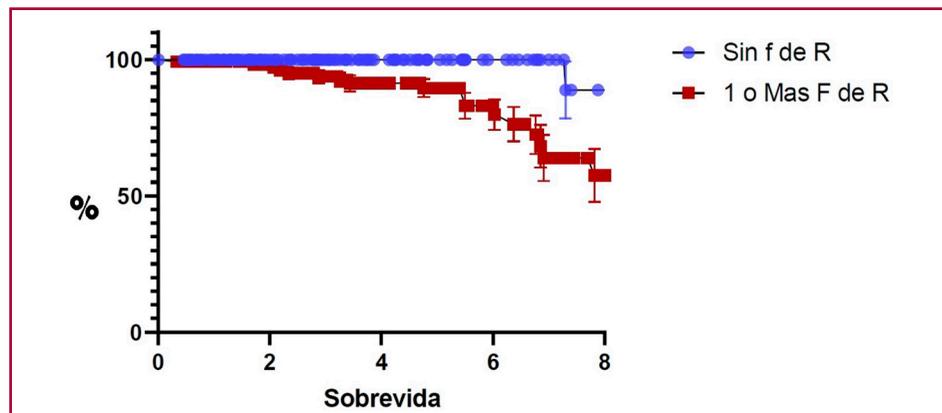
Tabla 3. Predictores de eventos cardiovasculares mayores (cirugía cardíaca/ muerte/ síndrome aórtico agudo)

	OR (IC95%)	P
Edad mayor de 50 años	6,2 (2,5-15,8)	< 0,0001
Calcificación valvular aórtica basal	11,3 (4,6-28,0)	< 0,0001
Aorta basal > 40 mm	2,06 (0,90-4,69)	0,08
Prolapso valvular aórtico	2,14 (0,56-8,2)	0,3
Género masculino	1.38 (0.57-3.32)	0.48

Se muestran los resultados del análisis univariado de predictores de eventos mayores. Las variables que mostraron asociación significativa se muestran resaltadas.

Tabla 4. Predictores de disfunción valvular aórtica significativa en el seguimiento (insuficiencia y/o estenosis aórtica moderada/grave)

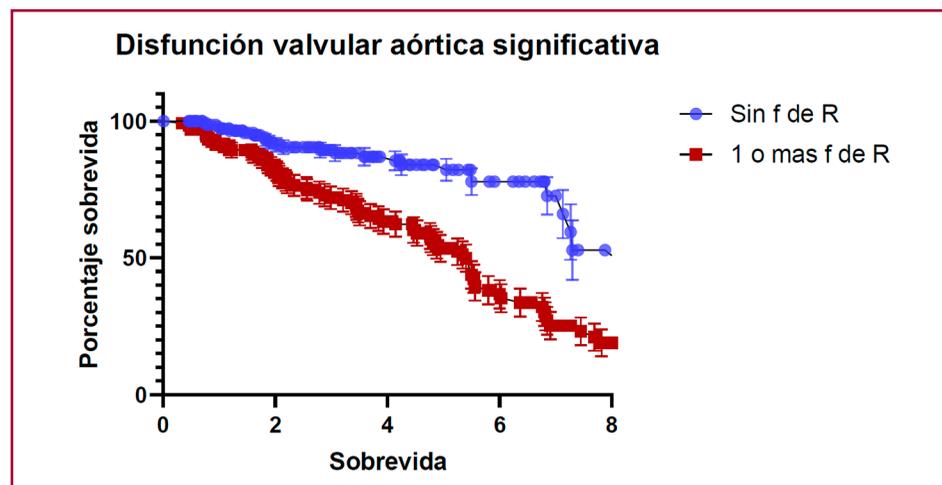
	OR (IC95%)	P
Edad mayor de 50 años	2,23 (1,26-3.93)	0,005
Calcificación valvular aórtica basal	6,05 (3,21-11.4)	< 0,0001
Prolapso valvular aórtico	3,05 (1,58-5,9)	0,0007
Género masculino	NS	0,66
Presencia de rafe	NS	0,59
Aorta basal > 40 mm	NS	0,49



Los pacientes con al menos 1 factor de riesgo presentaron menor sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores (chi cuadrado de log rank test: 13,79, p-valor = 0,0002). Las barras verticales indican el error estándar.

EAo: Estenosis aórtica. IAo: Insuficiencia aórtica. L: Leve, M: Moderada. RVAO: Reemplazo valvular aórtico. Seg: Seguimiento, SG: Grave

Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier. Muestra la sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores (muerte, cirugía cardiovascular y/o síndrome aórtico agudo) en pacientes con y sin factores de riesgo de disfunción valvular aórtica (prolapso valvular aórtico, calcificación valvular aórtica y/o edad ≥ 50 años).



Los pacientes con al menos 1 factor de riesgo presentaron menor sobrevida libre de eventos (disfunción) (chi cuadrado de Log Rank test: 23,5, p-valor ≥ 0,0001). Las barras verticales indican el error estándar.

Fig. 3. Curva de Kaplan-Meier. Muestra la sobrevida libre de disfunción valvular aórtica significativa en pacientes con y sin factores de riesgo de disfunción valvular aórtica (prolapso valvular aórtico, calcificación valvular aórtica y/o edad ≥ 50 años).

Un estudio reciente realizado por Ribeiro y col. en Salvador, Brasil que incluyó a 491 pacientes sometidos a cirugía valvular entre 2002 y 2005 reportó una incidencia anual media de cirugía valvular de 4,75 por cada 100.000 habitantes en la población general, sobre todo por causa reumática. (11) En EE.UU. la incidencia anual de cirugía de reemplazo valvular aórtico es de 8,33 por cada 100.000 beneficiarios de Medicare menores de 65 años, según un estudio retrospectivo que incluyó todos los pacientes de Medicare sometidos a cirugía valvular aórtica aislada entre 2009 y 2015. (12) En ese trabajo, Culler y col. informan que la incidencia anual total de intervenciones valvulares aórticas fue de 88,9 por cada 100.000 beneficiarios Medicare (incluidos el TAVI y los pacientes añosos) y más de la mitad de los pacientes intervenidos en esta serie son mayores de 70 años. (12) Dada la ausencia de estadísticas locales,

resulta imposible comparar la incidencia de reemplazo valvular de nuestra cohorte con la de la población argentina. Sin embargo, si comparamos la incidencia de intervención valvular de nuestra cohorte con la incidencia de los trabajos de Ribeiro y col. y Culler y col., podemos decir que los pacientes con VAB presentan una incidencia mucho mayor de reemplazo valvular que el general de la población.

Con relación a la incidencia de eventos en series de pacientes adultos jóvenes con VAB publicadas en países del primer mundo, los resultados de nuestra cohorte son similares. La incidencia de cirugía cardíaca es alta, principalmente por reemplazo valvular aórtico, con mortalidad comparable a la población general, a corto o mediano plazos. (13, 14) Sin embargo, en cardiopatías congénitas con expectativa de vida prolongada, resulta necesario un seguimiento prolongado para evaluar

fididignamente el impacto de la patología sobre la mortalidad total y la expectativa de vida.

Con respecto a los predictores de eventos cardiovasculares y de disfunción valvular, existe controversia acerca del rol del rafe y del fenotipo valvular como predictores de eventos. El trabajo que incluyó pacientes pediátricos con VAB de Fernandes y cols. encontró mayor incidencia de eventos en pacientes con VAB tipo 2. (15) Por su parte, Kong y cols reportaron recientemente mayor incidencia de eventos en VAB con rafe. (16) El grupo catalán de Evangelista y cols. ha publicado recientemente acerca de la asociación entre la presencia de rafe y la progresión de estenosis aórtica. (17) En la serie de Kong y cols. los pacientes con rafe presentan una edad significativamente mayor, y resulta difícil separar el impacto de la edad como predictor de eventos de la presencia de rafe como eventual confundidor.

Sin embargo, en el análisis independiente de predictores de eventos, ni el grupo de la *Mayo Clinic*, ni el grupo de trabajo canadiense de Tzemos et al han encontrado asociación clara ni del fenotipo valvular, ni del rafe como predictores de eventos en sus publicaciones. (13, 14) En nuestra cohorte no encontramos asociación independiente entre la presencia de rafe y/o fenotipo valvular y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, aunque el seguimiento es aún corto para descartar esa asociación.

En cuanto a la relación del grado de calcificación valvular aórtica como predictor de disfunción valvular, reportamos de manera similar a lo expresado por otros autores, una asociación significativa entre estas dos variables. El grado de calcificación valvular se ha asociado a la progresión rápida de estenosis aórtica, sobre todo en pacientes con estenosis aórtica degenerativa. (18, 6, 7, 19) Tener en cuenta que la información publicada sobre pacientes jóvenes con VAB es escasa.

Particularmente la identificación de calcificación valvular aórtica en pacientes con VAB reconoce al subgrupo de pacientes que presentan mayor riesgo de eventos mayores y desarrollo de estenosis aórtica significativa con requerimiento de cirugía a 5 años. Asimismo, este hallazgo fue más frecuente en mujeres.

Por otra parte, con relación al prolapso valvular aórtico, existe un solo trabajo publicado recientemente por el grupo catalán de Evangelista et al. que ha reportado la misma asociación que nosotros (17). La insuficiencia aórtica significativa en la VAB ocurre predominantemente en varones y la asimetría valvular asociada a mayor prolapso valvular podrían desempeñar un rol en su progresión. Dado que el prolapso puede ser identificado con ETT y sería un predictor de eventos y de disfunción significativa, creemos que resulta relevante determinar su presencia e incluir su descripción en los informes ecocardiográficos de pacientes con VAB.

Por último, resulta importante destacar que la dilatación aórtica es prevalente en estos pacientes. (19, 20) En los pacientes con VAB la dilatación aórtica es más frecuente que en la población general (19). Su hallazgo puede ser determinante en la evolución, ya

sea por contraindicación de determinadas actividades deportivas, por la necesidad de un seguimiento más estrecho y por el requerimiento de cirugía ante el aumento significativo de los diámetros con mayor riesgo de ruptura y/o disección aórtica. En nuestro estudio la indicación quirúrgica se realizó por los diámetros aórticos en tres pacientes, antes que por la disfunción valvular.

La tasa de crecimiento aórtico anual en pacientes con VAB es considerable teniendo en cuenta que se trata de una cardiopatía congénita. En la era de la indicación quirúrgica profiláctica la tasa de síndromes aórticos agudos es más baja que la reportada en los estudios antiguos. (20, 21) Si bien en nuestra cohorte no se observaron síndromes aórticos agudos, probablemente la incidencia sea menor por la indicación quirúrgica profiláctica cuando el riesgo de disección es elevado (diámetro mayor de 5,5cm en ausencia de factores de riesgo). Asimismo, un seguimiento más prolongado permitiría evaluar la real incidencia de esa complicación.

Limitaciones y fortalezas

Como limitaciones de este estudio consideramos que el seguimiento es aún corto, ya que se trata de una cardiopatía congénita. Sin embargo, la realización de estudios prospectivos longitudinales en la Argentina es dificultosa; además, consideramos que la información que arroja el estudio es valiosa, aun con 5 años de seguimiento. Estos resultados reflejan los primeros años de seguimiento de la cohorte, que aún continúa.

Asimismo, no incluimos a los pacientes pediátricos, dado que en nuestro centro atendemos pacientes a partir de los 18 años. Todos los pacientes son los que se encontraban asintomáticos al momento de la inclusión y en los cuales la conducta acerca del seguimiento y la intervención se tomaron de manera independiente.

Por otra parte, a menos de la mitad de los pacientes se les realizó una tomografía computada y/o resonancia cardíaca magnética, por lo que la prevalencia de la dilatación aórtica podría estar subestimada, ya que el ETT presenta limitaciones para evaluar la totalidad de la aorta torácica.

La detección de grupos de riesgo en los pacientes con una patología que requiere seguimiento de por vida permite utilizar los recursos de salud de manera más criteriosa. Incluso, el seguimiento estrecho permitiría determinar el momento de indicación quirúrgica, con su consecuente impacto en el pronóstico del paciente.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio con 4.9 años de seguimiento evidencian una elevada incidencia de disfunción valvular aórtica significativa y de eventos cardiovasculares mayores (a expensas de la cirugía de reemplazo valvular aórtico) en los pacientes adultos jóvenes con VAB.

Los pacientes con uno o más de los siguientes factores: prolapso valvular aórtico, calcificación valvular aórtica significativa y/o edad mayor de 50 años presentaron mayor incidencia de disfunción valvular aórtica significativa y de eventos mayores durante el seguimiento. Estos hallazgos permitirían identificar subgrupos de riesgo e intensificar su seguimiento cardiológico.

Direcciones futuras

Nuestro grupo actualmente está llevando a cabo un subestudio para evaluar la utilidad de la tomografía multicorte cardíaca combinada con ETT para la cuantificación de calcio y la identificación precoz de características valvulares en adultos con VAB. Además, proyectamos realizar la verificación del valor predictivo de los factores de riesgo propuestos en una cohorte de pacientes con VAB de otra institución.

Agradecimientos

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

A nuestras familias por comprender que ser investigador independiente en la Argentina implica trabajo y entrega sin remuneración alguna.

BIBLIOGRAFÍA

- Nistri S., Basso C., Marzari C., Mormino P., Thiene G. Frequency of Bicuspid Aortic Valve in Young Male Conscripts by Echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005;96:718-21. <http://doi.org/d742rd>
- Verma S., Siu S.C. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *New Engl J Med* 2014;370:1920-9. <http://doi.org/cjpp>
- Roberts W.C., Vowels T.J., Ko J.M. Natural History of Adults with Congenitally Malformed aortic valves. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:287-308. <http://doi.org/f4dtvw>
- Fedak P.W., Verma S., David T.E., Leask R.L., Weisel R.D. Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106:900-4. <http://doi.org/d6phwp>
- Carrero M.C., Díaz Babio G., Masson G., Constantin I., Veron F., Mezzadra M. Mecanismos de la disfunción y marcadores pronósticos en la válvula aórtica bicúspide. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:109-17.
- Yousry M., Rickenlund A., Petrini J., Jenner J., Liska J., Eriksson P. et al. Aortic valve type and calcification as assessed by transthoracic echocardiography. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015;35:306-13. <http://doi.org/f3ph2c>
- Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis. *Circulation*. 2005;111:3316-26 <http://doi.org/ftz265>
- McConkey H, Zhao Z, Redwood S, Chen M, Prendergast BD. Timing and mode of intervention for patients with left sided valvular heart disease: an individualized approach. *Prec Clin Med* 2018;1:118-28. <http://doi.org/dgk7>
- Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111:832-4. <http://doi.org/bkd5mn>
- Otto C.M. Valvular Aortic Stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141-51. <http://doi.org/c7ncbf>
- Ribeiro GS, Tartof S, Oliveira D, Guedes A, Reis M, Riley L, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-Based Study in a Brazilian Urban Center. *PLoS ONE* 2012;7:e37855. <http://doi.org/dd3s>
- Culler S.D., Cohen D.J., Brown P.P., Kugelmass A.D., Reynolds M.R., Ambrose K. et al. Trends in Aortic Valve Replacement Procedures Between 2009 and 2015: Has Transcatheter Aortic Valve Replacement Made a Difference? *Ann Thorac Surg* 2018;105:1137-43. <http://doi.org/gc88p4>
- Tzemos N., Therrien J., Yip J., Thanassoulis G., Tremblay S., Jamorski M.T. et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA Cardiol* 2008;300:1317-25. <http://doi.org/bkxwbz>
- Michelena H.I., Desjardins V.A., Avierinos J.F., Russo A., Nkomo V.T., Sundt T.M. et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117:2776-84. <http://doi.org/cmrxvf>
- Fernandes S.M., Khairy P., Sanders S.P., Colan S.D. Bicuspid Aortic Valve Morphology and Interventions in the Young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2211-4. <http://doi.org/bz7v7k>
- Kong W.K., Delgado V, Poh K.K., Regeer M.V, Ng A.C., McCormack L. et al. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aorti. *JAMA Cardiol*. 2017;2±:285-92. <http://doi.org/cjgm>
- Evangelista A., Maldonado G., Villalba N. Válvula aórtica bicúspide en busca de los determinantes de la disfunción valvular y la dilatación aórtica. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:553-7.
- Rosenhek R., Binder T., Porenta G., Lang I., Christ G., Schemper M., et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-7. <http://doi.org/d3347g>
- Bahler R.C., Desser D.R., Finkelhor R.S., Brener S.J., Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999;84:1044-8. <http://doi.org/cwnznj>
- Michelena H.I., Khanna A.D., Mahoney D., Margaryan E., Topilsky Y., Suri R.M., et al. Incidence of Aortic Complications in Patients With Bicuspid Aortic Valves. *JAMA* 2011;3:1104-12. <http://doi.org/ddb398>
- Michelena H., Detaint D., Nkomo V., Vahanian A., Jondeau G., Enriquez-Sarano M. Patterns of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan and annuloaortic ectasia. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl 1):5952. <http://doi.org/dd3t>